Zeitschrift: Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires

Herausgeber: Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte

Band: 117 (1975)

Heft: 1

Artikel: Zur Calcinose des Jungferkels

Autor: Häni, H. / Rossi, G.L.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-588664

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 15.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Schweiz. Arch. Tierheilk. *117*, 19–30. 1975

Aus dem Institut für Tierpathologie (Prof. Dr. H. Luginbühl)
der Universität Bern

Zur Calcinose des Jungferkels[1]

II. Pathogenese

von H. Häni und G. L. Rossi[2]

Einleitung und Literaturübersicht

In der vorangehenden Arbeit (Häni et al., 1975) wurden gehäufte Fälle von Calcinose bei Jungferkeln beschrieben und als Ursache davon D-Hypervitaminose und Calciphylaxie diskutiert. D-Hypervitaminose liess sich mit anamnestischen Erhebungen in den wenigsten Fällen beweisen. Deshalb verstärkte sich der Verdacht, dass ihnen pathogenetisch Calciphylaxie (Selye, 1962; Selye und Berczi, 1970) zugrunde liege. An dieser Stelle wurde auch darauf hingewiesen, dass prophylaktische Gaben von Vitamin- und Antibiotikapräparaten in der Ferkelaufzucht weit verbreitet sind. Gleichzeitig wird in den ersten Lebenstagen mit Eisenpräparaten intensiv Anämieprophylaxe betrieben. Dies war auch bei den meisten Spontanfällen makroskopisch durch bräunliche Verfärbung sowie histologisch durch positiven Eisennachweis in Muskulatur, subkutanen Lymphknoten und Leber zu bestätigen.

Calciphylaxie ist eine induzierte systemische Hypersensibilität, wobei Gewebe auf bestimmte Agenzien mit Verkalkung reagieren (Selye et al., 1961; Selye, 1962, 1962a; Selye und Berczi, 1970). Der Körper wird zuerst durch Vitamin D_2, D_3, Dihydrotachysterol oder Parathormon sensibilisiert. Werden diese sensibilisierenden Agenzien allein im Exzess gegeben, bewirken sie unspezifische metastatische Verkalkungen an Prädilektionsstellen (Magen, Nieren, kardiovaskuläres System). In niederen Dosen sensibilisieren sie Gewebe. Nach einer kritischen Zeitperiode wird ein provozierendes Agens gegeben. Als solches gelten Metallsalze, Eiweiss, Eidotter und bestimmte organische Substanzen. Es gelingt jedoch, auch lediglich durch Traumen (z.B. Auszupfen der Haare) die Reaktion hervorzurufen. Daneben rufen verschiedene Stoffe durch selektive Schädigung bestimmter Organe dystrophische Verkalkung hervor, ohne sensibilisierende Eigenschaften zu besitzen (z.B. Quecksilber: Nierentubuli). Zwischen dystrophischer Verkalkung, direkter Calcification und Calciphylaxie bestehen also eindeutige Unterschiede. Der Typ der Verkalkung und die Organverteilung ist abhängig vom provozierenden Agens und seiner Anwendungsroute. Die kritische Zeitperiode ist nicht für alle calciphylaktischen Reaktionen

---

[1] Untersuchungen mit finanzieller Unterstützung durch das Eidgenössische Veterinäramt.

[2] Adresse der Autoren: Postfach 2735, CH-3001 Bern (Schweiz).

konstant. Auch werden bei veränderter Reihenfolge in der Gabe des sensibilisierenden und provozierenden Agens qualitativ verschiedene Reaktionen beobachtet. Es sind mehrere Typen von calciphylaktischen Reaktionen bekannt. Lokale Calciphylaxie entsteht durch subkutane Injektion des provozierenden Agens, systemische Calciphylaxie durch intravenöse Applikation.

Nach zusätzlicher Gabe von Substanzen, die eine Degranulierung von Mastzellen bewirken (Dextran, Viomycin, Polymyxin), findet sich Mastocalciphylaxie (lokal oder systemisch). Dabei ziehen die freigewordenen Mastzellengranula Eisen an sich und verkalken anschliessend. Durch calciphylaktische Desensibilisierung mit verschiedenen Substanzen (Eisen-, Aluminium-Dextran, Eigelb, d.h. verschiedenen provozierenden Agenzien) oder Anacalciphylaxie werden Verkalkungen bei Calciphylaxie oder Überdosierung eines sensibilisierenden Agens verhindert. Bei der sogenannten Calcergie entstehen ohne vorhergehende Sensibilisierung Verkalkungen durch direkt calcifizierende Agenzien oder Calcergene (z.B. Bleiacetat). Auch hier können lokale oder systemische Reaktionen sowie Mastocalcergie unterschieden werden. Calcergene bewirken eine vorübergehende Hypercalcämie und Hyperphosphatämie (Gabbiani und Tuchweber, 1970). Diese Reaktion ist aber nicht typisch, da sie auch von anderen nicht calcergenen Metallen erzeugt wird. Corticoide haben keinen Einfluss auf Calcergie und Calciphylaxie (Gabbiani und Tuchweber, 1970).

Intoxikation mit Dihydrotachysterol führt bei der Ratte zum Syndrom verfrühten Alterns mit selektiver Verkalkung der Arterienmedia (Gabbiani und Selye, 1963; Strebel und Wagner, 1970). Durch wiederholte intraperitoneale Gabe von Vitamin A entsteht Calcinose der Koronararterien und des Myokards (Strebel und Wagner, 1970). Hier ist fraglich, ob Vitamin A auch als sensibilisierendes Agens zu gelten hat.

Am Modell der Calciphylaxie wurde die Pathogenese von Gewebsverkalkungen untersucht. Aus solchen Versuchen geht hervor, dass Calciphylaxie nicht eine simple Form dystrophischer Verkalkung ist (Seifert, 1970; Strebel und Wagner, 1970). Durch eine bestimmte Versuchsanordnung lässt sich zum Beispiel selektive Verkalkung der Vagi erzeugen, wobei degenerative Erscheinungen an den Nerven fehlen (Strebel und Wagner, 1970). Entzündung und Nekrose in einem verkalkten Gebiet sprechen nicht unbedingt für dystrophische Verkalkung, führt doch Kalkablagerung allein zu Gewebsreizen und damit zu Entzündung und Nekrose (Selye, 1962a).

