

Aus dem Pathologischen Institut des Kantonsspitals St. Gallen
(Direktor: Prof. Dr. H. U. ZOLLINGER)

Zur Histologie und Pathogenese der Nierenverkalkung (Nephrocalcinose und dystrophische Kalknephrose)

Von

MARC-ANDRÉ JACCOTTET

Mit 15 Textabbildungen

(Eingegangen am 6. Februar 1959)

Einleitung

Die erstmalige Beschreibung von Kalkmetastasen durch VIRCHOW 1855 führte zur grundsätzlichen Unterteilung der Organverkalkungen in metastatische und dystrophische (KAUFMANN und STAMMLER). Die von VIRCHOW angegebene Lokalisation metastatischer Verkalkungen an Stellen lokaler Alkalose durch Säureverlust hat sich als gesetzmäßig erwiesen (ASKANAZY).

Die Kalkablagerungen in den Nieren und insbesondere deren Pathogenese hat sowohl die Histologen als auch die Kliniker immer wieder beschäftigt und zu einer verwirrenden Vielfalt in der Klassifikation geführt. Wir haben uns die Aufgabe gestellt, unser Beobachtungsgut von 81 Fällen von Kalkablagerungen in der Niere nach vorwiegend ätiologischen Gesichtspunkten zu ordnen und das histologische Bild mit den Angaben in der Literatur zu vergleichen. Ferner war zu überprüfen, ob sich in der Lokalisation der Kalkablagerungen im Nierenparenchym irgendwelche Gesetzmäßigkeiten ergäben, die eine morphologische Einteilung ermöglichten. Dies führte naturgemäß zur Diskussion gemeinsamer pathogenetischer Faktoren.

Die allgemein gebräuchliche Bezeichnung *Nephrocalcinose* verwenden wir für die Benennung metastatischer Verkalkungen der Nieren im weitesten Sinne. Die Bezeichnung *Kalknephrose* dagegen behalten wir für die dystrophischen Formen vor (Sublimatnephrose usw.). Die Namen Kalkinfarkt und Kalkgicht lassen wir bezüglich der Nieren fallen, da diese die Nomenklatur komplizieren, ohne in pathogenetischer Hinsicht eine Klärung zu bedeuten. Sie dienten ja früher der Benennung noch nicht abgeklärter Formen von Nierenverkalkungen. Mehrheitlich werden in der Literatur röntgenologisch nachweisbare Nierenverkalkungen als Nephrocalcinosen bezeichnet (UNGER). Wir haben in unserer Arbeit die Grenzen weiter gezogen, indem wir auch Fälle mit Veränderungen geringeren Ausmaßes verarbeiteten („renale Calcifikationen“ nach UNGER), nicht zuletzt mit der Absicht, über ein genügendes Vergleichsmaterial zu verfügen. Unsere Fälle lassen sich in folgende Gruppen einteilen:

A. Metastatische Nephrocalcinose

1. Hyperparathyreoidismus (primär und sekundär)
2. Destruierende Knochenprozesse (Multiples Myelom, Sarkome, Lymphoma malignum Hodgkin, Carcinommetastasen im Knochen)
3. Carcinome ohne Knochenmetastasen
4. Idiopathische Hypercalcämie

5. D-Hypervitaminose (und Morbus Boeck)
6. Nephrocalcinose Lightwood-Albright
- B. Dystrophische Kalknephrose*
1. Hypochlorämische Nephrose
2. Kalknephrosen bei Intoxikation (besonders Sublimatnephrose)
3. Anoxische Schäden
- C. Nephrocalcinose unbekannter Genese*
1. Nierenpapillenverkalkung
2. Nephrocalcinose bei Hirnschäden
3. Nephrocalcinose bei Leberschäden

Methode

Die histologisch-technische Verarbeitung wird stark durch die von Kalkablagerungen im Nierenparenchym hervorgerufenen Zerstörungen beeinträchtigt; dies scheint auch der eigentliche Grund für die spärlichen und widersprechenden Angaben über die Morphologie der Nephrocalcinose in der Literatur zu sein: Das Tubulusepithel wird durch massive Kalkzylinder mechanisch oder chemisch zerstört, und bei der Schnittführung können Kalkkonkremente in das angrenzende Stroma hinein verschoben werden. Ferner erschweren die intraepithelialen Kalkablagerungen die Deutung der Tubulusklasse, d. h. der Lokalisation im Nephron. Oft mußten wir uns an analoge Formation umliegender Tubuli, an kleine Epithelreste, an färberische Eigenschaften des noch nicht verkalkten Protoplasmas und der Zellkerne halten. Gelegentlich konnten Wahrscheinlichkeitsdiagnosen nicht vermieden werden.

Zur Verwendung gelangten Färbungen mit Hämalaun-Eosin, Sudan, van Gieson, Perjodsäure-Schiff (PAS), sowie die von Kossasche Reaktion. Sowohl die letztere, als auch die Fettfärbungen eignen sich für die Vermittlung eines schnellen Überblicks, die grobe Verteilung der Konkremente betreffend; für die feinere Beurteilung indessen zogen wir die Hämalaun-Eosinfärbung vor. Gefrierschnitte erlauben eine bessere Differenzierung der Tubulusklassen bei Verkalkungen als Paraffinschnitte.

Das eindeutige Erkennen von Kalk im histologischen Präparat ist mit einiger Übung auch ohne von Kossasche Färbung möglich, so daß Kalkkonkremente auch gut von den fälschlicherweise oft „Kalkzylinder“ genannten basophilen Lipoproteincylindern der Markpyramide zu unterscheiden sind (STAEMMLER, KARHOFF, HERINK, LINGENBERG).

A. Metastatische Nephrocalcinose

1. Hyperparathyreoidismus. Zu einer Gruppe von 9 Fällen mit primärem Hyperparathyreoidismus bei nachgewiesenem Epithelkörperchenadenom mit oder ohne Osteodystrophie gesellt sich ein Fall von sekundärem Hyperparathyreoidismus mit renaler Osteopathie, welcher in der Folge einer Tumorstenose der Ureteren aufgetreten ist. Eine Knochenmetastase in der Schädelkalotte hat dabei die Hypercalcämie möglicherweise noch verstärkt.

Das Nierenmark ist, wie dies die meisten Autoren beschreiben, von der Calcinose am stärksten betroffen und zwar vor allem durch Kalkzylinder in Sammelrohren sowie gelegentlich in Henleschen Schleifen (s. Abb. 1). Diese

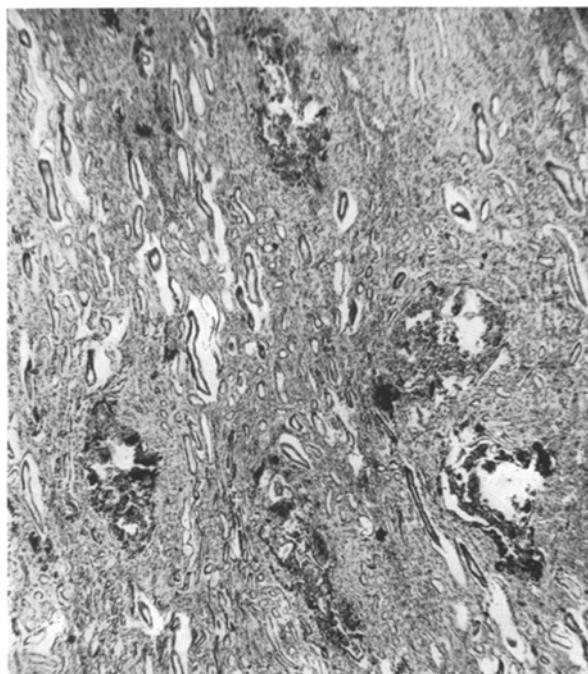


Abb. 1

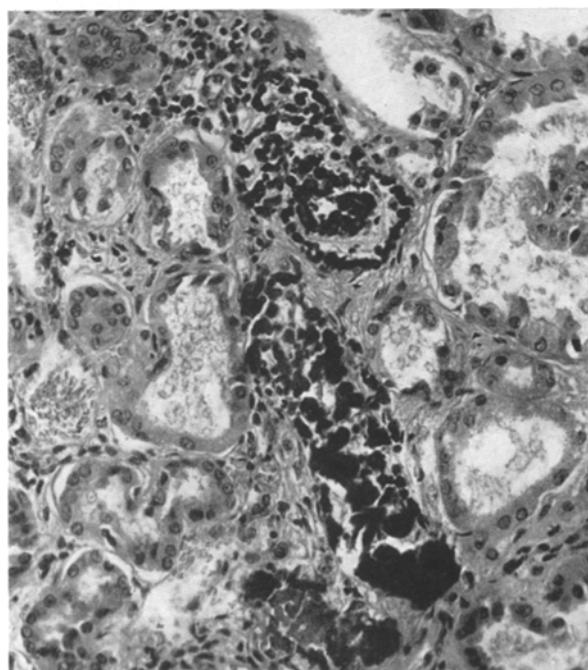


Abb. 2

Abb. 1. SN 1628/48, Hämalaun-Eosin. Nephrocalcinose bei primärem Hyperparathyreoidismus: Markpyramide mit Konkrementen in Sammelrohren und Henleschen Schleifen

Abb. 2. SN 1628/48, Hämalaun-Eosin. Nephrocalcinose bei primärem Hyperparathyreoidismus: Epithelverkalkung der Pars contorta besonders von Mittelstücken der Rindenzone

Konkremente haben zuweilen das Lumen verengt, das Epithel vollständig zerstört, und als Folge sind die proximalen Tubuli häufig erweitert (Nephrohydrose). Weitere Verkalkungen finden wir im Gegensatz zu anderen Autoren in den gewundenen Tubuli der Nierenrinde und zwar ganz besonders intraepithelial. Die Mittelstücke scheinen etwas häufiger beteiligt zu sein als die Hauptstücke (Abb. 2). Kalkkonglomerate im Interstitium komprimieren oft die anliegenden Tubuli. In 3 Fällen können wir verkalkte Basalmembranen von Hauptstücken und höchst selten kalkinkrustierte Glomerulumschlingen nachweisen. Die Arterien sind in unseren Fällen nicht befallen.

