

G. Seifert · Institut für Pathologie der Universität, Hamburg

Heterotope (extraossäre) Verkalkung (Kalzinose)

Ätiologie, Pathogenese und klinische Bedeutung

Zusammenfassung

Die heterotope Gewebsverkalkung stellt einen pathologischen Vorgang dar, der mit aktiven extra- und intrazellulären Stoffwechselprozessen einhergeht und nicht als Ausdruck einer Gewebsalterung interpretiert werden darf. Ätiologisch werden die metastatische Verkalkung, die dystrophische Verkalkung und die genetisch-hereditäre Verkalkung unterschieden. Analog der physiologischen Mineralisation des Knochengewebes spielen 2 pathogenetische Mechanismen bei der heterotopen Verkalkung eine Rolle. Bei der intrazellulären Verkalkung steht die Funktion der Mitochondrien als Regulator der Kalziumkonzentration und als „Kalkfänger“ im Mittelpunkt der Pathogenese. Die extrazelluläre Verkalkung wird in der Initialphase durch membranöse Organellen – sog. Matrixvesikel – eingeleitet und im weiteren Verlauf durch Hydroxylapatitkristalle gestaltet, welche aus den Matrixvesikeln in den Extrazellulärraum ausgeschleust werden. Spezielle Formen der heterotopen Verkalkung sind Hyperkalzämien (tumorassoziierte Hyperkalzämien, primärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus sowie medikamentös ausgelöste Hyperkalzämien), tumorale Kalzinosen, intratumorale Verkalkungen, Lungenverkalkungen, Herz- und Gefäßverkalkungen, Verkalkungen der Gelenke und des Bandapparates sowie Haut- und Nierenverkalkungen. Bei einigen Organverkalkungen liegen teilweise Überschneidungen der ätiologischen Faktoren und pathogenetischen Mechanismen vor.

Schlüsselwörter

Ätiologie · Pathogenese · Hyperkalzämiesyndrome · Tumorale Kalzinose · Intratumorale Verkalkungen · Organverkalkungen

Während es sich bei der Mineralisation des Knochens um einen orthotopen biologischen Prozeß der Kalksalzeinlagerung handelt, liegt bei der heterotopen extraossären Gewebsverkalkung (Kalzifikation, Kalzinose) ein pathologischer Vorgang vor, der durch verschiedenartige ätiologische Einwirkungen bedingt ist [31]. Die mitunter vorgenommene Interpretation derartiger Gewebsverkalkungen als Ausdruck eines Alterungsvorganges ist nicht berechtigt, da Gewebskalzinosen in allen Altersklassen auftreten und mit aktiven extra- und intrazellulären Stoffwechselprozessen einhergehen können.

Ätiologie der heterotopen Verkalkung

Grundsätzlich werden 3 ätiologische Faktoren unterschieden, wobei bei einzelnen Krankheiten auch multifaktorielle Ursachen vorliegen können (Tabelle 1).

Metastatische Verkalkung

Eine krankhafte Erhöhung des Kalziumspiegels im Blutserum (3,0–4,0 mmol/l) führt über eine *Hyperkalzämie* zu einer ausgedehnten Kalkeinlagerung in zahlreiche Organe (Niere, Lunge, Gefäße, Myokard, Haut u.a.;[25]). Bei der lebensbedrohlichen hyperkalzämischen Krise steigen die Kalziumwerte im Serum auf über 4,0 mmol/l bis 6,0 mmol/l an.

In ca. 70% handelt es sich um *tumor-assoziierte Hyperkalzämien*, wobei 2 unterschiedliche Faktoren die Hyperkalzämie auslösen [26, 35]. Zum einen liegt ein verstärkter Knochenabbau durch maligne Tumoren mit osteolytischer Infiltration des Knochengewebes vor.

Hierzu gehören insbesondere Lungen-, Mamma- und Prostatakarzinome, Plattenepithelkarzinome der Kopf/-Halsregion und des Ösophagus, Nierenkarzinome sowie multiple Myelome und andere neoplastische hämatologische Erkrankungen (Leukämien, maligne Lymphome). Zum anderen wird eine verstärkte osteoklastische Knochenresorption durch die Produktion und Freisetzung humoraler Faktoren ausgelöst, welche zugleich auch eine erhöhte Kalziumresorption der Niere oder des Intestinaltraktes bewirken. Neben dem Parathormon sind Parathormon-artige Proteine, Zytokine (Interleukin 1, 4, 6), Prostaglandine, 1,25-Dihydroxycholecalciferol und weitere Substanzen (Tumornekrosefaktor, Transforming Wachstumsfaktor u.a.) nachgewiesen worden.

In ca. 20% liegt ein *Hyperparathyreoidismus* vor, meist in der primären Form durch ein Adenom, selten auch durch ein Karzinom der Nebenschilddrüsen. Die Ausfällung von Kalzium erfolgt v.a. in Geweben, die wegen der Abgabe saurer Valenzen zur Alkalität neigen (Lunge, Niere, Magen-Darm-Kanal). Typische Befunde sind Nephrolithiasis und Nephrokalzinose, außerdem diffuse Bindegewebsverkalkungen in allen Organen bei gleichzeitig bestehender Niereninsuffizienz sowie Ulzera des Magens oder Duodenums, Pankreatitis mit Pankreolithiasis und Cholezystitis mit Cholelithiasis.

Bei Niereninsuffizienz und chronischer Dialyse sind neben der metastatischen Verkalkung zusätzlich auch loka-

Prof. Dr. G. Seifert
Institut für Pathologie der Universität,
Martinistraße 52 UKE, D-20246 Hamburg

G. Seifert

Heterotopic (extrasosseous) calcification (calcinosis). Aetiology, pathogenesis and clinical importance

Summary

Heterotopic tissue calcification represents a pathological event which goes along with active extra- and intracellular metabolic processes. The heterotopic calcification is not the manifestation of tissue ageing. Aetiologically, metastatic calcification, dystrophic calcification and genetic-hereditary calcification are distinguished. Two pathogenetic mechanisms play a role during the heterotopic calcification. The intracellular calcification is based upon the function of mitochondria as regulator of the calcium concentration and as "lime-catcher". The extracellular calcification is initiated by membraneous organelles – so-called matrix vesicles. The further steps are the production of hydroxylapatite crystals which are eliminated from the matrix vesicles in the extracellular spaces. Special types of heterotopic calcification are hypercalcaemias (tumour-associated hypercalcaemias, primary and tertiary hyperparathyroidism, drug-induced hypercalcaemias), tumoral calcinosis, intratumoral calcifications, calcifications of different organs (lung, heart, vessels, joints, ligaments, skin or kidney). Some calcifications of organs show partly overlapping aetiological factors and pathogenetic mechanisms.