Die Störung der Calcium-Homöostase stellt lediglich den Initialfaktor dar. In einer Kettenreaktion mit erhöhtem Bindegewebsstoffwechsel (Faserprotein, Mucopolysaccharide, alkalische Phosphatase, ATP, Gewebs-pH) entsteht erst Calcinose (Gerlach et al., 1970; Johnson und Alkek, 1970; Seifert, 1970).

Morphologisch können drei Stadien unterschieden werden (Seifert, 1970). Zuerst kommt es zu Schwellung und Aktivierung der mesenchymalen Zellen und Fasern. Später erfolgt Mineralisierung an Basalmembranen, kollagenen und elastischen Fasern mit Faserdestruktion und Synthese von Fasern und Mucopolysacchariden. Darauf setzt Reparation mit Zell- und Faserproliferation

sowie Phagocytose des abgelagerten Calciums durch Fremdkörper-Riesenzellen ein. Am Modell der calciphylaktischen Lungenfibrose und Arteriopathie werden diese Vorgänge deutlich (Seifert, 1970). Wird Ratten peroral Dihydrotachysterol und nach 24 Stunden intravenös $CrCl_3$ gegeben, wird zuerst Schwellung von Zellen und Fasern in Alveolarmembranen beobachtet. Dann folgt Mineralisation der Basalmembranen und elastischen Fasern mit Faserdestruktion und erhöhter zellulärer Aktivität. Schliesslich kommt es zu fibröser Induration (honeycomb lung) und Calcium-Phagocytose durch Fremdkörper-Riesenzellen. Die Ausdehnung der Lungencalcinose wird durch den Blutcalciumspiegel bestimmt. Ähnlich findet sich bei der calciphylaktischen Arteriopathie (Dihydrotachysterol peroral, Eisen-Komplex intravenös) in Koronararterien und Aorta zuerst Schwellung der Endothelien und des Mesenchyms mit Ablagerung saurer Mucopolysaccharide. Entlang elastischen Fasern und in Mucopolysacchariden wird später Calcium abgelagert. Die darauffolgende mesenchymale Proliferation führt zu Gefässstenose. Wird die Zellproliferation und der Gewebsstoffwechsel durch Cytostatica gehemmt, werden die Gewebe vor Verkalkung geschützt (Gerlach et al., 1970). In der Literatur sind zwei Fälle von generalisierter Calcinose bei Jungferkeln beschrieben, wo als Ursache Calciphylaxie vermutet wurde (Ablett et al., 1969; Bille, 1970). Ablett et al. (1969) beobachteten bei einem Teil von 150 drei Tage alten Ferkeln, denen simultan in verschiedenen Hintergliedmassen ein Eisenpräparat und 125000 IE Vitamin D_3 verabreicht worden war, 48 Stunden nach der Injektion Schwellung an der Eisen-Injektionsstelle. Innerhalb von 3 Wochen erkrankten 38 und starben 10 Tiere. Bei 2 euthanasierten Tieren wurden Verkalkungen an Injektionsstelle, in Nieren, Aorta und muskulären Arterien nachgewiesen. Ferner bestand eine nicht näher beschriebene Pneumonie. Bille (1970) sah in mehreren Würfen aus verschiedenen Beständen gewaltige Lokalreaktionen nach Eisen- und Vitamin-D_3-Injektion mit ausgedehnten Verkalkungen in Gefässen, Bindegewebe und Nieren. Penn (1970) führte aufgrund der Befunde von Ablett et al. (1969) Versuche mit Ratten durch. Er verwendete verschiedene Eisenpräparate, die subkutan zwischen den Schulterblättern injiziert wurden, und Vitamin D_3, das er intramuskulär verabreichte. Verschiedene Eisenpräparate waren in Vorversuchen als gleichwertig einzustufen, minimal mussten pro Ratte 10 mg gegeben werden, um Calciphylaxie hervorzurufen. Die ED_{50} des Vitamins D_3 wurde mit 255000 IE/kg KGW angegeben, bei der Injektion von 500000 IE zeigten 100% der Tiere Calciphylaxie. Als positive Reaktion wurde Verhärtung der Haut und Hautgewichtszunahme 5 Tage nach der zweiten Injektion gewertet. Makroskopisch konnte keine systemische Reaktion beobachtet werden. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Versuchsanordnungen (zuerst Vitamin-D-Injektion und nach 24 Stunden Eiseninjektion oder umgekehrt). Die Injektion von 550000 IE Vitamin D_3 allein bewirkte keine signifikante Hautgewichtszunahme. Bille wies 1973 darauf hin, dass ein durch Kontamination mit Eisen verändertes Vitaminpräparat (bei Verwendung der gleichen Spritze) pathogenetisch von Bedeutung sein könnte.

Er führte Versuche an Ferkeln durch mit 0,5- bis 20%iger Eisenkontamination des Vitaminpräparates. Bei über 5%iger Kontamination sah er Reaktionen, jedoch arbeitete er mit sehr kleinen Tierzahlen und ohne Kontrollgruppen. Die Beimischung von Vitamin A im Verhältnis 1:1 zum Vitamin D hatte scheinbar keinen Einfluss auf das Entstehen der Calcinose, obwohl Vitamin A die Erscheinungen bei D-Hypervitaminose mildern soll. Jedes Tier erhielt neben der Eisen-kontaminierten Vitamin-D-Lösung eine provozierende Eiseninjektion. Die sensibilisierende Wirkung der Vitamin-D_3-Lösung soll durch Kontamination mit Eisen potenziert werden. In der zitierten Arbeit findet sich auch der Hinweis auf die relative Seltenheit des Syndroms, obwohl grosse Tierzahlen mit Vitamin D und Eisenpräparaten behandelt werden.

Patterson und Allen (1970) wiesen bei 8 Tage alten Ferkeln von Muttersauen, die in fortgeschrittener Trächtigkeit mit Vitamin-E-armer Diät gefüttert worden waren, 4½ Stunden nach intraperitonealer Eiseninjektion erhöhten Plasmaspiegel von Calcium, Magnesium und Phosphor nach. Nach Gabbiani und Tuchweber (1970) findet sich diese Reaktion aber auch bei vielen nicht calcergenen Metallen.

