

Aus dem klinischen Department für Kleintiere und Pferde der Veterinär-
medizinischen Universität Wien

Klinik für Kleintiere
Abteilung für Interne Medizin Kleintiere

Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. vet. Iwan Burgener, PhD, Dipl.ECVIM-CA,
Dipl.ACVIM

**Das Vorkommen von Calcinosis Cutis bei Patienten der
Veterinärmedizinischen Universität Wien: Eine retrospektive
Studie**

Diplomarbeit
Zur Erlangung der Würde einer
MAGISTRA MEDICINAE VETERINARIAE
der Veterinärmedizinischen Universität Wien

vorgelegt von Iris Färber

Wien, im Februar 2020

Betreut von:

Dr. med. vet Christa Horvath-Ungerböck, Dipl.ECVD
Universitätsklinik für Kleintiere, Interne Medizin, Dermatologie
Veterinärmedizinische Universität Wien

Priv.-Doz. Dr. med. vet. Florian K. Zeugswetter
Universitätsklinik für Kleintiere, Interne Medizin, Endokrinologie
Veterinärmedizinische Universität Wien

Begutachtet von:

Dr. Barbara Richter, Dipl.ECVP
Institut für Pathologie
Department für Pathobiologie
Veterinärmedizinische Universität Wien

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Literaturübersicht	3
2.1. Calcinosis cutis beim Hund	3
2.1.1. Definition und Ätiologie	3
2.1.2. Einteilung	4
2.1.3. Klinik	6
2.1.4. Therapieansätze	10
2.2. Calcinosis circumscripta beim Hund	12
2.2.1. Definition und Ätiologie	12
2.2.2. Klinik	12
2.2.3. Einteilung	14
2.2.4. Therapieansätze	15
2.3. Calcinosis cutis/circumscripta bei der Katze	16
2.4. Calcinosis cutis beim Menschen	18
3. Methodik	22
3.1. Literaturrecherche	22
3.2. Datenerhebung	23
3.3. Statistik	28
4. Ergebnisse	29
5. Diskussion	39
6. Zusammenfassung	48
7. Summary	50
8. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	51
9. Literaturverzeichnis	52

1. Einleitung

Die Ablagerung von abnormen Substanzen in der Haut geht häufig einher mit metabolischen Krankheiten und tritt nicht selten vor den systemischen Manifestationen auf (Touart und Sau 1998). Für die Mineralisierung der Haut durch die Ablagerung von Calciumsalzen gibt es in der Literatur viele verschiedene Bezeichnungen: Calcinosis cutis, Calcinosis circumscripta, tumorale Calcinosis, Kalkgicht, apokrine zystische Calcinosis und weitere (Tafti et al. 2005). Nicht alle sind jedoch als Synonym zu verwenden und werden oft scheinbar beliebig genutzt. Das Phänomen der Kalzifikation der Haut ist sowohl beim Menschen als auch bei zahlreichen Säugetieren, darunter auch bei Hund und Katze, beschrieben (Tafti et al. 2005). Bei Letzteren gilt Calcinosis cutis als eine eher seltene Krankheit. Der Begriff wird in der Veterinärmedizin vor allem verwendet, um eine spezifische dystrophe Kalzifikation zu beschreiben, die mit endogenem Hyperadrenokortizismus oder iatrogenem Hyperglukokortizismus einhergehen kann. Von Calcinosis circumscripta dagegen wird eher gesprochen, wenn es sich um eine fokale oder multifokale Kalzifikation handelt (Gross et al. 2008).

In der Humanmedizin sind die verschiedenen Krankheiten, mit denen die Entstehung von Calcinosis cutis assoziiert werden kann, gut beschrieben. In einem Artikel von Reiter et al. (2011a) sind die Differentialdiagnosen der ursächlichen Krankheiten sowie die jeweiligen Lokalisationen der Hautläsionen zusammengefasst. Eine vergleichbare Zusammenfassung für Hunde wurde von Miller und Muller (2013) vorgenommen, jedoch ohne die Zuordnung von Hautregionen zu den Läsionen. Anders als beim Menschen konnte beim Hund bisher nicht festgestellt werden, dass die Lokalisation der Hautläsionen einen Indikator für die Entstehungsursache darstellt (Doerr et al. 2013).