Key words

Aetiology · Pathogenesis · Hypercalcaemia syndromes · Tumoral calcinosis · Intratumoral calcifications · Calcifications of organs

Tabelle 1
Ätiologische Klassifikation der heterotopen Verkalkung

Ätiologische Faktoren	Verkalkungsart	Krankheitsformen
Hyperkalzämie	Metastatisch	Tumor-assoziierte Hyperkalzämie • Osteolytische Knochenmetastasen • Humorale Tumorfaktoren mit osteoklastischer Knochenresorption Hyperparathyreoidismus Niereninsuffizienz und chronische Dialyse „Maligne“ Kalziphylaxie Sonstige Formen der Hyperkalzämie
Ischämie, Traumen, Entzündungen, Stoffwechselstörungen, Infektionen, Inhalationsnoxen	Dystrophisch	Ischämische Verkalkung • Myokardinfarkt • Sporadische tumorale Kalzinose Degenerative Verkalkung • Herzklappenverkalkung • Mediaverkalkung (Mönckeberg) • Hautkalzinose • Intratumorale Verkalkung • Lungenverkalkungen (Tuberkulose, Sarkoidose, Mykosen, Pneumokoniosen u. a.)
Hereditäre Faktoren	Genetisch-hereditär	Chondrokalzinose Familiäre hyperphosphatämische tumorale Kalzinose Chondrodystrophia calcificans congenita (Conradi-Hünemann)

le Gewebnekrosen mit dystrophischer Verkalkung von Bedeutung, so Verkalkungen von nekrotischen Leber- oder Gallengangsepithelien oder Herzmuskelnnekrosen. Der von Selye [32] inaugurierte Begriff der experimentellen Kalziphylaxie beinhaltet eine metastatische Kalzinose und beruht auf der veränderten Reaktionsweise eines Gewebes durch Einwirkung zweier Substanzen innerhalb einer kritischen Zeitperiode. Nach primärer Sensibilisierung durch einen „sensitizer“ als Kalzium-stimulierenden Faktor (z.B. Parathormon, Vitamin-D oder Dihydrotachysterin) und Verabfolgung einer zweiten Substanz („challenger“) kommt es im alterierten Gewebe zu einer lokalen Gewebverkalkung [30]. Demgegenüber handelt es sich bei dem zwar seltenen, aber lebensbedrohlichen klinischen Krankheitsbild der Kalziphylaxie um eine meist in der Haut lokalisierte ischämische Gewebnekrose, welche auf mit Verkalkung einhergehenden Gefäßstenosen beruht und zu Kalziumphosphatembolien führen kann. Diese maligne Form der Kalziphylaxie wird meist bei dialysepflichtigen Patienten mit erhöhten Parathor-

mon- und Phosphatspiegeln und gesteigerter alkalischer Phosphataseaktivität beobachtet [7, 22].

Dystrophische Verkalkung

Hierbei kommt es zu amorphen Kalziumablagerungen in nekrotischen oder degenerativ veränderten Gewebarealen bei normalem Kalziumphosphatstoffwechsel. Ursächlich liegen lokale Gewebsschädigungen durch Ischämie, Traumen, Entzündungen oder andere Noxen vor. Die Verkalkung einer ischämischen Nekrose tritt nur bei einer Wiederdurchblutung des nekrotischen Gewebes auf und beruht anfangs auf einer intrazellulären Verkalkung unter Vermittlung der Mitochondrien. Beispiele sind Verkalkungen von Myokardinfarkten oder die sog. sporadische tumorale Kalzinose. Demgegenüber verläuft die dystrophische Verkalkung in degenerativ veränderten Geweben in der extrazellulären bindegewebigen Matrix ohne Beteiligung der Mitochondrien, wobei sog. Telelysosomen und Matrixvesikel den Vorgang der Verkalkung einleiten. Derartige Verkalkungen finden sich als Herzklappenverkalkung, Mönckeberg-

Tabelle 2
Pathogenetische Faktoren der heterotopen Verkalkung

Pathogenetische Mechanismen	Beteiligte membranöse Organellen
Intrazelluläre Verkalkung	<p>Mitochondrien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regulation der intrazellulären Kalziumkonzentration zunehmende Kalziumanreicherung in den Mitochondrien bei exzessivem Kalziumanstieg im Serum • Verlust der Kalziumelimination kristalline Ausfällungen von unlöslichem Kalziumphosphat • Mitochondrienverkalkung, Zytoplastverkalkung, Zelltod und Ausschleusung in den Extrazellularraum
Extrazelluläre Verkalkung	<p>Matrixvesikel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gehalt an kalziumbindenden Phospholipiden. Enzymaktivitäten (alkalische Phosphatase, Pyrophosphatase und ATPase) • Initialphase mit Bildung von Hydroxylapatitkristallen Anreicherung von Apatitkristallen • Ausschleusung von Apatitkristallen in den Extrazellularraum • Mitwirkung von Teleylosomen (Matrixlysosomen) als „Kalkfänger“ speziell bei der degenerativen Verkalkung • Regulierung des Ausmaßes der Verkalkung durch weitere Faktoren

Mediaverkalkung, Hautkalzinosen oder intratumorale Verkalkungen.

Genetisch-hereditäre Verkalkung

Hierzu gehören eine Reihe von familiär gehäuft auftretenden Krankheitsformen, wobei jedoch primär-hereditäre von sekundär-sporadischen Formen zu unterscheiden sind. Bei der hereditären Form der Chondrokalzinose (Chondrocalcinosis articularis) kommt es über eine verstärkte Bildung von Pyrophosphat zur kristallinen Ausfällung von Kalziumpyrophosphatdihydrat (CPPD) bevorzugt im Meniskus und den Zwischenwirbelscheiben [3]. Die familiäre hyperphosphatämische tumorale Kalzinose beruht auf einem Nierendefekt im proximalen Tubulus mit erhöhter Rückresorption von Phosphat (sog. tubuläre Nephropathie). Hauptmerkmal der Chondrodystrophia calcificans congenita (Conradi-Hünemann-Syndrom) ist eine primäre Verkalkung der Epiphysenknorpel sowie der Nasen-, Larynx- und Trachealknorpel in Verbindung mit anderen Anomalien [4]. Die Erkrankung kommt familiär gehäuft vor und weist eine hohe Letalität bis zu 50% im 1. Lebensjahr auf.

Der Begriff der sog. idiopathischen Verkalkung sollte vermieden werden, da es sich bei den hierunter subsumierten Krankheiten entweder um dystro-

phische Verkalkungen degenerativ veränderter Gewebe handelt oder um ätiologisch bisher ungeklärte Verkalkungen, so der Calcinosis cutis [37].

Pathogenese der heterotopen Verkalkung

Analog der physiologischen Mineralisation des Knochengewebes lassen sich bei der heterotopen Verkalkung 2 pathogenetische Mechanismen unterscheiden (Tabelle 2).

Intrazelluläre Verkalkung

Die Mitochondrien spielen eine entscheidende Rolle bei der Regulation der Kalziumkonzentration zwischen Extrazellularraum und intrazytoplasmatischem Zytosol [27]. Speziell bei der metastatischen Verkalkung ist der Serumspiegel von Kalzium und Phosphor stark erhöht, so daß mehr Kalzium durch die Zellmembran einströmt und sich bevorzugt in den Mitochondrien anreichert. Normalerweise enthalten die Mitochondrien amorphes Kalziumphosphat, dessen kristalline Umformung jedoch durch die hohe mitochondriale Konzentration von ATP und Pyrophosphat verhindert wird. Bei exzessivem Kalziumanstieg im Serum verliert die Zelle die Fähigkeit zur Kalziumelimination. Dies geht mit einer

Mitochondrienschädigung durch kristalline Ausfällungen von unlöslichem Kalziumphosphat, einer Kalziumüberladung auch des Zytoplasts und einer Zellverkalkung mit Ausschleusung in den Extrazellularraum einher.