Gaben von Vitaminpräparaten und Eisenverbindungen gleichzeitig oder in kurzen Zeitabständen scheinen also für Ferkel nicht ungefährlich. Eisenpräparate allein können jedoch bei Ferkeln auch zu toxischen Erscheinungen führen.

Todesfälle wenige Stunden bis mehrere Tage nach Injektionen verschiedener Eisenpräparate beobachteten Überschär (1966), Bollwahn und Überschär (1969). Die Zahl der Zwischenfälle ist relativ klein, teilweise können auch ältere Tiere verenden. Grundsätzlich ist kein Präparat als unschädlich anzusehen. Pathologisch-anatomisch bestehen Blauverfärbung der Haut, hochgradige Ödematisierung und bräunliche Verfärbung der Subkutis und der Muskulatur sowie Blutungen und Nekrosen. Histologisch finden sich in der Muskulatur schwere degenerative und entzündliche Veränderungen. Frei im Gewebe und gespeichert in Makrophagen ist massenhaft Eisen nachweisbar. Ferner ist Stauung der innern Organe und Lungenödem nachweisbar. Bei einem Teil der Tiere konnten lokale Infektionen nachgewiesen werden, die aber wahrscheinlich keine Rolle spielen. Lindvall et al. (1972) glauben zwar, dass das RES durch Eisen blockiert und damit die Einwirkung der Toxine bei Infektionen wegen fehlender Elimination aus dem Kreislauf erhöht wird.

Blandford und Lodge (1966) sahen akute Lebernekrose nach mehrmaligen Eiseninjektionen bei einem 15 Wochen alten Fasel. Bei Ferkeln scheinen trotz dieses Befundes die Muskelveränderungen im Vordergrund zu stehen, während Kaninchen bei Eisenintoxikation (Patterson et al., 1971; Patterson und Allen, 1972) mit Leberversagen reagieren. Eisen katalysiert die Peroxydation der hochungesättigten Fettsäuren in den Lipoproteinmembranen der Muskulatur. Dies führt zu Austritt von Kalium und Enzymen sowie Schädigung von Zellorganellen. Die Hyperkaliämie hat EKG-Veränderungen und Herzstillstand zur Folge (Patterson et al., 1967, 1969; Patterson und

Allen, 1972). Die Resistenz älterer Tiere lässt sich wahrscheinlich durch grössere Nierenausscheidung erklären und dadurch, dass die Calciummobilisierung die Peroxydbildung an Muskelzellmembranen verhindert (Patterson und Allen, 1970, 1972). Das injizierte Eisenpolysaccharid wird nach 6–24 Stunden in histiozytären Zellen und aktivierten Fibroblasten gespeichert und rasch zu zweiwertigen Verbindungen reduziert. Gleichzeitig wird auch das Polysaccharid von den Zellen aufgenommen und ab- und umgebaut. Schliesslich werden daraus organische Eisenverbindungen aufgebaut (Hämosiderin, intracytoplasmatische Neutralisation des Ferrihydrats, Überschär und Bollwahn, 1967). Nach Hansen (1970) soll bei einzelnen Präparaten die Braunverfärbung an der Injektionsstelle bis ins Schlachtalter bestehenbleiben. Gelegentlich fällt die Eisenreaktion in solchen Fällen negativ aus, aber im UV-Licht kann deutliche Fluoreszenz nachgewiesen werden. Hansen (1970) führt dies auf schwere Gewebsoxydation an der Injektionsstelle durch das Eisenpräparat mit Bildung von Ceroidpigment zurück. Die meisten Autoren weisen darauf hin, dass Vitamin-E-Mangel Eisenintoxikation begünstigt (Bollwahn und Überschär, 1969; Kradel, 1970; Patterson et al., 1967, 1969, 1971; Patterson und Allen, 1972). Dabei muss die Substitution mit Vitamin E vor oder gleichzeitig mit der Eiseninjektion erfolgen (Kradel, 1970).

In der Praxis wird bei neugeborenen Ferkeln eine Vitaminbehandlung in Form einer A-D_3-E-Kombination vielfach gleichzeitig mit der Eisenprophylaxe durchgeführt (Bader und Biedermann, 1972, 1972a). Ein positiver Einfluss einer solchen Behandlung (200 mg Eisen, 75000 IE Vitamin A, 37500 Vitamin D_3, 30 mg Vitamin E) auf die Gewichtsentwicklung von der Geburt bis zum Absetzen konnte von den genannten Autoren zwar nicht nachgewiesen werden.

Beobachtungen in der Literatur zeigen, dass auch bei peroraler Eisenapplikation Zwischenfälle möglich sind (Überschär, 1966; Brag, 1957, zit. nach Lindvall et al., 1972). Selber sahen wir einen Fall, bei welchem mehrere Saugferkel an schwerer diphtheroider Gastritis eingegangen waren (Häni, 1972). Die orale Eisensubstitution hat innerhalb der ersten 12 Lebensstunden zu erfolgen, da die Resorption mit zunehmendem Alter signifikant abnimmt (Blomgren und Lannek, 1971; Schmitz und Müller, 1973). Da die spontan an Calcinose erkrankten Ferkel vielfach mit kombinierten Antibiotika-Vitamin-Präparaten behandelt worden waren (Häni et al., 1975), soll auch auf mögliche lokale Reizwirkung von Antibiotika hingewiesen werden. Untersuchungen darüber wurden von Rasmussen und Høgh (1971) durchgeführt. Penicillin und Streptomycin zeigten geringe Reizwirkung, während Erythromycin, Spiramycin, Terramycin und Tetracycline und Tylosin schwere Gewebsveränderungen (Nekrose, Blutungen, Fremdkörper-Reaktion, Fibrose) hervorriefen.

Zur weiteren Abklärung der Pathogenese der spontanen Calcinose wurden Rattenversuche mit dem Calciphylaxie-Modell durchgeführt. Dabei wurden Kombinationspräparate verwendet, die in der Anamnese sehr häufig genannt worden waren (Häni et al., 1975).