Eine perifokale entzündliche Reaktion des Stomas auf Kalkkonglomerate findet sich nur in geringem Grade. Meist ist sie auf die Nachbarschaft ausgedehnter Kalkschollen im Nierenmark beschränkt und besteht in angedeuteter Abkapselung durch Fibrocyten. Granulome mit Fremdkörperriesenzellen lassen sich nicht nachweisen. Entzündliche Infiltrate anderer Genese sind dagegen häufig und müssen von der beschriebenen lokalen Reaktion abgegrenzt werden.

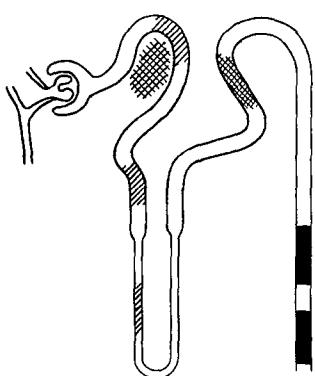


Abb. 3. Primärer Hyperparathyreoidismus. ■ Leichte Verkalkung, ■■ mäßige Verkalkung, ■■■ größere Konkreme

CHOWN schließt aus seinen Tierexperimenten, daß die Lokalisation der Kalkdepots bis zu einem gewissen Grade von der Dosierung des Parathormons abhängig sei. Während bei mittleren Dosen anscheinend das von uns beschriebene Bild auftrat, lagen die Verkalkungen bei großen Hormongaben vermehrt in der Rindenregion. GRIMES unterstützt die Ansicht von ENGEL, DEROT und anderen Autoren, wonach das Parathormon nicht nur eine vermehrte

Phosphatausscheidung im Harn und eine Erhöhung des Calciumspiegels im Blut, sondern auch eine Depolymerisation von Mucoproteinen der Knochenmatrix hervorruft. Diese PAS-positiven Substanzen verlieren ihr Calciumbindungsvermögen, gelangen in den Kreislauf und bilden in den Tubuli Cylinder, um schließlich, von den Hauptstückepithelien resorbiert und an Mitochondrien gebunden, ihre Calciumbindungsfähigkeit wieder zu erlangen. Elektronenmikroskopisch konnte RHODIN im Tierversuch bei zunehmender Kalkablagerung in den Hauptstückzellen eine gleichzeitige Verminderung von Mitochondrien und Störung der Zellfunktion nachweisen. Diese Beobachtungen stimmen mit den Studien von OLIVER und seinen Mitarbeitern über Eiweiß-Speicherung in den Hauptstückepithelien weitgehend überein. Einerseits schreitet der Prozeß in den Basalmembranen der Tubuli, andererseits in den ausgestoßenen PAS-positiven Granula im Tubuluslumen fort, indem wiederum Apathitkristalle angelagert werden. Das definitive Konkrement scheint demzufolge aus verkalkten Zellbestandteilen, hauptsächlich Mitochondrien, zu bestehen.

Zusammenfassend darf aus den beschriebenen Studien und aus unserem Beobachtungsgut geschlossen werden, daß die Verkalkungen intraepithelial in den gewundenen Tubuli beginnen. Kalkzylinder entstehen erst sekundär und gelangen in die Sammelrohre. Durch Wasserrückresorption findet hier eine Konzentration der Calciumsalze und ein Weiterschreiten der Konkrementbildung statt (Abb. 3).

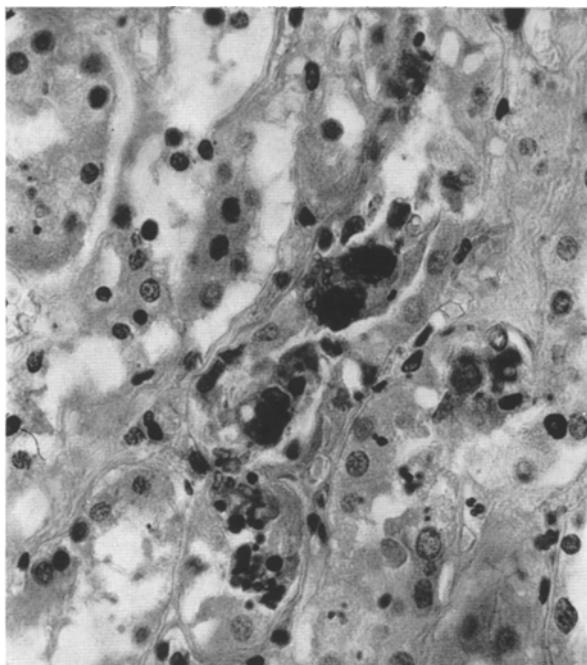


Abb. 4

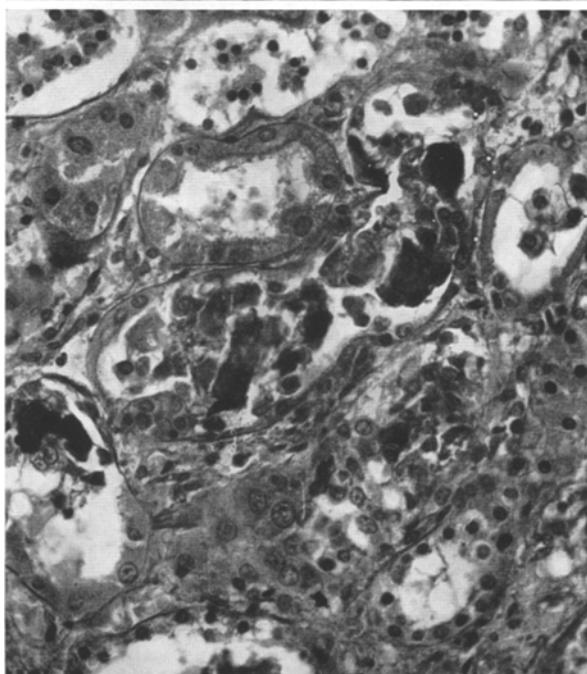


Abb. 5

Abb. 4. SN 1341/52, Hämalaun-Eosin. Nephrocalcinose bei Knochenmetastasen eines Mammacarcinoms: deutliche intraepitheliale Kalkgranula in der Pars contorta von Hauptstücken

Abb. 5. SN 114/53, PAS-Färbung, Nephrocalcinose bei Knochenmetastasen eines Mammacarcinoms. Schwarz: PAS-positive Grundsubstanz der Kalkablagerungen

In unserem Beobachtungsgut wiesen 3 Fälle ein Ulcus pepticum auf und einmal wurde ein Status nach Magenresektion gefunden. Namentlich ATLAS et al. haben auf das gehäufte Zusammentreffen solcher Ulcera mit Hyperparathyreoidismus aufmerksam gemacht. Sie gehen so weit, die Existenz des Burnettschen Milch-Alkali-Syndroms angesichts der häufig maskiert verlaufenden Hyperparathyreose zu bezweifeln.

2. Destruierende Knochenprozesse. Die größte Gruppe metastatischer Nephrocalcinosen wird von den Fällen mit osteolytischen Tumoren gebildet: 4 multiple Myelome, 4 Sarkome (davon 3 primäre Knochensarkome), 2 Leukämien, 1 Lymphoma malignum Hodgkin und 16 Nephrocalcinoz-Fälle bei Knochenmetastasen von Carcinomen (wovon 9 Mammacarcinome). Nach GRIBOFF zeigen 10% der

Patientinnen mit Knochenmetastasen bei Mammacarcinomen eine Hypercalcämie; in weiteren 20% soll sie durch die Hormontherapie erzeugt werden.

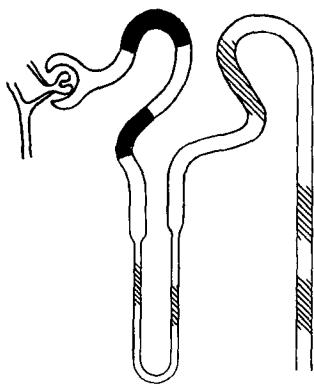
In einer Zusammenstellung der bis 1947 im Schrifttum mitgeteilten Fälle von Kalkmetastasen nennt MULLIGAN als Hauptlokalisation der Kalkablagerungen in den Nieren bei Knochenerkrankungen das Lumen, die Zellen und Basalmembranen der gewundenen Anteile der Tubuli sowie der Sammelrohre und an zweiter Stelle die Henleschen Schleifen. Unsere Befunde decken sich mit diesen Angaben weitgehend, dagegen konnten wir die Beteiligung von Arterien und Capillarschlingen der Glomerula nicht bestätigen. Das Epithel der Pars contorta der Hauptstücke wird von den Kalkablagerungen eindeutig bevorzugt, wobei die

Abb. 6. Destruierende Knochenprozesse. ■ Leichte Verkalkung, ■ größere Konkreme

desquamierten verkalkten Zellen durch junge Regenerate ersetzt werden. Die Sammelrohre enthalten weniger zahlreiche und ausgedehnte Kalkzylinder als dies beim primären Hyperparathyreoidismus der Fall ist. Auch in dieser Gruppe sind in den Konkrementen PAS-positive Substanzen nachzuweisen (WERNER) (vgl. Abb. 4-6).