Bei der Sonderform der ischämischen Verkalkung erfolgt nur dann eine intrazelluläre Verkalkung, wenn das ischämische geschädigte Gewebe erneut durchblutet wird. In diesem Fall führt die Zellmembranschädigung zu einem verstärkten Einstrom von Natrium, Kalzium und Wasser in das Zellinnere. Die Mitochondrien als „Kalkfänger“ reichern Kalzium an, so daß ein Platzen der Mitochondrienmembran mit Verkalkung der Mitochondrien und der übrigen intrazytoplasmatischen Organellen eintritt. Diese Form der Verkalkung erfolgt speziell in Parenchymzellen (Niere, Leber, Herzmuskel u.a.).

Extrazelluläre Verkalkung

Die Initialphase der extrazellulären Verkalkung wird durch membranöse Organellen, die sog. Matrixvesikel, eingeleitet. Sie gehen entweder aus lysosomalen Zytoplasmavesikeln oder aus peripheren Zytoplasmaabschnürungen hervor. Die Matrixvesikel begünstigen durch ihren Gehalt an kalziumbindenden Phospholipiden und durch ihre Enzymaktivitäten (alkalische Phosphatase, Pyrophosphatase und ATPase) den Beginn des Verkalkungsvorganges mit Bildung von Hydroxylapatitkristallen [1]. Im weiteren Verlauf kommt es nach einer Anreicherung von Apatitkristallen in den Matrixvesikeln zu einer Ausschleusung von Apatitkristallen aus den Matrixvesikeln in den Extrazellularraum. Der Verkalkungsprozeß ist in seinem Ausmaß abhängig von zusätzlichen regulierenden Faktoren, so dem Gehalt an extrazellulärem Ca^{2+} und PO_4^{3-} oder anderen Inhibitoren und Promotoren der Mineralisation. Speziell bei der degenerativen Verkalkung sind sog. Teleylosomen (Matrixlysosomen) bedeutsam, die in die extrazelluläre Matrix ausgeschieden werden und dort als „Kalkfänger“ fungieren.

Spezielle Krankheitsformen der heterotopen Verkalkung

Da sich bei einer Reihe von Verkalkungsformen Überschneidungen bei

Tabelle 3

Klassifikation der Hyperkalzämien**Tumor-assoziierte Hyperkalzämien**

- Karzinome mit Skelettmetastasen
 - Lungenkarzinome (meist Plattenepithelkarzinome)
 - Mammakarzinome
 - Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region
 - Nierenkarzinome
 - Prostatakarzinome
 - Magendarmkarzinome
 - Hämatologische Neoplasien
 - Plasmozytome
 - Maligne Lymphome und Leukämien
- Tumoren ohne Skelettmetastasen
 - Paraneoplastische Hyperkalzämien (sog. Pseudohyperparathyreoidismus)
 - Kleinzellige Karzinome
 - Infantile Nierentumoren

Hyperparathyreoidismus (HPT)

- Primärer HPT
- Tertiärer HPT

Medikamentös ausgelöste Hyperkalzämien

- Überdosierung von Vitamin-D oder 1,25-Dihydroxycholecalciferol
- Verabfolgung von Lithium, Thiaziden, Theophyllin, Tamoxifen
- Milch-Alkali-Syndrom
- Aluminiumintoxikation bei Dialyse

Sonstige Formen

- Hyperthyreose
- Morbus Addison
- Knochenimmobilisierung
- Sarkoidose

den ätiologischen Faktoren und pathogenetischen Mechanismen ergeben, soll die nachfolgende Klassifikation vorwiegend unter klinischen Gesichtspunkten erfolgen und auch spezielle Organlokalisationen berücksichtigen.

Hyperkalzämien

Die klinisch relevanten Formen der Hyperkalzämie sind unter Hinweis auch auf Tabelle 1 in Tabelle 3 aufgeführt.

Tumor-assoziierte Hyperkalzämien treten meist bei Karzinomen mit Skelettmetastasen, seltener bei systemischen hämatologischen Erkrankungen (Plasmozytome, maligne Lymphome, Leukämien [11]) mit Skelettbeteiligung auf, wobei der tumorbedingte verstärkte Knochenabbau zu einer übermäßigen Kalziummobilisierung und damit zu einer hyperkalzämischen heterotopen Verkalkung führt.

Bei malignen Tumoren ohne Skelettbeteiligung liegt ein sog. paraneoplastisches Hyperkalzämiesyndrom vor,

welches durch Parathormon oder andere, vom Tumor produzierte Substanzen (Parathormon-artige Peptide, Prostaglandin E₂, Osteoklasten-aktivierender Faktor, Vitamin-D-artige Steroide, Zytokine, „transforming“ Wachstumsfaktoren u.a.) hervorgerufen wird. Da laborchemisch eine analoge Konstellation wie beim primären Hyperparathyreoidismus vorliegt, wird auch von einem „Pseudohyperparathyreoidismus“ gesprochen. Paraneoplastische Syndrome wurden besonders auch bei kleinzelligen Karzinomen beobachtet, wobei elektronenmikroskopisch neurosekretorische Granula wie bei APUD-Zellen nachgewiesen werden konnten [36]. Eine Besonderheit stellt das Vorkommen von infantilen Nierentumoren (maligner Rhabdoidtumor, kongenitales mesoblastisches Nephrom/Nephroblastom) mit Hyperkalzämie ohne Knochenmetastasen dar, wobei neurosekretorische Granula in den Tumorzellen nachgewiesen worden sind [13].

Beim *primären Hyperparathyreoidismus* führt eine autonome Überfunktion der Nebenschilddrüsen durch vermehrte Sekretion von Parathormon zu einer gesteigerten Freisetzung von Kalzium aus dem Skelett. Die Parathormonausschüttung kann sowohl aus Adenomen, Karzinomen oder Hyperplasien der Parathyreoidea erfolgen. Ein *tertiärer Hyperparathyreoidismus* beruht auf einer Autonomie der Nebenschilddrüsenfunktion nach einem vorausgegangenen langjährigen sekundären Hyperparathyreoidismus oder beim Vorliegen einer Niereninsuffizienz. Selten ist die multiple endokrine Adenomatose (MEA) mit Hyperkalzämie.

Medikamentös ausgelöste Hyperkalzämien sind besonders bei einer Überdosierung von Vitamin-D oder 1,25-Dihydroxycholecalciferol beobachtet worden, daneben nach medikamentöser Verabfolgung von Lithium, Tamoxifen, Thiaziden oder Theophyllin, beim Milch-Alkali-Syndrom (Genuß von kalziumreicher Milch und Verabfolgung von Natriumbikarbonat bei Patienten mit Magen-Darm-Ulzera) oder durch Aluminiumintoxikation bei Dialysepatienten [10].