Eigene Versuche

a) Material und Methoden

Im ersten Versuch wurden 3 ×6 Gruppen mit je 10 weiblichen 100 g schweren Ratten gebildet. Als sensibilisierendes Agens diente ein kombiniertes Vitamin-Antibiotikum-Präparat, dessen Zusammensetzung in Tab. 1 notiert ist (Präparat A). Als provozierendes Agens wurde ein Eisen-Hydroxyd-Dextran-Komplex verwendet (Präparat B).

Tab. 1

Präparat A	
Procain-Penicillin G	100 000 IE pro ml
Dihydrostreptomycin (Sulf.)	100 000
Vitamin A	50 000
D_3	50 000
B_1	5 mg
B_2	2,5 mg
B_{12}	1 mg
E	15 mg
Prednisolonacetat	2 mg
	wässrige Suspension
Präparat B	
Eisen-Hydroxyd-Dextran-Komplex	

Gruppe I erhielt Eisen- und Vitaminpräparat gleichzeitig intramuskulär in verschiedene Hintergliedmassen. Gruppe II wurde zuerst das Eisen- und 24 Stunden später das Vitaminpräparat injiziert, für Gruppe III erfolgten die Injektionen in umgekehrter Reihenfolge. Gruppe IV bekam nur Eisen, Gruppe V nur das Vitaminpräparat. Gruppe VI diente als unbehandelte Kontrolle. Dosierung für das Vitamin D war im Versuch A 500000 IE/kg KGW, im Versuch B 100000 IE und im Versuch C 20000 IE. Eisen wurde in allen Versuchen in der Dosis von 10 mg pro Tier gegeben. Die Tiere wurden 5 Tage nach der zweiten Injektion euthanasiert. Muskulatur (beide Injektionsstellen), Lunge, Herz, Aorta, Nieren, Magen und Leber wurden histologisch mit der Kossa-Färbung auf Verkalkungen untersucht.

Die Organverkalkungen wurden in vier Schweregrade eingestuft und so jedem Tier ein Verkalkungs-Score zugeordnet. Zur statistischen Beurteilung wurde eine Varianzanalyse durchgeführt. Ferner wurden die Tiere am Anfang und Schluss des Versuchs gewogen.

Im zweiten Versuch wurden die Antibiotika weggelassen. Hier wurden 3 Gruppen mit 10 weiblichen Ratten im Gewicht von 100 g gebildet. Als sensibilisierendes Agens diente ein handelsübliches kombiniertes Vitaminpräparat (Präparat A), dessen Zusammensetzung in Tab. 2 notiert ist. Als provozierendes

Agens wurde der gleiche Eisen-Hydroxyd-Dextran-Komplex wie im ersten Versuch benützt (Präparat B).

Tab. 2

Präparat A	
Vitamin A	100 000 IE pro ml
D_3	50 000 IE
E	0,03 g
	in öliger Lösung
Präparat B	
Eisen-Hydroxyd-Dextran-Komplex	

Gruppe I wurden beide Präparate gleichzeitig intramuskulär in verschiedene Hintergliedmassen injiziert. Gruppe II erhielt das Vitaminpräparat, Gruppe III diente als unbehandelte Kontrolle. Vitamin D und Eisen wurden gleich wie im ersten Versuch A dosiert (500000 IE/kg KGW resp. 10 mg pro Tier). 5 Tage nach der Behandlung wurden die Tiere euthanasiert. Das Material wurde anschliessend wie im ersten Versuch aufgearbeitet.

b) Resultate

1. Versuch

Die Werte der Verkalkungs-Scores des Versuchs A sind in Tab. 3 aufgeführt.

Tab. 3

Gruppe	Verkalkungs-Score $\bar{x} \pm SF$	Signifikante Unterschiede $p < 0{,}01$
A I	14,1 ± 1,23	A I + A II + A III/A IV + A V + A VI
A II	17,0 ± 1,32	
A III	14,1 ± 1,14	
A IV	0,5 ± 0,31	A V/A IV + A VI
A V	8,1 ± 1,68	
A VI	0,5 ± 0,22	

Signifikante Unterschiede ($p < 0{,}01$) bestehen zwischen den ersten drei Gruppen, in denen die Präparate in verschiedener Reihenfolge gegeben worden waren, und den verschiedenen Kontrollgruppen sowie zwischen Vitaminkontrolle und den beiden andern Kontrollgruppen resp. den ersten drei Gruppen.

Bei der Sektion liessen sich an der Eisen-Injektionsstelle bereits makroskopisch Knoten nachweisen. Histologisch war die Muskulatur bei den meisten Fällen beidseits verändert; wo nur einseitige Läsionen bestanden, fanden sie sich an der Eisen-Injektionsstelle. Neben Hyalinisierung und Zerfall von Mus-

kelfasern war Einsprossen von Granulationsgewebe (Rundzellen, neutrophile und vereinzelt eosinophile Granulozyten, Riesenzellen, Fibroblasten) feststellbar (Abb. 1). Eisenpigment lag frei im Gewebe oder gespeichert in Makrophagen. Reaktiv-entzündliche Veränderungen waren in innern Organen nicht vorhanden. Kalkablagerungen fanden sich entlang von Fasern in der Subkutis, interstitiell im Fettgewebe, in Gefässen und in zerfallenen Muskelfasern (Abb. 2). Daneben waren am stärksten Nieren und Magen verändert. Die Nieren zeigten Kalkzylinder und herdförmige Verkalkung der Basalmembranen, Glomerula und Gefässe. Im Magen waren neben Drüsenstroma und -zellen gelegentlich auch Serosa und Muskularis verkalkt (Abb. 3). Herz und Lunge waren weniger befallen; so fanden sich herdförmige Kalkablagerungen in Alveolarsepten, Koronargefässen (Abb. 4), im Epikard und seltener perivaskulär im Myokard. In Aorta und Leber waren keine Verkalkungen vorhanden. Bei allen Tieren, die Eisen erhalten hatten, war in Kupfferschen Sternzellen gespeichertes Eisenpositives Pigment nachweisbar. Daneben bestanden gelegentlich kleine Mikronekrosen mit entzündlicher Infiltration, Aktivierung des RES und Schwellung und Granulierung der Hepatozyten. In der Gruppe A II, die zuerst Eisen und nachher Vitamin erhalten hatte, gingen zwei Tiere während des Versuchs ein. Sie zeigten in Muskulatur geringgradigere und in innern Organen (Lunge und Herz) hochgradige Verkalkungen. In den Versuchen B und C mit den niederen Vitamindosierungen bestehen keine signifikanten Unterschiede zu den Kontrollgruppen. Dort konnten nur bei einzelnen Tieren kleine Granulations- und Verkalkungsherde an der Stelle nachgewiesen werden, wo das Antibiotikum-Vitamin-Präparat injiziert worden war.