Die entzündliche Reaktion des Interstitiums ist in unseren Fällen kaum nennenswert. Bei 2 Myelomfällen beobachteten wir die von ZOLLINGER beschriebene chronisch sklerosierende interstitielle Nephritis, welch letztere jedoch nicht als Reaktion auf die eher diskreten Verkalkungen, sondern als Folge der chronischen Paraproteinämie aufzufassen ist (Abb. 7). Nur an vereinzelten Stellen scheinen sich die lympho-fibrocytären Infiltrate um Kalkschollen zu verdichten.

3. Carcinome ohne Knochenmetastasen. Schon seit längerer Zeit sind Fälle mit Hypercalcämie und Nephrolithiasis oder Nephrocalcinoz bei malignen Tumoren ohne Knochenmetastasen bekannt. Für das Zustandekommen der Stoffwechselstörung stellten PLIMPTON und GELLHORN folgende Theorien auf: Erstens wird vermutet, der Tumor sezerniere einen parathormonähnlichen Wirkstoff. Diese Hypothese wird durch niedrige Phosphatwerte im Blut gestützt, jedoch spricht das Fehlen von Knochenveränderungen sowie das Ausbleiben einer Calciummobilisation bei Verabreichung von Tumorextrakt im Tierexperiment eher gegen diese These. Ferner wurde eine dem Vitamin D analoge Wirkung des Tumors



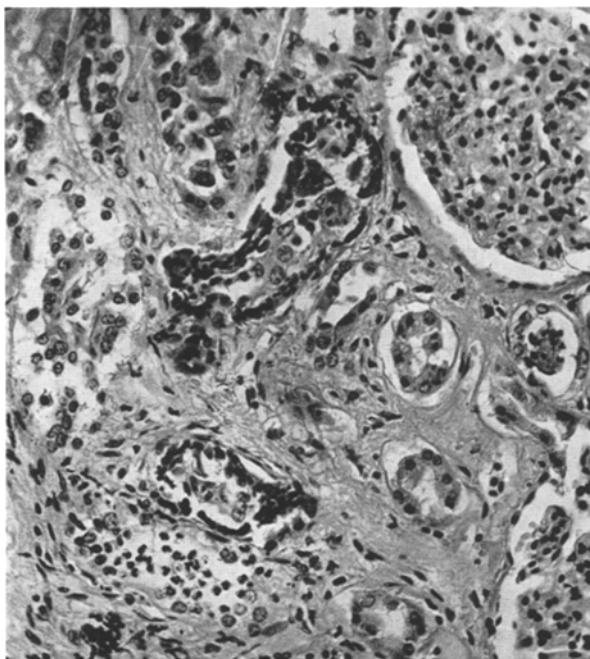


Abb. 7

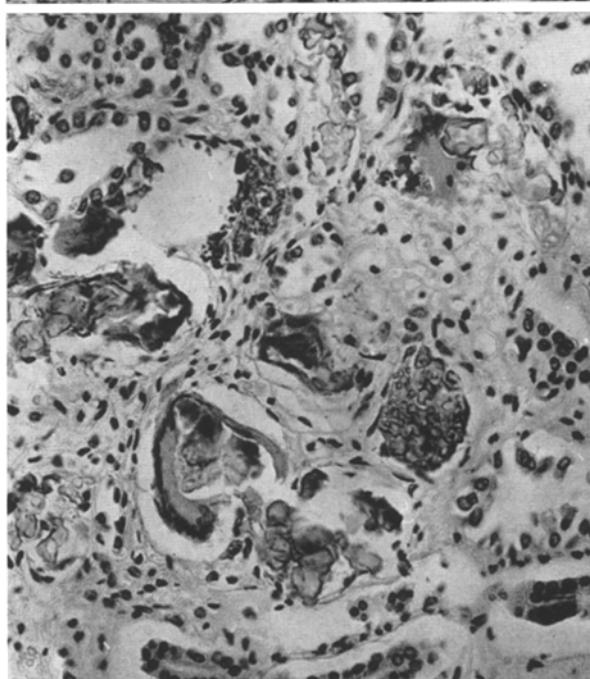


Abb. 8

Abb. 7. SN 854/57, Hämalaun-Eosin. Plasmocytomiere mit chronisch sklerosierender interstitieller Nephritis und Kalkmetastasen

Abb. 8. SN 2033/57 Zürich, Hämalaun-Eosin. Nephrocalcinose bei idiopathischer Hypercalcämie: von Riesenzenellen umgebene Kalkschollen im Nierenmark

und das Eingreifen einer calcium-bindenden und -transportierenden Substanz diskutiert. Von CASTLEMAN wird bei einer derartigen Beobachtung sekundäre Hyperplasie der Epithelkörperchen und Knochenmarkfibrose beschrieben. Nach operativer Entfernung des Tumors normalisierten sich die Werte der Blutelektrolyte (CONNOR et al.).

Von unseren 4 Fällen zeigen ein Ovarial- und ein Bronchuscarcinom (SN 646/55 und 372/51) dasselbe Verteilungsbild der Nephrocalcinose, wie wir es beim Hyperparathyreoidismus finden, wogegen ein Prostata- und ein Mammaacarcinom (SN 1049/42 und 727/58) vorwiegend Kalkmetastasen in den Hauptstücken der Nierenrinde enthalten. Der letztgenannte Fall zeichnet sich durch deutliche Kalkinkrustationen der Glomerulumschlingen aus. Ein schwerer Leberschaden

durch ausgedehnte Carcinommetastasen in diesem Organ dürfte hier zur Nierenverkalkung synergistisch beigetragen haben.

4. Idiopathische Hypercalcämie. Als Ursache dieses von LIGHTWOOD zuerst beschriebenen Krankheitsbildes wird von den meisten Autoren eine idiopathische Vitamin D-Überempfindlichkeit angenommen (FANCONI und GIRARDET, SCHLESINGER et al.). Eine ähnliche Stoffwechselkrankheit soll aber auch bei Frühgeburten vorkommen, welche eine plasmacelluläre Pneumonie durchgemacht haben (HALLMANN und HJELT et al.).

In den von SCHLESINGER beobachteten Fällen von idiopathischer Hypercalcämie waren die Kalkmetastasen in den Epithelzellen, Lumina und

Basalmembranen der Tubuli, sowie im Interstitium von Rinde und Mark lokalisiert. Daneben erwähnt dieser Autor glomeruläre Veränderungen, die bei unserer Beobachtung fehlen:

Das $3\frac{1}{2}$ -jährige Kind (SN 2033/57, Zürich)¹ wies eine schwere Form von idiopathischer Hypercalcämie mit Elfengesicht, hypercalcämischen Ossifikationszonen und schwerer Nephrocalcinose auf. Die Sammelrohre, vereinzelte Henlesche Schleifen und das Interstitium zeigen ausschließlich im Nierenmark ausgedehnte Kalkkonkremente mit PAS-positiver Grundsubstanz. Da und dort werden sie von mehrkernigen Riesenzellen (möglicherweise syncytiale Epithelregenerate) umgeben (Abb. 8). Auch RHANEY und MITCHELL fanden bei ihren Fällen die massivsten Kalkablagerungen in der rinden nahen Markzone (Abb. 9).

Ein ganz anderes Bild bietet sich bei einem 5 Monate alten *Kleinkind mit schweren Arterienverkalkungen* und multiplen Myokardinfarkten (SN 672/54). Neben Kalkinlagerungen in der Media mittelkalibriger Nierenarterien sind solche in Arteriolenwandungen (Vasa afferentia), Glomerula, einzelnen Capillarschlingen oder verdickten Bowmanschen Kapseln zu finden. Die Tubuli sind vollständig intakt.

Eine angeborene Gefäßanomalie scheint bei solchen Fällen als ursächlicher Faktor wahrscheinlicher als die von HUNT und LEYS angenommene Calciumstoff-

¹ Wir verdanken die Überlassung der Präparate dieses Falles Herrn Prof. Dr. E. UELINGER, Direktor des Pathologischen Institutes in Zürich.

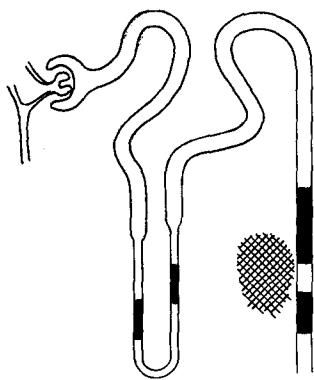


Abb. 9. Idiopathische Hypercalcämie. ■ Mäßige Verkalkung, ■■■ größere Konkremente

wechselstörung im Sinne einer Überempfindlichkeit für Vitamin D. Offenbar gibt es aber alle Übergangsstufen der Nierenverkalkung bei idiopathischer Hypercalcämie von tubulären bis zu rein vasculären Formen (LIGHTWOOD, FANCONI und GIRARDET).