Weitere Beobachtungen über Hyperkalzämien liegen bei Patienten mit Hyperthyreose, Morbus Addison, Knochenimmobilisierung (Osteoporose, Frakturen, M. Paget) und bei der Sarkoidose vor.

Tumorale Kalzinose

Die tumorale Kalzinose stellt eine relativ seltene Sonderform der dystrophischen Verkalkung dar und ist durch ein schnelles tumorartiges Wachstum von weißgelb-cremig gefüllten, bursaartigen Zysten mit Einschluß von Kalkschollen definiert. Klinisch lassen sich zwei Formen unterscheiden, deren morphologisches Erscheinungsbild jedoch weitgehend identisch ist. Bei der *familiären Form* [33], welche früher auch als „progressive Lipokalzinogranulomatose Teutschländer“ bezeichnet wurde, tritt die Erkrankung mit autosomal-rezessivem Erbgang vorwiegend in der 1.–2. Lebensdekade auf, wobei die Patienten meist noch andere Anomalien (Zahnhypoplasien, Hautkalzinosen, Augenveränderungen u.a.) aufweisen. Laborchemisch besteht eine Hyper-

Tabelle 4
Lokalisation und Tumorformen mit intratumoralen Verkalkungen

Lokalisation	Tumorform	Psammomkörper
Lunge	Fortgeschrittene Lungentumoren (insbesondere Plattenepithelkarzinome) mit Nekrosen und Vernarbungen (Abgrenzung vom silikotischen Narbenkarzinom!)	–
Brustdrüse	Invasive Mammakarzinome	(+)
Schilddrüse	Papilläre Schilddrüsenkarzinome	++
Ovar	Seröse papilläre Zystadenokarzinome	++
Gehirn	Meningeome	
	• meningoendotheliale	+
	• psammomatöse	++
	Oligodendrogliome	+
	Ependymome	(+)
	Pinealome	(+)
Kraniopharyngeome	–	
Hypophyse	Prolaktinome	(+)
Uterus	Leiomyome	–
Hoden	Großzellige Sertolizelltumoren	–
Harnblase	Urothelkarzinome	–
Gefäße	Sklerosierende Hämangiome mit Thrombosierung und Phlebolithen	(+)
Haut	Pilomatrixome (Epithelioma Malherbe)	–
Weichteil-	Kalzifizierender fibröser Pseudotumor	+
Bindegewebe	Kalzifizierendes aponeurotisches Fibrom	–

phosphatämie durch einen Defekt der proximalen Tubulusepithelien der Niere mit erhöhter Phosphatrückresorption, mitunter eine endogene Hypervitaminose D und ein Defekt in der Regulation der 25-Hydroxyl-1-alpha-hydroxylase.

Die häufigere *sporadische Form* [17] kommt unabhängig vom Lebensalter v.a. bei Dialysepatienten mit chronischer Niereninsuffizienz zur Beobachtung. Die tumorartigen verkalkten subkutanen Knoten sind meist in der Nähe der großen Gelenke (Hüfte, Schulter, Ellenbogen, Knie u.a.) lokalisiert und zeigen örtliche Beziehungen zu Faszien, Sehnen oder zur Muskulatur. Eine geographische Besonderheit stellen sog. „Hüftsteine“ bei den Papuas in Neuguinea dar, bedingt durch Druckischämien auf hartem Untergrund beim Schlafen.

Bei beiden Formen wird die dystrophische Verkalkung durch lokale Gewebsalterationen (Nekrosen, Blutungen, Traumen) und Gefäßschädigungen ausgelöst. Im Bereich der Nekrosezone liegt mikroskopisch amorphes eosinophiles Material mit Kalkschollen aus

Hydroxylapatitkristallen. Die randliche Begrenzung besteht aus Schaumzellen und Osteoklasten-artigen Riesenzellen.

Intratumorale Verkalkungen

Eine dystrophische Verkalkung entsteht innerhalb von Tumoren meist durch ein Mißverhältnis zwischen Tumorzellwachstum und Gefäßversorgung mit Nekrosen und Vernarbungen im Tumorzentrum oder durch Zellnekrosen infolge Sekretstau. Ein häufig wiederkehrender Befund sind sog. Psammomkörper. Hierbei handelt es sich um sandkornähnliche kleine rundliche verkalkte Konkremente. In Tabelle 4 sind die Lokalisation der Tumorformen mit intratumoralen Verkalkungen unter besonderer Berücksichtigung des Vorkommens von Psammomkörpern zusammengefaßt.

Bei Mammatumoren finden sich Mikroverkalkungen besonders bei invasiven Karzinomen mit Ablagerung von Kalziumhydroxylapatit sowie amorphem Kalzium, während bei der proliferierenden Mastopathie mehr Kalziumoxalatausfällungen auftreten [8, 9]. Eine

granuläre Verkalkung erfolgt in Ansammlungen von Kerntrümmern, eine lamelläre Verkalkung in Verbindung mit Schleimsubstanzen. Verkalkungen mit Psammomkörpern sind besonders in serösen papillären Zystadenokarzinomen des Ovars, in endometrialen Adenokarzinomen [20], in papillären Schilddrüsenkarzinomen [14] sowie in meningoendothelialen und psammomatösen Meningeomen [18] beobachtet worden. Weitere Beispiele sind Hypophysenadenome (Prolaktinome) mit psammomartigen Kalzospheriten und kalzifizierende fibröse Pseudotumoren des Bindegewebes mit Psammomkörpern [6].

Lungenverkalkungen

Hierbei lassen sich 3 verschiedene Formen voneinander abgrenzen.

Die *metastatische Lungenkalzinose* als häufigste Form kommt besonders bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Dialyse vor, wobei laborchemisch eine Hyperphosphatämie mit sekundärem Hyperparathyreoidismus vorliegt. Die bilaterale asymmetrische Verkalkung erfolgt als interstitielle Kalzinose entlang den fibrosierten Alveolarwänden und um Blutgefäße. Daraus resultiert das Bild einer „Bimssteinlunge“ oder „Tuffsteinlunge“. Die amorphen und kristallinen Ablagerungen enthalten Kalzium, Phosphor und auch Spuren von Magnesium. Charakteristisch ist im Elektronenmikroskop die selektive Ablagerung von Kalziumsalzen im Bereich von Elastikaanreicherungen und die konzentrisch-lamelläre Struktur der Kalkablagerungen.

Die seltenere *dystrophische Lungenverkalkung* wurde speziell bei Pneumozystis-Carinii-Pneumonien und bei AIDS-Patienten beobachtet [16]. Die Verkalkungen schließen teilweise Reste von Pneumozystis ein und zeigen eine plattenförmige, längliche oder muschelförmige Konfiguration.