2. Versuch

In allen drei Gruppen konnten weder lokale noch systemische Verkalkungen nachgewiesen werden. An der Vitamin-Injektionsstelle fanden sich Herde mit Sprossung von Granulationsgewebe.

Diskussion

Mit den Versuchsanordnungen in der ersten Serie ist es gelungen, bei Ratten Calciphylaxie zu erzeugen. Obwohl die Präparate intramuskulär verabreicht worden waren, entstand eine systemische Reaktion mit Verkalkungen in innern Organen (Niere, Magen, Herz, Lunge). Bei der Ratte ist diese syste-

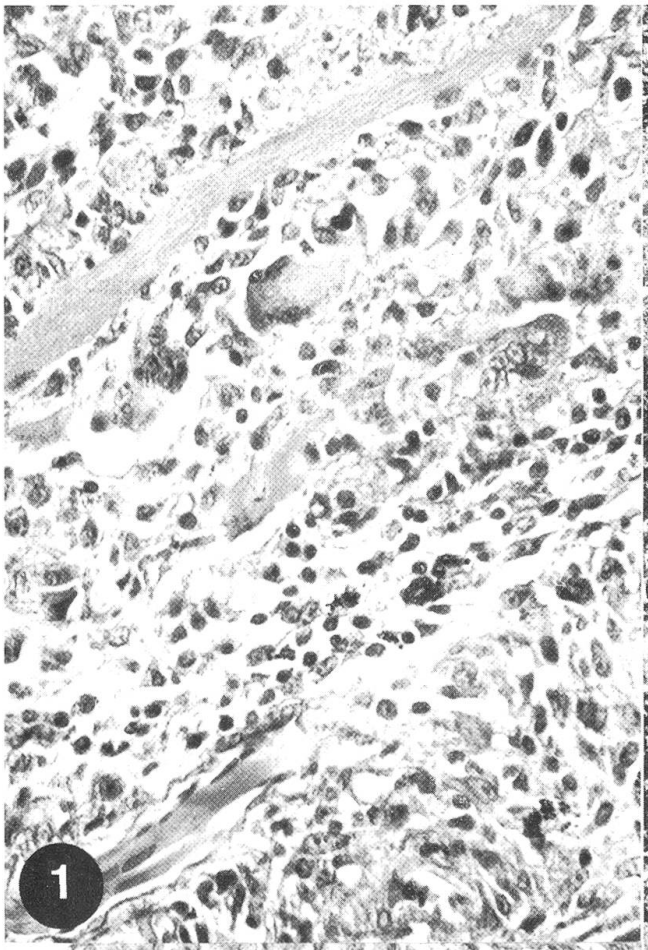
---

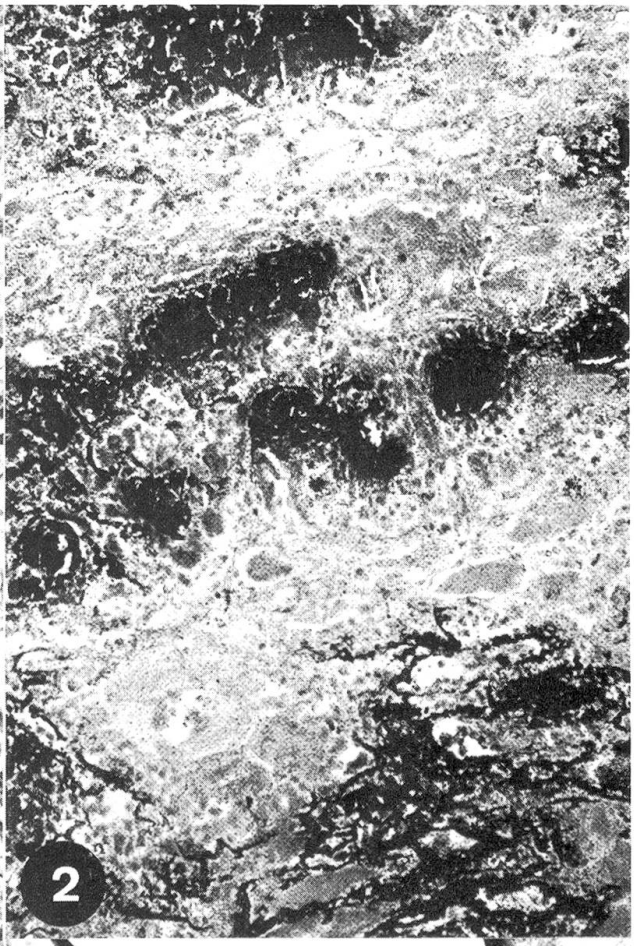
Abb. 1 Muskulatur: Myolyse und reaktiv-entzündliche Veränderungen (Rundzellen, Granulozyten, Riesenzellen); HE-Färbung, mittlere Vergrösserung.