Von der idiopathischen Hypercalcämie muß nach JESSERER eine „*idiopathische Hyperkalkurie*“ abgegrenzt werden, bei der es sich um eine gewisse Tubulusinsuffizienz bzw. Starre der tubulären Calciumrückresorption handelt. Als erworbenes Leiden soll es gelegentlich in der Folge einer Pyelonephritis auftreten (ALBRIGHT et al.).

5. *D-Hypervitaminose*. Das Vitamin D fördert die Calciumresorption im Darmtrakt, und in hoher Dosierung erhöht es analog dem Parathormon auch die Ausscheidung von Phosphor im Urin. Sekundär ruft es eine Mobilisierung von Phosphor und Decalcifikation des Knochens hervor (MACH). Dadurch können sowohl Knochenveränderungen (wie bei primärer Hyperfunktion der Epithelkörperchen) als auch Kalkmetastasen an den typischen Stellen des Organismus entstehen. Das *Dihydrotachysterol* (AT 10) soll über eine noch stärkere calciummobilisierende Wirkung verfügen. Ferner erinnert die Vermehrung von „Sero-mucoiden“ im Blut und die Ablagerung von Kalk in nicht näher definierbaren Polysacchariden an analoge Erscheinungen bei Hyperparathyreoidismus (EISENSTEIN und GROFF). Weitere Analogien ergeben sich aus den Untersuchungen von HASS et al., welche den Anfang des Verkalkungsprozesses bei experimenteller Vitamin D-Intoxikation in den Hauptstückepithelien und ein Fortschreiten auf die Basalmembranen erkennen ließen. Charakteristisch erscheint im weiteren das Übergreifen der Verkalkungen auf die zuführenden Arterien. Daß die Tubuli gruppenweise vorwiegend in der cortico-medullären Grenzzone betroffen sind, wie wir das auch bei Kalkmetastasen anderer Genese häufig sehen, erklärt HASS mit der kürzesten arteriellen Blutzufuhr und höchsten Alkalinität des Gewebes.

Die Nierenschnitte eines 10 Monate alten Kindes mit einer Vitamin D-Intoxikation (SN 462/49)¹ und diejenigen eines Patienten, welchem als Substitutionstherapie bei parathyreopräventiver Tetanie über längere Zeit AT 10 verabreicht worden war (SN 360/58), zeigen ebenfalls Tubuli der tieferen Rindenzone mit verkalktem Epithel und intratubulären Kalkkonkrementen. Eine Beteiligung der Arterienwandungen und Glomerula fehlt. Ähnliche Bilder sehen wir bei Kaninchennieren nach Verabreichung geringer Dosen von Vitamin D, während bei höher dosierten Gaben vasculäre Verkalkungen auftreten (vgl. Abb. 10 und 11). Mit Perjodsäure rot gefärbte Grundsubstanz der Konkremepte und die spärliche entzündliche Reaktion entsprechen den Befunden bei anderen metastatischen Nephrocalcinosen.

Eine Überempfindlichkeit für das Vitamin D wird, wie schon an anderer Stelle erwähnt wurde, für die Nephrocalcinoze bei plasmacellulärer Pneumonie der Säuglinge und bei der idiopathischen Hypercalcämie verantwortlich gemacht.

Die Hypercalcämie bei *Morbus Boeck* wird von HENNEMANN und seinen Mitarbeitern, sowie von SCHOLZ et al. mit der Produktion eines Stoffes mit vitamin-D-ähnlichen Eigenschaften erklärt. Wir hatten Gelegenheit, an Hand eines Nierenpunktates bei Lungen-Boeck eine Nephrocalcinoze zu beobachten, bei welcher besonders in den Tubuli des Marks Konkremepte zu finden waren (T 9758/58).

¹ Die Angaben über diesen Fall verdanken wir den Herren Priv.-Doz. Dr. med. PRADER (Zürich) und Dr. med. LANDOLT (Chur).

6. *Nephrocalcinose Lightwood-Albright bei hyperchlorämischer Acidose.* Es werden in der Literatur 2 Gruppen von renaler Acidose mit Hyperchlorämie unterschieden:

a) *idiopathische Form:* häufiger bei Kindern, angeboren, vererbt (PITTS et al.), oft bei Nierenmißbildungen;

b) *erworbene Form:* bei Erwachsenen nach Sulfonamidtherapie (ENGEL), eventuell bei chronischer Pyelonephritis usw.

Zwei miteinander verkoppelte Funktionsstörungen treten als Folge der Epithelschädigung der distalen Tubuli auf: Das geschädigte Karboanhydrase-Fermentsystem vermag den Austausch von H-Ionen gegen K- und Na-Ionen nicht

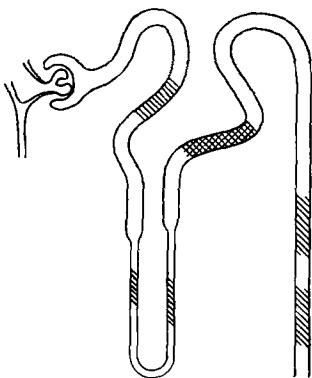


Abb. 10

■■■ Größere Konkremente, ■■■ mäßige Verkalkung, ■■■ leichte Verkalkung

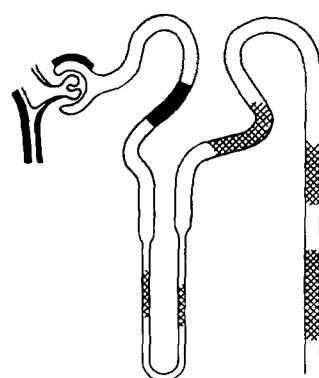


Abb. 11

Abb. 10. Vitamin D-Intoxikation

Abb. 11. Vitamin D-Intoxikation (Tierversuch)

zu vollziehen; infolgedessen bleibt die Ansäuerung des Harnes aus (Anacidogenese SUNDAL und FANCONTI) und es resultiert eine hyperchlorämische Acidose. Mit der mangelnden H-Ionenbildung steht nach REUBI eine fehlende Synthese von NH_4 in kausalem Zusammenhang. Zur Eliminierung der sauren Radikale muß neben anderen Kationen Calcium herangezogen werden. So kommt es zur Hypercalciurie mit Nephrocalcinose und Nephrolithiasis. Andererseits werden durch das gestörte Calcium-Phosphor-Gleichgewicht im Serum die Epithelkörperchen zu vermehrter Tätigkeit angeregt. Knochenveränderungen im Sinne der renalen Rachitis bei Kindern oder der Osteomalacie bei Erwachsenen sind z. T. der Acidose (REYNOLDS), z. T. dem sekundären Hyperparathyreoidismus zuzuschreiben (UEHLINGER).

Das Krankheitsbild macht nach MORTENSEN 18,8% aller Nephrocalcinosefälle aus; wir verfügen allerdings in unserem Beobachtungsgut nur über einen einzigen Fall (SN 740/56). ENGEL, GREENSPAN, REYNOLDS, HUTCHINSON, ARONS et al., SATO, WILKANSKI und HUNGERLAND beschreiben übereinstimmend die Kalkablagerungen fast ausschließlich in den distalen Tubuli der Markpyramiden. Da bei unserer Beobachtung die Verkalkungen in der Nierenrinde liegen, kann sie nicht mit Sicherheit als Nephrocalcinosis Albright-Lightwood angeprochen werden. Ob die Ausfällung der Kalksalze in den distalen Tubuli auf dystrophischer Grundlage zustande kommt, oder ob sie lediglich als Folge der Hypercalciurie aufgefaßt werden muß, ist nicht abgeklärt. Neben anderen Autoren

konnte auch GEISER eine Nephrocalcinoze mit Sulfonamiden experimentell nachbilden. Er lenkt dabei das Hauptaugenmerk auf eine begleitende interstitielle Nephritis, welche zu sekundärem Hyperparathyreoidismus geführt hat.

B. Dystrophische Kalknephrose

Unter dystrophischer Verkalkung versteht man ganz allgemein eine Kalkablagerung in vorher geschädigtem Gewebe, wobei keine primäre Calciumstoffwechselstörung vorzuliegen braucht. Wahrscheinlich bildet die lokale Alkalinität im nekrotischen oder sonstwie geschädigten Gewebe die Grundlage für die Ausfällung von Calciumsalzen (ANDERSON, KOLLER und LEUTHARDT).