Die extrem seltene *Microlithiasis alveolaris pulmonum* ist v.a. im lateralen Lungenmantel lokalisiert und geht mit einer progredienten Lungenfibrose sowie einem Cor pulmonale einher. Da wiederholt ein familiäres Auftreten beobachtet worden ist, wird ein hereditärer Faktor mit autosomal-rezessivem Erbgang diskutiert [19]. Im Gegensatz zur metastatischen Lungenkalzinose handelt es sich um kleine, intraalveolär

Tabelle 5
Herz- und Gefäßverkalkungen

Lokalisation	Spezielle Befunde
Mitralklappe	Verkalkung des Annulus fibrosus und des Klappenansatzes
Aortenklappe	Verkalkung der Zona fibrosa meist bei Aortenstenose
Mitral- und Aortenklappe	Begünstigung der Verkalkung durch Klappenanomalien oder vorausgegangene Endokarditis Verkalkung von Kunstklappen
Endokard	Verkalkte Thromben Myxome mit Verkalkung Amorphe verkalkte Pseudotumoren
Myokard	Metastatische Kalzinose Dystrophische (ischämische) Kalzinose bei Myokardinfarkt
Perikard	Panzerherz bei verkalkender Perikarditis
Kranzgefäße	Koronarsklerose Arteriopathia calcificans infantum
Aorta	Arteriosklerose Verkalkung bei Medionecrosis aortae und Aneurysmen
Arterien	Arteriosklerose Mediaverkalkung (Mönckeberg) Idiopathische infantile Arterienverkalkung Idiopathische Kalzinose der Hirngefäße (Fahr)
Venen	Phlebolithen bei Venenthrombose Senile Phlebosklerose Varizen

gelegene Verkalkungen, welche röntgenologisch als „Sandsturmlunge“ definiert werden. Die konzentrisch geschichteten psammomartigen Konkreme (Kalzispheerite) haben einen Durchmesser von 0,02–0,03 cm und enthalten überwiegend Kalziumphosphat, außerdem Kalziumkarbonat, Magnesiumkarbonat und eiweißartige Stoffe. An dem Verkalkungsprozeß sind extrazelluläre Matrixvesikel beteiligt. Die intraalveoläre Verkalkung muß von Corpora amylacea abgegrenzt werden, welche aus Amyloid aufgebaut sind.

Herz- und Gefäßverkalkungen (Tabelle 5)

Dystrophische (degenerative) Verkalkungen der *Mitralklappe* sind am Annulus fibrosus und dem Ansatzrand der Klappe lokalisiert [2, 24] und kommen bevorzugt im höheren Lebensalter vor. Die Verkalkung beruht auf einer im Alter zunehmenden Fibrose des Klappengewebes, osmiophilen Lipidablagerungen und der Entwicklung von extrazellulären Matrixvesikeln, in deren Nachbarschaft Ablagerungen von amorphen

Kalziumphosphatpartikeln als Vorstufen von Hydroxylapatitkristallen zwischen den kollagenen Fasern stattfinden. In fortgeschrittenen Stadien kann der Verkalkungsprozeß auf den Herzmuskel übergreifen oder zu einer Kalziumembolisation ins Gehirn, die Koronargefäße oder die Nieren führen.

Verkalkungen der *Aortenklappe* werden durch angeborene primäre Klappenanomalien [21] oder durch sekundäre deformierende Klappenstenosen nach einer Endokarditis begünstigt, sind jedoch insgesamt Folge eines degenerativ bedingten Alterungsprozesses [15]. Entlang der tiefen Region der Zona fibrosa kommt es zu Lipidablagerungen sowie zu amorphen Kalziumpräzipitationen und Bildung von Hydroxylapatitkristallen. Die Fibrozyten enthalten vermehrt zytoplasmatische Residualkörperchen und Lipidvakuolen.

In *Kunstklappen* der Mitralis oder Aortalis können sich ebenfalls degenerative Verkalkungen entwickeln [29]. Durch den Verlust an Endothelzellen und Proteoglykanen kommt es zur Verkalkung von kollagenen Fasern, zur Bildung von intrazytoplasmatischen oder

interstitiellen Kalkpartikeln und zu plattenförmigen amorphen Ablagerungen von Hydroxylapatitkristallen. Der Verkalkungsprozeß zeigt mit der Zeitdauer nach der Implantation eine ansteigende Tendenz, jedoch auch große individuelle Unterschiede. Verkalkungen im *Herzmuskel* treten einerseits bei Hyperkalzämien als metastatische Kalzinose auf, zum anderen als dystrophische Kalzinose beim Myokardinfarkt, selten als Folge einer Ischämie bei falschem Abgang eines Herzkranzgefäßes. Durch die ischämische Zellmembranschädigung erfolgt ein verstärkter Kalziumeinstrom in die Mitochondrien der Myozyten und im weiteren Verlauf eine Myozytenverkalkung. Dystrophische Verkalkungen des Herzmuskels sind auch bei der Fibroelastose, der Aortenisthmusstenose und bei zyanotischen Herzfehlern besonders im rechten Papillarmuskel beobachtet worden.

Verkalkungen im Bereich des *Endokards* können auf dem Boden organisierter Thromben oder Myxome entstehen. Eine Besonderheit stellen verkalkte „amorphe Pseudotumoren“ mit einem Durchmesser bis über 6 cm dar, welche bevorzugt in den Herzventrikeln lokalisiert sind [23]. Histologisch handelt es sich um tumorartige, außen von Bindegewebe umgebene Knoten, welche neben Kalziumpartikeln eosinophiles amorphes Material enthalten und von Bindegewebe sowie entzündlichen Infiltraten durchsetzt sind. Ob diese Pseudotumoren aus thrombotischem Material hervorgegangen sind, ist noch ungeklärt.

Die Verkalkung des *Herzbeutels* als Panzerherz ist das Resultat einer vorausgegangenen tuberkulösen oder rheumatischen Perikarditis. Vereinzelt Beobachtungen liegen auch nach Herzoperationen vor. Die Kalkeinlagerungen sind platten- oder spangenförmig angeordnet.

Bei der *Koronarsklerose* ist neben der Atheromatose und Hyalinose die Kalzinose eine Teilkomponente des morphologischen Erscheinungsbildes. Die Kranzgefäße zeigen ebenso wie andere Arterien bereits physiologisch eine Anreicherung von Kalzium und Phosphor mit steigendem Lebensalter. Die Kalkablagerungen als Kalziumphosphat erfolgen bevorzugt entlang den elastischen Fasern und in den Atheromen. Neben einer intramito-

chondrialen Kalziumanreicherung in granulärer Form kommt es auch zur Bildung von extrazellulären Matrixvesikeln zwischen den Faserstrukturen.