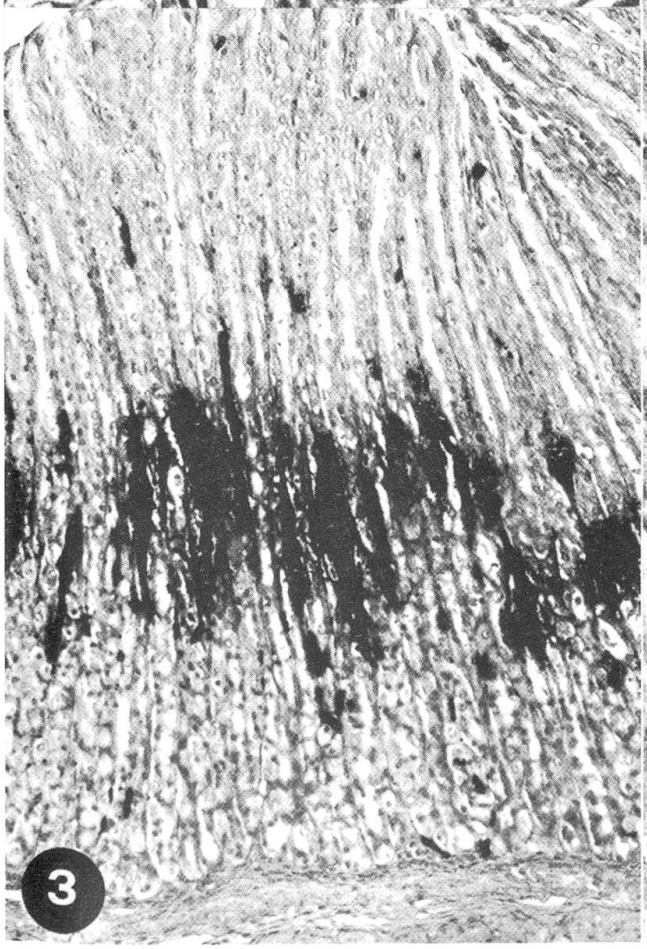
Abb. 2 Muskulatur: Myolyse und multiple Kalkherde; Kossa-Färbung, schwache Vergrösserung.

Abb. 3 Magen: Herdförmige kompakte Kalkablagerungen in Drüsenstroma und -zellen; Kossa-Färbung, schwache Vergrösserung.

Abb. 4 Myokard: Verkalkungen in intramuralen Koronargefässen; Kossa-Färbung, mittlere Vergrösserung.


1


2


3

4

mische Verkalkung zwar nicht so ausgeprägt wie in den beschriebenen Spontanfällen bei Ferkeln, wo besonders hervorstechende Veränderungen in Lunge und Herz vorhanden waren (Häni et al., 1975). Auch die Organverteilung war unterschiedlich; waren doch bei der Ratte vor allem Magen und Nieren betroffen. Möglicherweise liegt dies in unterschiedlicher Reaktionsweise der verschiedenen Spezies begründet. Die intramuskuläre Anwendungsroute wurde gewählt, um den praktischen Verhältnissen beim Ferkel gerecht zu werden. In den ersten drei Versuchen, wo die kritische Zeitperiode variiert worden war, bestanden keine signifikanten Unterschiede. Damit spielt es keine Rolle für die Entwicklung der Calciphylaxie, ob die Präparate gleichzeitig oder zuerst das Eisen- resp. das Vitaminpräparat gegeben werden. Die Differenz in der Resorptionszeit der verschiedenen Präparate macht wahrscheinlich die kritische Zeitperiode aus (Selye, 1962). Mit dem kombinierten Vitaminpräparat allein konnte eine Calcinose erzeugt werden. Sie fiel zwar signifikant leichter aus als im Calciphylaxie-Modell, aber es bestand auch ein signifikanter Unterschied zu den Kontrollgruppen. Dieser Befund steht im Gegensatz zu Penn (1970), der mit der gleichen Dosierung von Vitamin D_3 (500000 IE/kg KGW) keine Hautverkalkung erzeugen konnte. Durch die histologische Untersuchung waren möglicherweise schon feinere Kalkablagerungen erfassbar als mit blosser Messung der Hautgewichtszunahme.

Mit 500000 IE/kg KGW war die Dosis von Vitamin D_3 im Versuch A sehr hoch. Damit konnten wir aber wie Penn (1970) bei 100% der Tiere Calciphylaxie erzeugen. Die ED_{50} soll nach Penn bei 255000 IE/kg KGW liegen. Von diesen Zahlen sind Rückschlüsse auf Ferkel nur bedingt möglich. Ablett et al. (1969) wiesen spontane Calciphylaxie bei drei Tage alten Ferkeln nach, die lediglich 125000 IE Vitamin D_3 erhalten hatten. In den Experimenten von Bille (1973) genügten bereits 100000 IE, die Reaktion bei einem Teil der behandelten drei Tage alten Tiere hervorzurufen. Eine Injektion von 100000 IE Vitamin D_3 ist wahrscheinlich bei Ferkeln als bereits kritisch zu betrachten, wenn sie vor, gleichzeitig oder nach der Eisengabe erfolgt. Die in allen Versuchen verwendete Eisendosis von 10 mg pro Ratte oder 100 mg/kg KGW entspricht der für Ferkel empfohlenen Menge.

Obwohl Vitamin A die Erscheinungen der D-hypervitaminotischen Calcinose mildern soll (siehe bei Häni et al., 1975), entstand auch bei der Beimischung von Vitamin A im Kombinationspräparat im Verhältnis 1:1 zum Vitamin D_3 Calciphylaxie. Auch Bille (1973) konnte in seinen Experimenten keinen mildernden Effekt nachweisen.

Mit dem reinen Vitaminpräparat konnten die Resultate des ersten Versuchs nicht reproduziert werden. Dies ist wahrscheinlich durch verlangsamte Resorption der öligen Vitaminlösung bedingt und kaum durch höhere Vitamin-A-Beimischung. Penn (1970) und Bille (1973) führten ihre Versuche mit wässrigen Vitaminlösungen durch. Damit kann die Frage eines möglichen Einflusses der Antibiotika im Mischpräparat auf die Entwicklung der Calciphylaxie nicht geklärt werden.

Die beschriebenen Spontanfälle (Häni et al., 1975) und die vorliegenden Versuchsergebnisse zeigen, dass bei kombinierter oder in kurzen Zeitabständen erfolgender Behandlung mit Eisen- und Vitamin-D_3-Präparaten Calciphylaxie entstehen kann. Das Syndrom kommt in praxi relativ selten vor, obwohl jährlich Tausende von Ferkeln mit den genannten Präparaten behandelt werden. Die Gründe für das seltene Auftreten sind unklar. Die Gefahr von Calciphylaxie besteht aber immer bei therapeutischen Eingriffen mit den genannten Präparatengruppen.

Im Gegensatz zum Vitamin D_3 ist aber die Gabe von Vitamin E bei Eiseninjektionen zur Vorbeuge von Eisenintoxikationen erwünscht (Bollwahn und Überschär, 1969; Kradel, 1970; Patterson et al., 1967, 1969, 1971; Patterson und Allen, 1971).