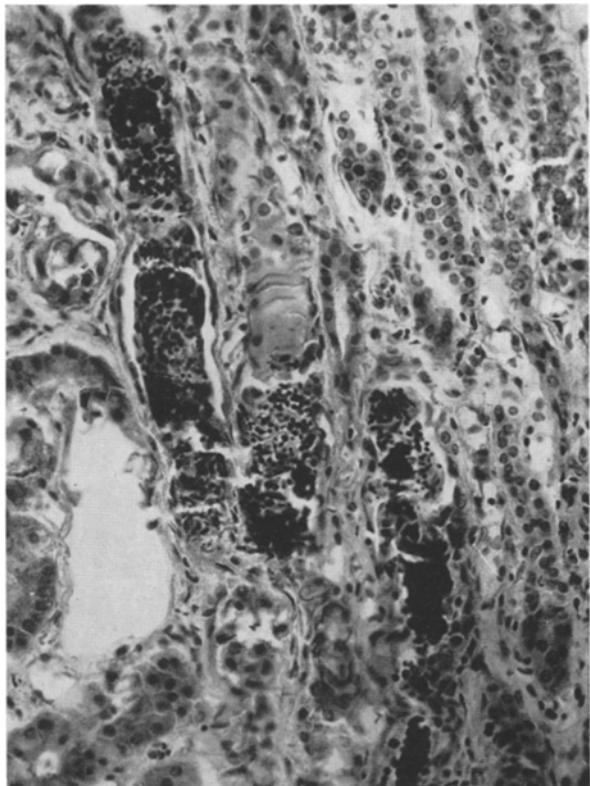


Abb. 12. SN 1363/32, Hämalaun-Eosin. Hypochlorämische Kalknephrose: verkalkte Tubuli am Rande eines Markstrahls der Rinde

1. *Hypochlorämische Kalknephrose.* Nach KERPEL-FRONTIUS und MARTYN werden folgende 2 Hauptformen von Salzmangelzuständen unterschieden:

- Die *gastrische Form*, bei welcher es durch starken Chlorverlust bei Erbrechen zur Alkalose kommt.
- Die *enterale Form*, hier ist Acidose die Folge von überwiegendem Verlust an Natrium bei Durchfällen.

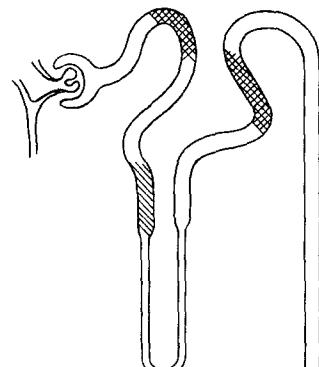


Abb. 13. Hypochlorämische Kalknephrose. ■ Leichte Verkalkung, ■■ mäßige Verkalkung

Die ausgeprägtesten Nierenveränderungen im Sinne einer hypochlorämischen Nephrose sehen wir bei starkem Erbrechen. Indessen sind die Verkalkungen bei Hypochlorämie nie so massiv wie bei der Sublimatnephrose, obwohl eine Ähnlichkeit der beiden Kalknephroseformen nicht zu verkennen ist. Die Kalkablagerungen sind auf die Tubuli der Rindenzone beschränkt und hier oft schwer lokalisierbar. Immerhin zeigen akute Fälle, daß die Hauptstücke einen wesentlichen Anteil haben. Dabei besteht oft eine hyalin-tropfige Veränderung von

Tubuluszellen. Zellnekrose mit Auflösung des Zellkerns fehlt meistens, im Gegensatz zur Sublimatnephrose. Chronischer verlaufende Fälle von Hypochlorämie zeigen auch Kalkkonkremente in den Tubuli contorti II, sowie in den Henleschen Schleifen. Besonders intensiv ist anscheinend die Gegend der Macula densa verkalkt. Im Unterschied zu den meisten metastatischen Nephrocalcinose-Fällen fehlen Kalkzylinder in den Sammelrohren des Markes (Abb. 12 und 13). Eine interessante Besonderheit zeigt

die Niere eines 2 Monate alten Kindes mit Pylorusstenose (SN 407/56), bei der vorwiegend die noch nicht voll entwickelten äußeren Nierenrindenanteile geschädigt sind, während die vollständig ausdifferenzierten marknahen Rindenzonen verschont blieben.

Die Angaben in der Literatur über die Morphologie der hypochlorämischen

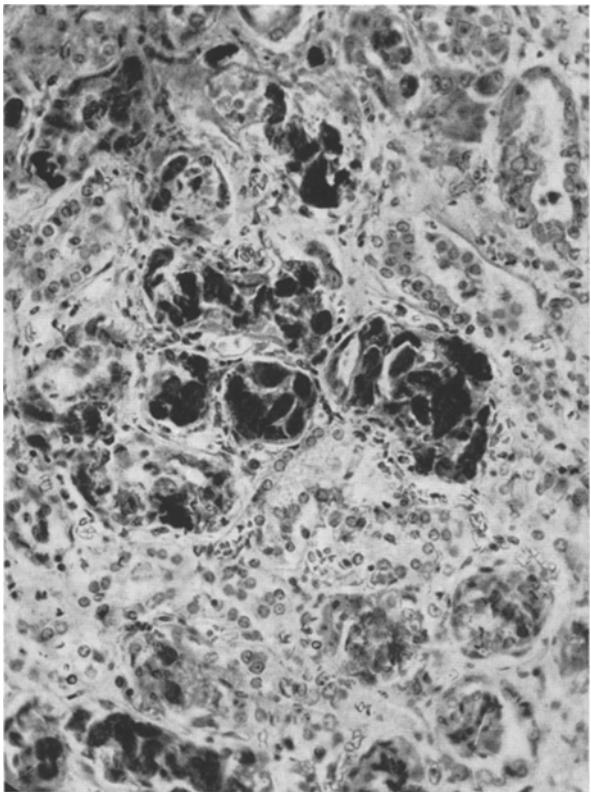


Abb. 14. SN 566/46, Hämalaun-Eosin. Kalknephrose nach Sublimatintoxikation: Massive Nekrose von Hauptstückepithelien und Kalkeinlagerung in zum Teil desquamierte Zellen

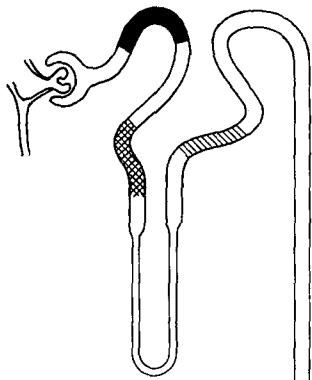


Abb. 15. Sublimatnephrose.
 ■ Leichte Verkalkung,
 ▨ mäßige Verkalkung,
 ■ größere Konkremente

Kalknephrose sind ebenso unterschiedlich wie die Ansichten über ihre Pathogenese. Während von BUECHNER die Hypochlorämie als Noxe in den Vordergrund gestellt wird, indem er harnpflichtige Stoffe, welche nicht gegen Chlor ausgetauscht werden können, für die Zellschädigung verantwortlich macht (hyalintropfige Entartung), sehen KERPEL-FRONTIUS und MARTYN den schädlichen Hauptfaktor in der Alkalose, HATANO in der Schnelligkeit des Chlorverlustes. NEGRI und MONACI vermuten die eigentliche Ursache der Kalkablagerungen in der Störung des kolloid-osmotischen Gleichgewichtes, und von anderen Autoren wird die Ischämie als Folge eines vasomotorischen Reizes durch Hypochlorämie in das Zentrum des Interesses gerückt (CAIN und ZOLNHOFER).

2. *Kalknephrose bei Intoxikation*. An erster Stelle steht die *Sublimatnephrose* (6 Fälle). Vorwiegend die Hauptstücke betreffende Epithelnekrosen und Nekro-

biosen entsprechen z. T. den im letzten Kapitel geschilderten Veränderungen, z. T. sind sie ausgesprochener (nach BELL 24 Std nach der Intoxikation auftretend). Ferner zeichnet sich die Sublimatnephrose durch massive Kalkeinlagerung in die abgeschilferten Zellen, sowie durch Regeneration des Epithels aus (vgl. Abb. 14 und 15). Die Intensität der Verkalkung übertrifft sowohl diejenige der hypochlorämischen Kalknephrose als auch diejenige, welche wir bei 2 Fällen von *Oxycyanatnephrose* beobachten konnten. Bei den letzteren hat ZOLLINGER als besonderes Merkmal eine interstitielle Nephritis analog der Scharlachfrühnephritis hervorgehoben, welche durch eine Streptokokkeninfektion, ausgehend von einer ulcerösen Quecksilbertonsillitis, verursacht wird.

Als pathogenetischer Hauptfaktor wurde früher die durch starkes Erbrechen hervorgerufene Hypochlorämie angeschuldigt (BUECHNER, ROHLAND u. a. m.). Heute ist jedoch durch Tierversuche von REBER, VOIGT und STAEMMLER bewiesen, daß das Quecksilber in den Hauptstückepithelien gespeichert wird und hier eine Koagulationsnekrose mit sekundärer Calcifikation verursacht.

Weitere chemische Verbindungen, welche zur Kalknephrose führen, sind das *Uraniumnitrit*, das *Acetazolamid* usw. (DAHL, EVANS und MAC PHERON). Auch die nach Verabreichung von anorganischen Phosphaten auftretenden Verkalkungen in den Nieren wurden von MAC KAY und OLIVER als dystrophische Schäden gedeutet.

3. *Anoxische Schäden*. Hypoxämische Veränderungen mit Tubulusverkalkungen, wie sie experimentell von STAEMMLER et al. und EDWARDS mit „unvollkommenem Infarkt der Nieren“ erzeugt wurden, gehören ebenfalls in die Gruppe der dystrophischen Kalknephrosen.