Die *Arteriopathia calcificans infantum* [28] ist eine sehr seltene infantile Arterienverkalkung bei Früh- und Neugeborenen, die mit den klinischen Symptomen einer Herzinsuffizienz 2 Monate nach der Geburt erkranken und meist bis zum 4. Lebensmonat mit einem Myokardinfarkt sterben. Neben den Koronararterien liegen weitere arterielle Gefäßkalzinosen in zahlreichen anderen Organen vor (Lunge, Niere, Magen-Darm-Kanal, Extremitätenarterien, Pankreas, Schilddrüse, Milz und Gehirn), außerdem in $\frac{1}{3}$ der Fälle auch extravaskuläre Kalzinosen in der Niere und im Unterhautgewebe. Morphologisch handelt es sich um Ablagerungen von Hydroxylapatit im Bereich der Membrana elastica interna. Der Verkalkungsprozeß geht mit einer Intimaproliferation großer und kleiner Arterien sowie der Vermehrung von sauren Mukopolysacchariden einher. Obwohl die Ätiologie bisher nicht sicher geklärt ist, wird ein primärer Defekt im Bereich der Membrana elastica interna mit Störung der Elastogenese und Elastolyse diskutiert. Da die Erkrankung intrauterin beginnt, sind auch intrauterine Infektionen oder Elektrolytstoffwechselstörungen angenommen worden. Das gelegentliche familiäre Vorkommen kann zusätzlich auf genetische Faktoren hinweisen. Desgleichen sind Syntropien mit der zystischen Fibrose oder der Osteogenesis imperfecta beschrieben worden.

In der *Aorta* nimmt ebenso wie in den anderen Arterien der Kalziumgehalt mit dem Lebensalter zu. Die Werte bei der Arteriosklerose liegen jedoch um ein Mehrfaches über dem Kalziumgehalt in der Aorta ohne Arteriosklerose. Bei der *Medionecrosis aortae* [34] finden sich im Bereich der Nekrose von elastischen Fasern ausgedehnte Kalziunablagerungen.

In den *Arterien* ist der Verkalkungsprozeß bei der Arteriosklerose abhängig vom Arterientyp. In den Arterien vom elastischen Typ liegen die Kalkablagerungen entlang der inneren elastischen Membran, in den Arterien vom muskulären Typ entlang den Rändern von Membranspalten. Die Kalkablagerungen bilden Kalkbänder

und Kalkfolien. Die *Mediaverkalkung* (Mönckeberg) ist in den muskulären Arterien der peripheren Extremitätenarterien lokalisiert und durch granuläre bis büschelförmige Kalkablagerungen zwischen den elastischen Faserelementen der Media charakterisiert. Der Tastbefund wird als „Gänsegurgelarterie“ bezeichnet. In der darüberliegenden Intima finden sich fast nie Atherome oder Kalkablagerungen. Die *idiopathische Verkalkung der Hirngefäße* (Fahr) betrifft die kleineren Arterien der Stammganglien und der weißen Marklager. Typisch sind schollige bis bandartige Einlagerungen von Eisen-Kalkverbindungen entlang den elastischen Fasersystemen in Verbindung mit einer Kollagenvermehrung und Zellproliferation der Intima.

In den *Venen* treten Kalkablagerungen besonders in den Beinvenen mit zunehmendem Lebensalter auf (sog. Phlebosklerose). Phlebolithen werden vorwiegend in den Beckenvenen beobachtet. Sekundäre Kalzinosen entstehen nach einer vorausgegangenen Venenthrombose. Paraadventitielle Weichteilverkalkungen kommen am Unterschenkel speziell bei Varizen und beim *Ulcus cruris* vor.

Verkalkungen der Gelenke und des Bandapparates

Die *Kalziumpyrophosphatarthropathie* (Chondrocalcinosis articularis, „Pseudogicht“) führt zu Ablagerungen von Kalziumpyrophosphatdihydrat (CPPD) besonders im Meniskus, in den Zwischenwirbelscheiben und im Gelenkknorpel. Der mitunter verwendete Ausdruck „Kalkgicht“ sollte vermieden werden, da er kein eigenständiges Krankheitsbild definiert, sondern alle extraossären Verkalkungen umfaßt. Klinisch werden 3 Verlaufsformen unterschieden [5, 12]:

- eine primäre hereditäre Form mit autosomal-dominanter Vererbung: Die Krankheit entsteht unabhängig von exogenen Faktoren (Traumen) und ohne Vorschäden des Faserknorpels. Die CPPD-Ablagerungen bestehen zu 46,5% als Kalzium und zu 53,5% aus Phosphor. In den Kniegelenkminisci sind alle 4 Menisci von einer disseminierten Verkalkung durchsetzt. Ursächlich wird ein Defekt des zellulären

Pyrophosphatstoffwechsels angenommen mit einem Mißverhältnis zwischen dem Anfall von Pyrophosphat und der Aktivität der Pyrophosphatase;

- eine sekundäre sporadische Form, deren Beginn meist durch Traumen oder abnorme Belastungen ausgelöst wird, mit degenerativen Knorpelveränderungen einhergeht und meist erst im höheren Lebensalter vorkommt. Die CPPD-Ablagerungen treten fokal betont auf;
- eine weitere sekundäre Form in Assoziation mit Stoffwechselkrankheiten: Hierzu gehören Diabetes mellitus, Hypothyreose, Gicht und andere Erkrankungen.

Histologisch finden sich nadelförmige oder rhomboide doppelbrechende kristalline Ablagerungen, in deren Umgebung eine Reaktion mit Fremdkörperriesenzellen entwickelt ist. Weitere Befunde sind pseudozystische Areale mit Fasernekrosen, eine chondroide Metaplasie des Faserknorpels und auch zelluläre Atypien der Chondrozyten, die einem Knorpeltumor vortäuschen können. Speziell im Meniskus muß die CPPD-Ablagerung von der „Postnekroseverkalkung“ des Meniskus abgegrenzt werden. Auf lokale sekundäre Kalkablagerungen bei anderen häufigen Knorpelerkrankungen (Arthrosis deformans u.a.) soll hier nicht näher eingegangen werden.

Die *Tendinitis calcerea* (kalzifizierende Tendopathie) ist meist in den Sehnen der Schulter (Periarthropathia humeroscapularis) oder den Händen lokalisiert. Ätiologische Faktoren sind wiederholte Traumen oder Durchblutungsstörungen. Initial finden sich Sehnennekrosen mit sekundärer Verkalkung, wobei die Verkalkung durch Matrixvesikel gesteuert wird. Weitere Befunde sind die Entwicklung von Psammomkörpern und eine chondroide Metaplasie des Sehngewebes.

Verkalkungen der *Faszien* mit Ablagerung von Hydroxylapatit sind besonders auch in Assoziation mit einer Dermatomyositis oder Sklerodermie beobachtet worden.