Zusammenfassung

Als Ätiologie gehäuft auftretender Fälle von Calcinose bei Jungferkeln (Häni et al., 1975) wird Calciphylaxie diskutiert und mit der Literatur über Calciphylaxie und Eisenintoxikation verglichen. Experimentell konnte systematische Calciphylaxie mit intramuskulärer Injektion von 500 000 IE/kg KGW Vitamin D_3 in einem kombinierten Vitamin-Antibiotikum-Präparat und 100 mg/kg KGW Eisen (Eisen-Hydroxyd-Dextran-Komplex) bei 100% der Ratten erzeugt werden. Dabei spielte es keine Rolle, ob die Präparate gleichzeitig oder zuerst das Eisen- resp. das Vitaminpräparat gegeben wurden. Es wird darauf hingewiesen, dass bei kombinierter oder in kurzen Zeitabständen erfolgender Behandlung mit Eisen- und Vitamin-D_3-Präparaten bei Ferkeln Calciphylaxie entstehen kann. Gleichzeitig wird anhand von Literaturbefunden als kritische Vitamin-D_3-Dosis beim Ferkel 100 000 IE angegeben und das seltene Auftreten des Syndroms betont.

Résumé

Nous avons envisagé la calciphylaxie comme étiologie des nombreux cas de calcinose, trouvés chez des porcelets (Häni et coll., 1975). Les résultats de notre discussion ont été confrontés avec la littérature portant sur la calciphylaxie et l'intoxication au fer. Nous avons pu induire expérimentalement une calciphylaxie généralisée chez 100% des rats par une injection intramusculaire de vitamine D_3 de 500 000 UI/kg p.c. dans une préparation de polyvitamine et d'antibiotique, et par une injection sous-cutanée de 100 mg/kg p.c. de fer (complexe fer-hydroxyde-dextrane). Nous n'avons observé aucune différence lorsque les conditions expérimentales varient: injection simultanée de vitamine D_3 et de fer ou injection de vitamine D_3 et après 24 h de fer et vice versa. Nous mettons l'accent sur le danger que représentent dans l'apparition de la calciphylaxie les traitements de vitamine D_3 et de fer injectés simultanément ou à des courts intervalles chez des porcelets. La dose critique de vitamine D_3 chez les porcelets (100 000 UI) et la rareté du syndrome sont discutées.

Riassunto

Quale fattore eziologico di numerosi casi di calcinosi del porcello presentatosi in un relativamente breve periodo di tempo (Häni et al., 1975) viene discussa la calciofilassi, prendendo pure in considerazione quanto trovasi in letteratura su di essa e sull'intossicazione marziale. Nel presente lavoro fu indotta sperimentalmente una calciofilassi sistemica nel 100% dei ratti trattati con un'iniezone intramuscolare di vitamina D_3 alla dose di

500 000 UI/kg p. c. (in un preparato polivitaminico-antibiotico) e di ferro alla dose di 100 mg/kg p.c. (in un complesso ferro idrossidodestrano). Non si osservò alcuna differenza variando l'ordine di iniezione dei preparati e cioè o tutti e due contemporaneamente, o prima il ferro e 24 ore dopo il polivitaminico oppure viceversa). Si fa notare il pericolo che la calciofilassi nel porcello può essere indotta dall'iniezione di vitamina D_3 e da preparati di ferro somministrati contemporaneamente od a breve intervallo. La dose critica di vitamina D_3 per il porcello (100 000 UI) e la relativa rarità della sindrome nella pratica corrente sono pure discusse.

Summary

Several cases of generalized calcinosis in piglets have been found in a relatively short period of time and calciphylaxis as etiology of this change is discussed (Häni et al., 1975). The literature on calciphylaxis and iron poisoning is reviewed. Experimentally systemic calciphylaxis in 100% of the treated rats was induced by intramuscular injection of vitamin D_3 (in a combined vitamin-antibiotic preparation) at a dose (per kg bodyweight) of 500,000 IU and 100 mg iron. No differences were seen under three various experimental conditions: simultaneous injection of vitamin D_3 and iron, injection of vitamin D_3 and iron 24 hours later or conversely. It is referred to the danger, that calciphylaxis in piglets may occur by treatments with vitamin D_3 and iron preparations injected simultaneously or in short intervals. The critical dose of vitamin D_3 for piglets and the rare occurrence of the syndrome in the field are discussed.

Literatur

Ablett R.E., Davidson A.P., Rudd H.K.: Probable calciphylactic syndrome in pigs. Vet. Rec. *84*, 101–102 (1969). – Bader J., Biedermann G.: Über die Auswirkung einer zusätzlichen A-D_3-E-Verabreichung zur Eisenprophylaxe beim Saugferkel. Schweinezucht und Schweinemast *20*, 47–48 (1972). – Bader J., Biedermann G.: Weitere Untersuchungen über die Bedeutung des Applikationstermines bei der Eisenzufuhr an Saugferkel. Züchtungskde *44*, 239–249 (1972a). – Bille N.: Hypervitaminosis D og calciphylaxis hos husdyr. Nord. Vet. Med. *22*, 218–233 (1970). – Bille N.: Possible aetiological factors of calciphylaxis in pigs. Nord. Vet. Med. *25*, 377–382 (1973). – Blandford T.B., Lodge G.A.: Acute hepatic necrosis following an iron dextran injection. Vet. Rec. *78*, 117 (1966). – Blomgren L., Lannek N.: Prevention of anaemia in piglets by a single oral dose of iron dextran. Nord. Vet. Med. *23*, 529–536 (1971). – Bollwahn W., Überschär S.: Zwischenfälle nach Eisenapplikation bei Saugferkeln. DTW *76*, 481–483, 541–547 (1969). – Gabbiani G., Selye H.: Stress, calciphylaxis and aging. J. Amer. Geriat. Soc. *11*, 1158–1159 (1963). – Gabbiani G., Tuchweber B.: Studies of the mechanism of calcergy. Clinical Orthopaedics and Related Research *69*, p. 66–74. J.B. Lippincott Company, Philadelphia-Toronto 1970. – Gerlach U., Höhling J.H., Themann H.: Metabolism and structure of connective tissue during extraosseous calcification. Clinical Orthopaedics and Related Research *69*, p. 118–134. J.B. Lippincott Company, Philadelphia-Toronto 1970. – Häni H.: Unveröffentlichte Beobachtung (1972). – Häni H., Thomann J., Schäfer H.: Zur Calcinose des Jungferkels. I. Beschreibung der Spontanfälle. Schweiz. Arch. Tierheilk. *117*, 9–18 (1975). – Hansen E.S.: Misfarvinger i svin efter jern-injektion. Nord. Vet. Med. *22*, 30–38 (1970). – Johnson W.C., Alkek D.S.: Histopathology and histochemistry of cutaneous calciphylaxis. Clinical Orthopaedics and Related Research *69*, 75–86. J.B. Lippincott, Philadelphia-Toronto 1970. – Kradel D.C.: Cardiac and skeletal muscle degeneration and hepatosis dietetica. In: Dunne H.W.: Diseases of Swine, 3rd ed., p. 887–900. The Iowa State University Press, Ames, Iowa, 1970. – Lindvall S., Moberg G., Nordblom B.: Studies on sudden fatalities among piglets following parenteral iron therapy. Acta Vet. Scand. *13*, 206–217 (1972). – Patterson D.S.P., Allen W.M., Thurley D.C., Done J.T.: The toxicity of iron-dextran in piglets. Vet. Rec. *80*, 333–334 (1967). – Patterson D.S.P., Allen W.M., Berret S., Sweasey D., Thurley D.C., Done J.T.: A biochemical study of the pathogenesis of iron-induced myodegeneration in piglets. Zbl. Vet. Med. A *16*, 199–214 (1969). – Patterson D.S.P., Allen W.M. Calcium mobilisation and calciphylaxis in piglets induced by iron injections. Vet. Rec. *86*, 791 (1970). – Patterson D.S.P., Allen W.M., Berret S., Sweasey D., Done J.T.: Toxicity of parenteral iron preparations in the rabbit and pig with a comparison of the clinical and biochemical responses to iron-dextrose in 2-days old