C. Nephrocalcinose unbekannter Genese

a) *Papillenverkalkungen* werden nach UNGAR in 18,8% der Autopsien gefunden. RANDALL hat einen interstitiellen Typ I von einem tubulären Typ II abgegrenzt und eine Nierensteinbildung auf der Grundlage solcher Papillenspitzenkonkremente postuliert. Das Zustandekommen solcher streng lokalizierter Kalkniederschläge ist aber wenig abgeklärt und als gesetzmäßiger Faktor wird von UNGAR lediglich eine Erkrankung des Verdauungstraktes angenommen. Auch lokale Gewebsschäden dürften eine gewisse Rolle spielen, gelang es doch SELYE, solche Papillenspitzenverkalkungen experimentell durch Verabreichung von AT 10 und Ureterenligatur zu erzeugen.

Von unseren 6 Beobachtungen rechnen wir 4 zum Randall-Typ I, einen zum Typ II und fassen einen weiteren Fall als Mischform auf. Es handelt sich um Zufallsbefunde, und ein hervorstechender gemeinsamer ätiologischer Faktor fehlt. Dagegen vermuten wir, daß bei den einen Fällen schwere Leberschäden wie Pigmentcirrhose und Tumormetastasen, in anderen Kreislaufversagen, lange Bettlägerigkeit bei alten Frakturen oder eine Pankreatitis congenita cystica (s. ROHLAND) als pathogenetische Faktoren in Frage kommen.

b) Bei 7 Beobachtungen, die wir in einer Gruppe zusammengefaßt hier anfügen wollen, handelt es sich meist um junge Patienten, oft in fruhem Kindesalter, die an einem meist kongenitalen *Hirnschaden* litten: Sinusthrombose mit roter Malacie, Hirnatrophie und Mikrogyrie, Hydrocephalus bei 7wöchiger Zucker-

wasserdiät, mongoloide Idiotie (2mal), Hydrocephalus internus, Mikrocephalie, Erweichung des Marklagers einer Hemisphäre bei miliarer Tuberkulose-Aussaat.

Mit einer Ausnahme betraf die Nephrocalcinose vorwiegend die Tubuli der Rinde. Wir haben in der Literatur keine Angaben über analoge Fälle gefunden. Es liegt auf der Hand, zumal es sich oft um sehr junge, cerebral geschädigte Kinder handelt, in pathogenetischer Hinsicht an einen anoxischen Nierenschaden zu denken. Andererseits möchten wir die Frage aufwerfen, ob nicht bei cerebral geschädigten Kindern eine Calciumstoffwechselstörung, ähnlich wie bei der idiopathischen Hypercalcämie oder der plasmacellulären Pneumonie, vorliegen könnte.

c) Vielfach wird in der Literatur eine *Nephrocalcinose bei Lebercirrhose und anderen schweren Leberparenchymenschäden* beschrieben. Die pathogenetischen Zusammenhänge sind indessen wenig abgeklärt (GOLDSCHMID, GOLDSTEIN und ABESHOUSE, BIDER). Im Zusammenhang mit der Bluteiweißverschiebung denkt man an kolloidale Störungen oder an eine Verschiebung des Verhältnisses von freiem zu eiweißgebundenem Calcium. Eine andere Auffassung vertritt ROHLAND, indem er die Nierenverkalkung bei Lebercirrhose dem Salzverlust — analog der hypochlorämischen Kalknephrose — durch häufiges Punktieren von Ascites zuschreibt. Ferner können in diesem Zusammenhang Experimente erwähnt werden, in welchen durch linolensäurefreie und cholinarme Diät Nephrocalcinosen erzeugt wurden (DICK und PRIOR u. a. m.).

Bei unseren vier einschlägigen Fällen hat wahrscheinlich das Zusammenwirken mehrerer Faktoren, von denen einer im schweren Leberschaden zu suchen ist, zur Nephrocalcinose geführt. Bei 3 Fällen lag Ascites vor; bei allen 4 Fällen war ein Carcinom vorhanden, deren eines durch seine massiven Lebermetastasen die Einreichung in diese Gruppe veranlaßt hat (SN 772/54). Zweimal handelte es sich um primäre Leberzellcarcinome, aus einer Lebercirrhose entstanden (SN 150/52 und 427/50). Bei SN 327/58 hatte ein Carcinom des Ductus cysticus zu einer cholestatischen Lebercirrhose geführt, und in einem Fall mag die Kalkmetastasierung zusätzlich durch Knochenmetastasen gefördert worden sein (SN 427/50).

Angesichts des morphologischen Bildes (starke Beteiligung der distalen Tubuli des Markes), will uns scheinen, es handle sich eher um eine metastatische als um die von ROHLAND postulierte hypochlorämisch-dystrophische Verkalkung.

Nachdem die Wirkungsmechanismen von Parathormon und Vitamin D schon längere Zeit bekannt sind, haben sich in der jüngsten Zeit verschiedene Autoren mit der *Steuerung der Verkalkungsprozesse durch weitere Hormone* befaßt. Ganz im Vordergrund stehen die Nebennierenrindenhormone: Das *Cortison* senkt den Calciumspiegel im Blut einerseits durch Steigerung der Ausscheidung in Stuhl und Urin, andererseits durch seine polymerisierende Wirkung auf die Muco-polysaccharide der Knochengrundsubstanz (vgl. depolymerisierende Wirkung des Parathormons) (LARON, SELYE et al.). Demgegenüber verfügen nach SELYE die *Mineralcorticoide* (DOCA) und in geringerem Maße das *Oestradiol* über eine calcinoseverstärkende Wirkung. Daß aber diese Befunde nicht endgültigen Charakter tragen, zeigen die Ergebnisse der Beeinflussung von experimentellem Hyperparathyreoidismus mit NNR-Hormonen, die den oben angeführten Resultaten eher widersprechen (BAKER et al.). SELYE schließt aus seinen Experimenten an

hypophysektomierten Tieren, bei denen er nach Verabreichung von mono- und dibasischen Phosphaten keine deutliche Kalknephrose erzeugen konnte, daß die *Hypophysenhormone* für die Verkalkung von entscheidender Bedeutung sein müssen. Aus zahlreichen tierexperimentellen und klinischen Beobachtungen geht ferner hervor, daß sowohl durch Überproduktion (EPSTEIN), als auch durch Mangel an *Thyroxin* (SCHWARZSCHILD, SELYE) eine Hypercalcämie begünstigt wird.

Im ganzen gesehen stellt sich für uns vor allem die Frage, ob sich die Trennung der Nierenverkalkungen in metastatische und dystrophische auf Grund der histologischen Befunde aufrechterhalten läßt. Die Frage ist um so berechtigter, als wir z. B. bei Hyperparathyreoidismus und Vitamin D-Intoxikation Nephrocalcinosen begegnen, denen sowohl eine Erhöhung des Blutcalciumspiegels, als auch eine Veränderung des Tubulusepithels durch Einlagerung von Mucoproteinen zugrunde liegt. Diese PAS-positiven Stoffe verbinden sich mit Calciumsalzen und führen so zur Zellverkalkung. In die Tubuluslumina ausgestoßen bilden sie in distalen Tubuli durch neue Kalkeinlagerungen größere Konkremente.

Es scheint sich hier jedoch um einen ganz anderen Vorgang zu handeln als bei den echten dystrophischen Verkalkungen der hypochlorämischen oder der durch Sublimatintoxikation verursachten Nephrose, läßt sich doch bei der letzteren oft eine Zellnekrose oder hyalintropfige Entartung erkennen. Zudem fehlt anscheinend den dystrophisch verkalkten Zellen die Fähigkeit, in den distalen Tubuli die Verkalkung weiterzuführen, zumal ja kein vermehrter Antransport von Calciumsalzen besteht. Das Fehlen von Kalkcylinern in den Sammelrohren ist nach unseren Beobachtungen bezeichnend für die dystrophischen, das Vorhandensein typisch für die meisten metastatischen Nierenverkalkungen (vgl. Abb. 3, 6, 9—11, 13, 15). Im übrigen ist die Nierensteinbildung, auf die wir hier nicht näher eingegangen sind, bei dystrophischen Verkalkungen nicht bekannt.

Metastatische Calcifikation der Nieren ohne wesentliche vorausgehende Veränderung der Zellen kommt wahrscheinlich bei der idiopathischen Hypercalcämie vor. Jedenfalls zeigte unser Fall nur in den Zonen stärkster Wasserrückresorption, den Tubuli des Nierenmarks, massive Verkalkungen.

Zusammenfassend halten wir fest, daß sich *morphologisch dystrophische von metastatischen Nierenverkalkungen abgrenzen lassen*. Letztere beruhen anscheinend im Falle der idiopathischen Hypercalcämie ausschließlich auf dem erhöhten Blutcalcium, während bei den meisten übrigen metastatischen Nephrocalcinose-Formen zusätzliche Epithelveränderungen eine wesentliche Rolle spielen.

Eine Sonderstellung nimmt nach unserer Auffassung die Nephrocalcinoze *Lightwood-Albright* bei hyperchlorämischer Acidose ein, indem sich hier eine Hypercalciurie mit einem distal-tubulären Schaden (möglicherweise dystrophischer Faktor) verbindet. — Daß in unserem Beobachtungsgut das *Milch-Alkali-Syndrom* von BURNETT nicht vertreten ist, schreiben wir der hierzulande nicht häufigen Verordnung von Calciumsalzen bei der Sippy-Diät zu.

Eine reversible Nierenfunktionsstörung besteht nach HEINTZ, UEHLINGER und anderen Autoren bei Hypercalcämie, noch bevor sie durch das Auftreten von Kalkmetastasen fixiert wird. In diesem letzteren Falle beobachten wir häufig als morphologisches Substrat durch Rückstauung erweiterte proximale Tubuli (Nephrohydrose) (BUECHNER).