Hautverkalkungen

Hierbei handelt es sich entweder um metastatische Kalzinosen bei Hyper-

Tabelle 6

Sonstige lokale Organverkalkungen ohne allgemeine Störungen des Mineralstoffwechsels

Organ	Befunde
Lunge	Kalkherde bei Tuberkulose, Sarkoidose, Silikose, Mykosen (Histoplasmose) und anderen Erkrankungen Zentrale Verkalkungen in fortgeschrittenen Lungentumoren (insbesondere Plattenepithelkarzinome) mit Nekrosen und Vernarbungen
Gehirn	Verkalkte Nekrosen bei behandelter akuter Leukämie Verkalkungen bei Toxoplasmose, Zytomegalie, Tuberkulose oder nach CO-Vergiftung Verkalkungen bei dysplastischen Prozessen (z.B. Sturg-Weber-Syndrom)
Pankreas	Pankreolithiasis Verkalkende Pankreatitis Verkalkte Fettgewebnekrosen Inselzellverkalkung bei Diabetes mellitus Verkalktes heterotopes Nebenpankreas
Leber	Verkalkte Tumornekrosen bei Adriamycininfusion über die Leberarterie Verkalkte parasitäre Zysten (Echinokokkus)
Gallenblase	Porzellangallenblase Cholelithiasis
Weibliche Genitalorgane	Dystrophische Verkalkungen im Endometrium mit Psammomkörpern nach Kurettagen Verkalkungen bei Intrauterinpelessaren Bilaterale multifokale Verkalkungen des Ovarialstromas mit Psammomkörpern Steinkind (Lithopädion) bei Bauchhöhlen-, Tuben- oder Ovarialschwangerschaft sowie bei Uterusruptur
Prostata	Prostatakonkremente
Endokrine Organe	Verkalkung in Strumaknoten der Schilddrüse Nebennierenverkalkung

parathyreoidismus und chronischer Niereninsuffizienz oder um dystrophische Verkalkungen in Verbindung mit Stoffwechselstörungen [37]. Die im Unterhautbindegewebe lokalisierte Kalzinose ist durch Ablagerungen von Kalziumphosphat und Kalziumkarbonat bedingt und geht mit einer lokalen Veränderung der sauren Mukopolysaccharide einher. Sie zeigt zusätzlich eine Synthropie mit der Dermatomyositis, dem systemischen Lupus erythematoses oder der Sklerodermie (Thibiérge-Weissenbach-Syndrom). Die *Calcinosis cutis universalis* kommt familiär gehäuft vor und ist durch multiple Kalkplatten im Bereich der Extremitäten gekennzeichnet. Die Verkalkung erfolgt entlang den elastischen und kollagenen Fasern. Bei Nekrosen im Unterhautfettgewebe entwickeln sich lipophage Granulome mit Kalkeinlagerung und Ausbildung von Fremdkörperriesenzellen. Krankheitsbilder mit verkalkten Steatonekrosen sind die Adiponecrosis neonatorum subcutanea, die Pingranli-

quose sowie analoge Veränderungen bei Patienten mit Diabetes mellitus.

Nierenverkalkungen

Eine *Nephrokalzinose* beruht entweder auf einer Hyperkalzämie oder einer Störung der tubulären Kalziumresorption. Beispiele für die Resorptionsstörung sind das Fanconi-Syndrom oder das Lightwood-Albright-Syndrom (hyperchlorämische Azidose mit steinbruchartiger Verlegung der Tubuluslichtungen durch schollige Kalkkonkremente). Die *dystrophische Kalknephrose* basiert auf einer Intoxikation des Nierengewebes mit Schädigung der Tubulusepithelien und Verkalkung der Hauptstücke der Tubuli.

Der *Kalkinfarkt* der Nierenpapillen und Markkegel entwickelt sich vorwiegend bei älteren Menschen und ist durch degenerative Gewebsveränderungen in Korrelation mit dem Lebensalter und der Ausbildung einer Arteriosklerose bedingt. Die Verkalkung er-

folgt entlang den tubulären Basalmembranen mit Bildung intrazellulärer Kalziumdepots. Eine *Nephrolithiasis* kann ein wichtiges Hinweissymptom auf das Vorliegen eines Hyperparathyreoidismus sein.

Sonstige lokale Organverkalkungen

Bei normalen Kalzium- und Phosphorwerten im Serum sind in zahlreichen Organen lokale Gewebsverkalkungen beschrieben, die als dystrophische Kalzinosen klassifiziert werden können. Beispiele für solche umschriebenen Verkalkungen sind in Tabelle 6 zusammengefaßt. Wegen der Häufigkeit kommt fokalen Verkalkungen in der Lunge eine besondere Bedeutung zu, die im Röntgenbild leicht nachzuweisen sind. Dies gilt besonders für körnige Verkalkungen im Bereich ehemaliger posttuberkulöser Infektionsherde und der regional zugehörigen Lymphknoten, für Verkalkungen in Konfluenzgranulomen mit Vernarbungen bei der Sarkoidose sowie in Silikosegranulomen und in hyalin-schwielig umgewandelten Hiluslymphknoten als Reaktion auf inkorporierte Mischstäube. Bei Verkalkungen in pulmonalen Rundherden muß die Differentialdiagnose zwischen fortgeschrittenen Lungentumoren mit Verkalkungen im Bereich der Nekrosen und Vernarbungen und silikotischen oder posttuberkulösen Narbenkarzinomen gestellt werden. Rückschlüsse auf die Dignität der Veränderungen sind bei Nachweis von Verkalkungen nur bedingt möglich. Benigne Lungenveränderungen weisen meist einzeln stehende monomorphe, glatt begrenzte Verkalkungen mit zentraler Aufhellung auf. In manifesten Karzinomen dominieren meist längliche, grobgranuläre Ausgußformen, die teils straßenförmig, teils segmental asymmetrisch angeordnet sind.

Fazit für die Praxis

Die Gleichsetzung der heterotypen Verkalkung mit einem Alterungsprozeß ist nicht berechtigt. Es handelt sich vielmehr um einen pathologischen Vorgang, der mit aktiven Stoffwechselprozessen einhergeht. Bei der intrazellulären Verkalkung spielen die Mitochondrien als Regulatoren des Kalziumstoffwechsels und als „Kalkfänger“ eine

besondere Rolle, bei den extrazellulären Verkalkungen die Matrixvesikel. Obwohl ätiologisch eine metastatische, dystrophische und genetisch-hereditäre Kalzinose unterschieden werden können, liegen bei einer Reihe von Gewebs- und Organverkalkungen Überschneidungen der ätiologischen Faktoren und pathogenetischen Mechanismen vor. Jede Form der heterotopen Verkalkung muß daher exakt analysiert werden.