and 8-days old piglets. Zbl. Vet. Med. A *18*, 453–464 (1971). – Patterson D.S.P., Allen W.M.: Biochemical aspects of some pig muscle disorders. Brit. Vet. J. *128*, 101–111 (1972). – Penn G. B.: Calciphylactic syndrome in pigs. Vet. Rec. *86*, 718–721 (1970). – Rasmussen F., Høgh P.: Lokalirritation og koncentrationer pa injektionsstedet efter intramuskulaer injektion af antibiotikaholdige praeparater pa køer og grise. Nord. Vet. Med. *23*, 593–605 (1971). – Schmitz H., Müller A.: Orale Eisensubstitution beim Saugferkel. Schweiz. Arch. Tierheilk. *115*, 391–399 (1973). – Seifert G.: Morphologic and biochemical aspects of experimental extraosseous tissue calcification. Clinical Orthopaedics and Related Research *69*, p. 146–158. J.B. Lippincott Company, Philadelphia-Toronto 1970. – Selye H., Gentile G., Prioreschi P.: Cutaneous molt induced by calciphylaxis in the rat. Science *134*, 1876–1877 (1961). – Selye H.: Calciphylaxis. The University of Chicago Press, Chicago 1962. – Selye H.: The dermatologic implications of stress and calciphylaxis. J. Invest. Derm. *39*, 259–275 (1962a). – Selye H., Berczi I.: The present status of calciphylaxis and calcergy. Clinical Orthopaedics and Related Research *69*, 28–54. J. B. Lippincott Company, Philadelphia-Toronto 1970. – Strebel R.F., Wagner B.M.: Dynamics of calciphylaxis. Clinical Orthopaedics and Related Research *69*, 87–100. J. B. Lippincott Company, Philadelphia-Toronto 1970. – Überschär S.: Todesfälle bei Saugferkeln nach Applikation von Eisen-Dextran-Präparaten. DTW *73*, 145–150 (1966). – Überschär S., Bollwahn W.: Histochemische Untersuchungen nach subkutaner bzw. intramuskulärer Applikation von hochmolekularen Eisenpolysaccharid-Präparaten bei Saugferkeln. Path. Vet. *4*, 58–68 (1967).

BUCHBESPRECHUNG

Milchkunde II. von P. Kästli, 117 Seiten, 22 Abbildungen und 22 Tabellen. Verlag Verbandsdruckerei Bern 1974. Fr. 24.55.

Das aus einer Vorlesungsgrundlage hervorgegangene Werk liegt nun vollständig in zweiter Auflage vor. Fortschritte und Änderungen in der Milchproduktion und -verarbeitung und Neuerungen in der Gesetzgebung machten eine Neubearbeitung der vor über 10 Jahren erstmals herausgegebenen Büchlein nötig.

Der erste Teil, der sich mit Wesen und Bedeutung der Milch befasst, wurde 1972 neu geschrieben und herausgegeben. Ihm folgt nun das zweite Bändchen, das die wichtigsten Aspekte der fehlerhaften Milch behandelt.

Auf Grund umfassender Literaturkenntnis, der kritischen Auswahl der Berichte und sehr viel eigener Erfahrung hat der Verfasser die allgemeinen und die besonders für schweizerische Verhältnisse wichtigen Probleme kurz und klar dargelegt. In den einzelnen Abschnitten werden allgemein die Bedeutung der Milchfehler, die Möglichkeiten zu deren Verhütung und Behebung und die Organisation der Milchkontrolle beschrieben. Im speziellen Teil werden Geschmacks- und Geruchsfehler, die ungenügende Haltbarkeit, eingehend die durch Krankheiten und Rückstände von Medikamenten, Pestiziden und Giftstoffen aus Futterpflanzen verursachten milchhygienischen Probleme, die käsereitechnisch wichtigen Milchfehler sowie Verfärbung, Verschmutzung und Radioaktivität besprochen.

Damit ergibt sich in einem kleinen handlichen Werk eine erstaunliche Fülle von Information über das gesamte Gebiet der Milchhygiene. Das Büchlein wird dem Landwirtschaftslehrer und -berater, dem Milchwirtschafter, dem Lebensmittelinspektor, besonders aber auch dem Tierarzt als Lehr- und Nachschlagewerk wiederum für längere Zeit gute Dienste leisten und kann zur Anschaffung empfohlen werden.

H. Baumgartner, Liebefeld – Bern