Zusammenfassung

Anhand histologischer Untersuchungen und unter Berücksichtigung tierexperimenteller Erfahrungen werden pathogenetische Faktoren und morphologische Unterschiede zwischen metastatischen Nephrocalcinosen und dystrophischen Kalknephrosen analysiert. Es lassen sich dabei folgende Hauptmerkmale festhalten:

- a) Bei den meisten Kalkmetastasen in den Nieren handelt es sich um Kalkablagerungen auf der Grundlage rückresorbiert Mucoproteine. Die Verkalkung beginnt meist intraepithelial in den gewundenen Tubuli der Rinde. Größere Konkremente werden sekundär, namentlich beim Hyperparathyreoidismus, in den Sammelrohren des Marks gebildet.
- b) Bei dystrophischen Kalknephrosen sind vorwiegend die geschädigten Zellen der Hauptstücke vom Verkalkungsprozeß betroffen. Konkrementbildung in den Sammelrohren des Marks fehlt in der Regel.
- c) Kalkausfällung vorwiegend in den Tubuli des Marks wird bei idiopathischer Hypercalcämie gefunden und bei hyperchlörämischer Acidose beschrieben. Sie ist abzugrenzen von der Papillenverkalkung.
- d) Es werden Fälle von Nephrocalcinoze bei Leberkrankheiten und Hirnschäden beschrieben.

Summary

The pathogenetic factors and morphologic differences between *metastatic nephrocalcinoses* and *dystrophic calcifications of the kidneys* („Kalknephrose“) are analysed from histologic examinations and in consideration of experimental studies.

The following are the principal characteristics:

- a) Most metastatic renal calcifications are based on reabsorbed intraepithelial mucoproteins in convoluted tubules of the cortex. Larger concrements are formed secondarily in the collecting tubules, especially in hyperparathyroidism.
- b) The dystrophic calcifications are formed mostly in damaged cells of tubules I., while there is generally no formation of concrements in the collecting tubules.
- c) In idiopathic hypercalcemia as well as in hyperchlörämic acidosis Lightwood-Albright the deposition of calcium in the medullary tubules seems to be typical. These two forms have to be separated from calcification of renal papillae.
- d) Some cases of nephrocalcinoses in diseases of the liver and in cerebral damages are reported.

Literatur

- ALBRIGHT, F., C. H. BURNETT and W. PARSON: Osteomalacia and late rickets. Medicine (Baltimore) **25**, 399 (1946). — ALBRIGHT, F., PH. HENNEMANN, P. H. BENEDICT and P. FORBES: Idiopathic Hypercalciuria. Proc. roy. Soc. Med. **46**, 1077—1081 (1953). — ALBRIGHT, F., and E. C. REIFSTEIN: The Parathyroid glands and metabolic bone disease. Baltimore: Williams & Wilkins Company 1948. — ANDERSON, W. A. D.: Pathology, pp. 78—79, 574—577, 1006—1013. St. Louis: C. V. Mosby Comp. 1957. — ARONS, W. L., W. R. CHRISTENSEN and M. C. SOSMAN: Nephrocalcinoses visible by X-ray associated with chronic glomerulonephritis. Ann. intern. Med. **42**, 260—282 (1955). — ASKANAZY, M.: Über Kalkmetastase und progressive Knochenatrophie, S. 208—232, Festschrift Jaffe. Braunschweig: F. Vieweg & Sohn 1901. — ATLAS, D. H., P. GABERMAN and H. L. EISENBERG: Syndrome of masked Hyperparathyroidism. Ann. intern. Med. **44**, 1195—1210 (1956). — BAKER, R.,

G. REAVEN and J. SAWYER: The influence of dye binding on experimental Nephrocalcinosis. *J. Urol. (Baltimore)* **71**, 511—522 (1954). — BELL, E. T.: Renal diseases, pp. 254—258, 388—391. Philadelphia: Lea and Febiger 1946. — BIDER, G.: Rindenverkalkung der Niere im Kleinkindesalter, klinisch unter dem Bilde der Nephrose verlaufend. *Med. Diss. Zürich* 1930. — BÜCHNER, F.: (1) Experimente über Kalknephrose bei Hypochlorämie. *Verh. dtsch. path. Ges.* **31**, 348—350 (1938). — (2) Allgemeine Pathologie, S. 97—101, 394—398. Spezielle Pathologie, S. 331—335. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1956. — BURNETT, C. H., R. R. COMMONS and F. ALBRIGHT: Hypercalcaemia without hypercalciuria or hypophosphatemia, calcinosis and renal insufficiency: A syndrome following prolonged intake of milk and alkali. *New Engl. J. Med.* **240**, 787—794 (1949). — CAIN, H., u. K. H. ZOLNHOFER: Die Bedeutung von Zirkulationsregulationen für die sog. hypochlorämische Nephrose. *Virchows Arch. path. Anat.* **326**, 191—215 (1954). — CASTLEMAN, B.: Case 43161. *New Engl. J. Med.* **256**, 750—754 (1957). — CHOWN, B., M. LEE, J. TEAL and R. CURIE: On the experimental production of nephritis in rats by means of parathyroid Hormone and Vitamine D. *J. Path. Bact.* **49**, 273—290 (1939). — CONNOR, T. B., W. C. THOMAS and J. E. HOWARD: The etiology of hypercalcemia associated with lung carcinoma. *J. clin. Invest.* **35**, 697—698 (1956). — DAHL, L. K.: The stages in calcification of the rat kidney after the administration of uranium nitrate. *J. exp. Med.* **97**, 681—694 (1953). — DEROT, M., et A. MOREL-MAROGER: La Nephrocalcinose. *Concours méd.* **15** (1955). — DICK, H. J., and J. T. PRIOR: Acute experimental metastatic calcification in the kidney of rats. *Amer. J. clin. Path.* **21**, 409—421 (1951). — EDWARDS, E.: Acute renal calcification: an experimental clinico-pathologic study. *J. Urol. (Baltimore)* **80**, 161—169 (1958). — EISENSTEIN, R., and W. A. GROFF: Experimental Hypervitaminosis D: Hypercalcemia, Hypermucoproteinemia and metastatic calcifications. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **94**, 441—444 (1957). — ENGEL, M. B.: Mobilization of Mucoprotein by Parathyroid extract. *A. M. A. Arch. Path.* **53**, 339—351 (1952). — ENGEL, W. J.: Nephrocalcinosis. *J. Amer. med. Ass.* **145**, 288—294 (1951). — EPSTEIN, F. H., L. R. FREEMAN and H. LEVITIN: Hypercalcemia, Nephrocalcinosis and reversible renal insufficiency associated with Hyperthyroidism. *New Engl. J. Med.* **258**, 782—785 (1958). — EVANS, B. M., and C. R. MACPHERON: Some observations on azetazolamide induced nephrocalcinosis in the rat. *Brit. J. exp. Path.* **37**, 535—540 (1956). — FANCONI, G.: Disturbance in Calcium and Phosphorus metabolism. *Metabolism* **4**, 95—106 (1955). — FANCONI, G., u. P. GIRARDET — B. SCHLESINGER, H. BUTLER u. J. BLACK: Chronische Hypercalcämie kombiniert mit Osteosklerose, Hyperazotämie, Minderwuchs und kongenitalen Mißbildungen. *Helv. paediat. Acta* **7**, 314—349 (1952). — FANCONI, G., u. A. SPAHR: Beiträge zur Frage der idiopathischen Hypercalcämie. *Helv. paediat. Acta* **10**, 156—164 (1955). — GEISTER, W. W.: Experimentell erzeugte chronisch interstitielle Nephritis. *Virchows Arch. path. Anat.* **330**, 463—482 (1957). — GOLDSCHMIDT, E.: Lebercirrhose und Kalkinfarkt der Nierenpyramiden. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **24**, 647 (1913). — GOLDSTEIN, A. E., and B. S. ABESHOUSE: Calcification and ossification of kidney. *Radiology* **30**, 544—578, 667—685 (1938). — GREENSPAN, E. M.: Hyperchloremic acidosis and nephrocalcinosis. *Arch. intern. Med.* **83**, 271—291 (1949). — GRIMES, W. A.: Phase contrast study of mechanism of renal calcification. *J. Urol. (Baltimore)* **78**, 553—574 (1957). — GRIBOFF, S. I., J. B. HERMANN, A. SMELIN and J. MOSS: Hypercalcemia secondary to bone metastases from carcinoma of the breast. *J. clin. Endocr.* **14**, 378—388 (1954). — HALLMANN, N.: Calcium metabolism in interstitiel plasmacell pneumonia in infants. *Helv. paediat. Acta* **10**, 119—122 (1955). — HASS, G. M., R. E. TRUEHEART, B. C. TAYLOR and M. STUMPE: An experimental histologic study of Hypervitaminosis D. *Amer. J. Path.* **34**, 395—422 (1958). — HATANO, S.: Kalknephrose bei Hypochlorämie. *Beitr. path. Anat.* **102**, 316—340 (1939). — HEINTZ, R.: Zur Ätiologie und Klinik der Nephrocalcinose. *Dtsch. med. Wschr.* **16**, 625—629 (1956). — HENNEMANN, P. H., E. L. CARROL and E. F. DEMPSEY: The mechanism responsible for Hypercalciuria in Sarcoidosis. *J. clin. Invest.* **33**, 94 (1954). — HJELT, L., E. K. AHVENAIEN and N. HALLMANN: Autopsy findings in interstitiel plasmacell pneumonia and other pathological conditions. *Ann. Paediat. Fenn.* **2**, 169—188 (1956). — HUNGERLAND, H.: Die renal bedingten Störungen des Calcium- und Phosphathaushaltes. *Münch. med. Wschr.* **47**, 1594—1597 (1956). — HUNT, A. C., and D. G. LEYS: Generalized arteriel calcification of infancy. *Brit. med. J.* **1957**, No 5015, 385—386. — HUTCHINSON, J. H.: Some new diseases in Pediatrics. *Brit. med. J.* **1955**, No 4935, 339—342. — JESSEKER, H.: (1) Ätiologische Differenzierung der Hyperkalkurie, Nephrolithiasis und Nephrocalcinose. *Wien. klin. Wschr.* **66**, 385—388 (1954). — (2) Das Krankheitsbild der