Literatur

- Anderson HC (1983) **Calcific diseases. A concept.** Arch Pathol Lab Med 107:341–348
- Bierhoff E, Chuaqui B (1987) **Idiopathic calcification of the mitral valve.** Pathol Res Pract 182:261–264
- Bjelle AO, Sundström BKG (1975) **An ultrastructural study of the articular cartilage in calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) crystal deposition disease (chondrocalcinosis articularis).** Calcif Tissue Res 19:63–71
- Bosman C, Bonucci E, Gugliantini P, Saggi L (1977) **Ultrastructural aspects of chondrodystrophia calcificans congenita (syndrome of Conradi-Hünemann).** Virchows Arch [A] 373:23–35
- Brandes A, Müller K-M (1995) **Kalzinosen des Meniskus. Morphologische und röntgenographische Befunde zur zonalen Gliederung.** Pathologie 16:269–277
- Chen KTK (1996) **Intraabdominal calcifying fibrous pseudotumor.** Int J Surg Pathol 4:9–12
- Fischer AH, Morris DJ (1995) **Pathogenesis of calciphylaxis: study of three cases with literature review.** Hum Pathol 26:1055–1064
- Foschini MP, Fornelli A, Peterse JL, Mignani St, Eusebi V (1996) **Microcalcifications in ductal carcinoma in situ of the breast: histochemical and immunohistochemical study.** Hum Pathol 27:178–183
- Frappart L, Boudeulle M, Boumendil J, Lin HC, Martinon I, Palayer C et al. (1984) **Structure and composition of microcalcifications in benign and malignant lesions of the breast: study by light microscopy, transmission and scanning electron microscopy, microprobe analysis, and x-ray diffraction.** Hum Pathol 15:880–889
- Greenson JK, Trinidad SB, Pfeil SA, Brainard JA, McBride PT, Colijn HO et al. (1993) **Gastric mucosal calcinosis. Calcified aluminum phosphate deposits secondary to aluminum-containing antacids or sucralfate therapy in organ transplant patients.** Am J Surg Pathol 17:45–50
- Hennemann HH, Hastka J, Lengfelder E, Pfister P, Bonatz K (1987) **Hypercalcämien bei chronisch lymphatischen Leukämien und anderen Non-Hodgkin-Lymphomen.** Klin Wochenschr 76:791–797
- Ishida T, Dorfman HD, Bullough PG (1995) **Topaceous pseudogout (tumoral calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease).** Hum Pathol 26:587–593
- Jayabose S, Iqbal K, Newman L, San Filippo JA, Davidian MM, Noto R et al. (1988) **Hypercalcemia in childhood renal tumors.** Cancer 61:788–791
- Johannessen JV, Sobrinho-Simões M (1980) **The origin and significance of thyroid psammoma bodies.** Lab Invest 43:287–296
- Kim KM, Valigorsky JM, Mergner WJ, Jones RT, Pendergrass RF, Trump BF (1976) **Aging changes in the human aortic valve in relation to dystrophic calcification.** Hum Pathol 7:47–59
- Lee MM, Schinella RA (1991) **Pulmonary calcification caused by pneumocystis carinii pneumonia. A clinicopathological study of 13 cases in acquired immune deficiency syndrome patients.** Am J Surg Pathol 15:376–380
- Lotz S, Caselitz J, Schönwälder J (1992) **Tumorale Kalzinose.** Pathologie 13:225–258
- Müller W, Iffland R, Dortmann P, Firsching R (1993) **Interaction of magnesium and calcium in meningioma.** Zentralbl Pathol 139:45–50
- Pankow W, Bittinger A, Adler G, Krüger A, Wichert P v (1989) **Microlithiasis alveolaris pulmonum. Kasuistik und Übersicht.** Pathologie 10:186–193
- Parkash V, Carcangiu ML (1997) **Endometrioid endometrial adenocarcinoma with psammoma bodies.** Am J Surg Pathol 21:399–406
- Peterson MD, Roach RM, Edwards JE (1985) **Types of aortic stenosis in surgically removed valves.** Arch Pathol Lab Med 109:829–832
- Proebstle TM, Winter T, Hansen-Schmidt S, Weber L, Sterry W (1995) **Calciphylaxie.** Dtsch Med Wochenschr 120:1080–1084
- Reynolds C, Tazelaar HD, Edwards WD (1997) **Calcified amorphous tumor of the heart (cardiac CAT).** Hum Pathol 28:601–606
- Riesner K, Seifert G (1972) **Häufigkeit, Lokalisation und Pathogenese der Herzgerüstverkalkung. Vergleichende pathohistologische Untersuchungen am Sektionsmaterial und im Tierexperiment.** Virchows Arch [A] 355:1–18
- Ringe JD (1985) **Hypercalcämie: Symptom und Syndrom.** Internist 26:405–410
- Rosol TJ, Capen ChC (1992) **Biology of disease. Mechanisms of cancer-induced hypercalcemia.** Lab Invest 67:680–702
- Schäfer HJ (1979) **Zellcalcium und Zellfunktion. – Cytochemische, ultrastrukturelle und röntgenmikroanalytische Untersuchungen.** Fischer, Stuttgart New York
- Schiffmann J-H, Wessel A, Brück W, Speer ChP (1992) **Idiopathische infantile Arterienverkalkung. Eine seltene kardiovaskuläre Erkrankung unklarer Ätiologie – Fallbericht und Literaturübersicht.** Monatsschr Kinderheilkd 140:27–33
- Schoen FJ, Hobson ChE (1985) **Anatomic analysis of removed prosthetic heart valves: causes of failure of 33 mechanical valves and 58 bioprostheses, 1980 to 1983.** Hum Pathol 16:549–559
- Seifert G (1965) **Verkalkung und Calciphylaxie.** Dtsch Med Wochenschr 90:2334–2339
- Seifert G, Riesner K, Schäfer HJ (1980) **Extraossäre Verkalkungen und ektopische Knochenbildung.** In: Kuhlencordt F, Bartelheimer H (Hrsg) Handbuch der inneren Medizin, Bd VI/1B (Knochen, Gelenke, Muskeln). Springer, Berlin Heidelberg New York, S 1255–1316
- Selye H (1962) **Calciphylaxis.** University of Chicago Press, Chicago
- Slavin RE, Wen J, Kumar D, Evans EB (1993) **Familial tumoral calcinosis. A clinical, histopathologic, and ultrastructural study with an analysis of its calcifying process and pathogenesis.** Am J Surg Pathol 17:788–802
- Theman TE, Silver MD, Haust MD, McLoughlin MJ, Wigle ED, Williams WR (1979) **Morphological findings in idiopathic calcification of the ascending aorta and aortic valve affecting a young woman.** Histopathology 3:181–190
- Thomas M, Schneider W (1989) **Differentialdiagnose und Therapie tumorbedingter Hypercalcämien.** Dtsch Med Wochenschr 114:1576–1581
- Young RH, Oliva E, Scully RE (1994) **Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. A clinicopathological analysis of 150 cases.** Am J Surg Pathol 18:1102–1116
- Zouboulis ChC, Weihe J, Gollnick H, Mülleneisen NK, Harwig SK, Neumayer H-H et al. (1990) **Calcinosis cutis: kutane Manifestationen generalisierter Kalzinose bei renalem Hyperparathyroidismus.** Hautarzt 41:212–217

Nachtrag bei der Korrektur

Während der Drucklegung sind noch folgende Arbeiten zur tumorassozierten Hypercalcämie, zur tumoralen Kalzinose, zum kalzifizierenden fibrösen Pseudotumor und zur Mikrolithiasis alveolaris pulmonum erschienen:

- Fuchs R (1997) **Tumorinduzierte Hypercalcämie – Diagnostik und Therapie.** Onkologie 3:283–292
- Pakasa NM, Kalengayi RM (1997) **Tumoral calcinosis: a clinicopathologic study of 111 cases with emphasis on the earliest changes.** Histopathology 31:18–24
- Kocova L, Michal M, Sulc M, Zamecnik M (1997) **Calcifying fibrous pseudotumour of visceral peritoneum.** Histopathology 31:182–184
- Moran CA, Hochholzer L, Hasleton PS, Johnson FB, Koss MN (1997) **Pulmonary alveolar microlithiasis. A clinicopathologic and chemical analysis of seven cases.** Arch Pathol Lab Med 121:607–611