idiopathischen Hyperkalkurie. *Dtsch. med. Wschr.* **24**, 943—946 (1957). — KAUFMANN, E., u. M. STAEMMLER: Lehrbuch der speziellen Pathologie, Bd. II, Teil 1, S. 508—513, 527—631. Berlin: W. de Gruyter & Co. 1957. — KERPEL-FRONIUS, E., u. R. MARTYN: Zur Pathogenese der Kalknephrose der Nieren. *Klin. Wschr.* **19**, 440—444 (1940). — KOLLER, F., u. F. LEUTHARDT: Nekrose und Autolyse, Beitrag zur Kenntnis der dystrophischen Verkalkung. *Klin. Wschr.* **43**, 1527—1529 (1934). — LARON, Z., B. CANLAS and J. CRAWFORD: The interaction of Cortisone and Vitamine D on bones of rachitic rats. *A. M. A. Arch. Path.* **65**, 403—406 (1958). — LARON, Z., J. P. MUHLETHALER and R. KLEIN: The interrelationship between Cortisone and Parathyroid extract in rats. *A. M. A. Arch. Path.* **65**, 125—130 (1958). — LINGWOOD, R.: (1) Calcification of kidneys. *Arch. Dis. Childh.* **20**, 205—206 (1935). — (2) Idiopathic hypercalcemia with failure to thrive: Nephrocalcinosis. *Proc. roy. Soc. Med.* **45**, 401 (1952). — MACH, R. S.: La vitamine D et les facteurs hypercalcémiants. Troisième journée thérapeutique clinique. Genève: Skira 1947. — MACKAY, B. M., and J. OLIVER: Renal damage following the ingestion of a diet containing an excess of inorganic phosphate. *J. exp. Med.* **61**, 319—333 (1935). — MORTENSEN, J. D., J. L. EMMETT and A. H. BAGGENSTOSS: Clinical aspects of Nephrocalcinosis. *Proc. Mayo Clin.* **28**, 305—312 (1953). — MULLIGAN, R. M.: Metastatic calcification. *Arch. Path. (Chicago)* **43**, 177—230 (1947). — NEGRI, L., e M. MONACI: Aspetto e genesi delle deposizioni di sali calcarei negli epitelii renali in corso di occlusione alta del canale digerente. *Arch. „De Vecchi“ (Firenze)* **10** (2), 457—483 (1948). — OLIVER, J., M. McDOWELL and J. C. LEE: Cellular mechanism of protein metabolism in the nephron. *J. exp. Med.* **99**, 589—604 (1954). — PITTS, H. H., J. W. SCHULTE and D. R. SMITH: Nephrocalcinosis in a father and three children. *J. Urol. (Baltimore)* **73**, 208—211 (1955). — PLIMPTON, C. H., and A. GELLHORN: Hypercalcemia in malignant disease without evidence of bone destruction. *Amer. J. Med.* **21**, 750—759 (1956). — RANDALL, A.: The etiology of primary renal calculus. *Int. Abstr. Surg.* **71**, 209—240 (1940). — REBER, K.: Blockierung der Speicherfunktion der Niere als Schutz bei Sublimatvergiftung. *Med. Diss. Zürich* 1953. *Schweiz. Z. Path.* **16**, 755—771 (1953). — REUBI, F.: Die tubulären Nieren-syndrome. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.* **9**, 215—217, 223—226 (1958). — REYNOLDS, T. B.: Nephrocalcinosis and the acidity of the urine. *J. Urol. (Baltimore)* **74**, 257—266 (1955). — RHANEY, K., and R. G. MITCHELL: Idiopathic hypercalcemia of infants. *Lancet* **1956**, II, 1028—1032. — RHODIN, J.: Ergebnisse der elektronenmikroskopischen Erforschung von Struktur und Form der Zelle. *Verh. Dtsch. Path. Ges.*, 41. Tagg, S. 274—284. Stuttgart: Gustav Fischer 1958. — ROHLAND, R.: Über hypochlorämische Nephrose. *Klin. Wschr.* **15**, 825—828 (1936). — SATO, S., and F. IKOMA: Nephrocalcinosis due to renal acidosis. *Acta med. biol. (Niigata)* **4**, 113—120 (1956). — SCHLESINGER, B. E., N. R. BUTLER and J. A. BLACK: Severe Type of infantile Hypercalcaemia. *Brit. med. J.* **1956**, No 4959, 127—134. — SCHOLZ, D. A., and F. R. KEATING: Renal insufficiency, renal calculi and nephrocalcinosis in Sarcoidosis. *Amer. J. Med.* **21**, 75—84 (1956). — SCHWARZSCHILD, W.: Endocrine dysfunction in idiopathic infantile Hypercalcemia. *Med. Diss. Zürich* 1957. — SELYE, H.: (1) Über den Einfluß lokaler Faktoren bei der Entstehung von Nierensteinen und Gewebe-verkalkungen. *Z. Urol.* **50**, 440—444 (1957). — (2) Acquisition de résistance à la nephrocalcinose au cours de l'adaptation au froid. *J. Physiol. (Paris)* **49**, 1021—1023 (1957). — (3) Prevention of experimental nephrocalcinosis with Thyroxine. *Endocrinology* **62**, 227—229 (1958). — (4) On the nephrosclerotic potency of purified anterior pituitary extracts. *J. Urol. (Baltimore)* **79**, 554—559 (1958). — (5) Participation of ovarian hormone in the developement of Nephrocalcinosis. *Gynaecologia (Basel)* **145**, 161—167 (1958). — SELYE, H., and P. BOIS: On the participation of the adrenal cortex in the production of experimental nephrocalcinosis. *Acta endocr. (Kbh.)* **22**, 330—434 (1956). — SELYE, H., P. BOIS and J. VENTURA: Inhibition of nephrocalcinosis by Hypophysectomy. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **92**, 488—493 (1956). — STAEMMLER, M.: Die Sublimatnephrose. *Virchows Arch. path. Anat.* **328**, 1—17 (1956). — STAEMMLER, M., B. KARHOFF, M. HERINK u. I. LINGENBERG: Die Bedeutung von Kreislaufstörungen für die Entstehung nephrotischer Veränderungen. *Virchows Arch. path. Anat.* **330**, 296—315 (1957). — SUNDAL, A., u. G. FANCONI: Erkrankungen des Urogenitalsystems. In G. FANCONI u. A. WALLGREN, Lehrbuch der Paediatrie, S. 707—711. Basel u. Stuttgart: Benno Schwabe & Co. 1958. — UEHLINGER, E.: Pathogenese des primären und sekundären Hyperparathyreoidismus und der renalen Osteomalacie. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med. (62. Kongr.)* 368—403 (1956). — UNGAR, H.: Calcium deposits in renal papillae. *Arch. Path. (Chicago)* **49**, 687—698 (1950). — UNGER, V.: Nephrocalcinose und Steinbildung

in ihren Beziehungen zu Störungen des Calciumstoffwechsels. *Z. Urol.* **51**, 69—89 (1958). — **VIRCHOW**, R.: Kalkmetastasen. *Virchows Arch. path. Anat.* **8**, 103—113 (1855). — **VOIGT**, G. E.: Histochemische Untersuchungen über die Verteilung des Quecksilbers bei experimenteller Sublimatvergiftung. *Acta path. microbiol. scand.* **43**, 321—329 (1958). — **WERNER**, W.: Kalkmetastase bei Leukämie. *Verh. Dtsch. Path. Ges.*, 41. Tagg. Stuttgart: Gustav Fischer 1958. — **WILKANSKI**, D. L., and C. SCHNEIDERMAN: Renal tubular acidosis with recurrent nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *New Engl. J. Med.* **257**, 399—403 (1957). — **ZOLLINGER**, H. U.: (1) Die Bedeutung der interstitiellen Nephritis bei Oxycyanatnephrose. *Med. Diss.* Zürich 1938. — (2) Die interstitielle Nephritis, S. 92—95, 110—120. Basel: Karger 1945. — **ZOLLINGER**, H. U., u. H. **MELLI**: Hoher Dünndarmileus durch „stummen“ Volvulus. *Schweiz. med. Wschr.* **4**, 74 (1949).

Dr. M. A. JACCOTTET, Bezirksspital, Medizinische Abteilung,
Interlaken (Schweiz)