Allgemein lässt sich vermerken, dass, vor allem bezogen auf Hunde, bisher wenige umfassende Studien zum Thema Calcinosis cutis durchgeführt wurden. Viele Fragestellungen, unter anderem bezüglich Ätiologie, Pathogenese, und Prädispositionen, sind noch offen. Mögliche Therapiemaßnahmen für Calcinosis cutis wurden in der Humanmedizin bereits ausführlich studiert (Reiter et al. 2011b). Dagegen ist einzig die Anwendung von Dimethylsulfoxid (DMSO) beim Hund zur Behandlung von Calcinosis cutis, abgesehen von einer symptomatischen Behandlung und der Behandlung der Ursache, wenn bekannt, mehrfach beschrieben und empfohlen (Miller und Muller 2013, Tolon et al. 2018).

Mit dieser retrospektiven Studie sollte deshalb anhand der Patienten der Veterinärmedizinischen Universität ein Überblick über Calcinosis cutis geschaffen werden. Folgende Fragestellungen waren dabei von besonderem Interesse:

1. Gibt es bezüglich Calcinosis cutis eine Alters-, Geschlechts- oder Rasseprädisposition?
2. Welche ist die häufigste Ursache für das Auftreten von Calcinosis cutis?
3. Wie äußert sich die Krankheit an den Patienten klinisch und gibt es Parameter in der Blutchemie, die zum Zeitpunkt der Diagnose vermehrt verändert sind?
4. Welche Therapiemaßnahmen werden im Klinikalltag angewendet, um Calcinosis cutis zu behandeln?

2. Literaturübersicht

2.1. Calcinosis cutis beim Hund

2.1.1. Definition und Ätiologie

Unter Calcinosis cutis versteht man eine Hautkrankheit, bei der anorganische, unlösliche Mineralstoffe in der Dermis, Subkutis und gelegentlich der Epidermis eingelagert werden. Am häufigsten passiert dies entlang von Elastin- oder Kollagenfasern in der Dermis (Gross et al. 2008). Der Prozess der Ablagerung von den Ionen im Gewebe ist nicht vollständig geklärt. Eine Reihe von Krankheiten können die Entstehung von sekundärer Calcinosis cutis verursachen beziehungsweise werden mit ihr in Verbindung gebracht (Doerr et al. 2013).

Calcinosis cutis kann entsprechend der Lokalisation in lokal oder generalisiert und entsprechend der Ätiologie in vier Typen eingeteilt werden: dystroph, metastatisch, iatrogen und idiopathisch (Muller et al. 2011). Die dystrophe Form der Kalzinose wird durch eine lokale Gewebsschädigung oder -anomalie hervorgerufen, wobei der Calcium- und Phosphor-Metabolismus und deren Serumkonzentrationen in der Norm sind. Bei der metastatischen Form liegt ein abnormer Calcium- und/oder Phosphor-Metabolismus vor, der eine Hypercalcämie oder Hyperphosphatämie verursacht. Bei der iatrogenen Form geht der Kalzifikation ein direkter Kontakt mit einer Calcium-haltigen Substanz voraus. Der idiopathischen Form liegt weder eine Störung des lokalen Gewebes noch eine Imbalance des Calcium-/Phosphorhaushaltes zugrunde (Gross et al. 2008).

Calcium ist ein divalentes Kation, das für viele physiologische und zelluläre Funktionen im Körper notwendig ist. Es kommt zu einem Großteil in ungelöster Form in kristallinen Molekülen wie Hydroxyapatit in Zähnen und Knochen vor. Ein geringer Anteil liegt als lösliches Calcium im Zytoplasma und im Extrazellularraum vor. Das lösliche Calcium kann in drei Formen unterteilt werden: Das biologisch aktive, ionisierte Calcium, das Protein-gebundene Calcium und das komplexierte Calcium mit Anionen wie Bikarbonat, Phosphat und Citrat. Reguliert wird die Plasma-Calciumkonzentration über Parathormon (PTH), Vitamin D3 (auch Cholecalciferol genannt) und in geringem Maß über Calcitonin. In der Haut hat Calcium Einfluss auf die Proliferation und Differenzierung von Keratinozyten und auf die Zell-Adhäsionen (Walsh und Fairley 1995).

Die Mitochondrien spielen für die Kalzifikation auf zellulärer Ebene eine große Rolle, da sie eine hohe Affinität zu Calcium und Phosphat haben und diese bis zur Kristallisierung konzentrieren. Bei der dystrophen Kalzifikation verursachen Membranschädigungen eine hohe intrazelluläre Calcium-Konzentration. Bei der metastatischen Kalzifikation liegt eine hohe extrazelluläre Calcium- und/oder Phosphat-Konzentration und eine Störung der Zellregulation vor, wodurch das intrazelluläre Löslichkeitsprodukt von Calcium und Phosphat überschritten wird. In beiden Fällen kommt es zur Ausfällung und Ablagerung von Kristallen und damit folglich zum Zelltod (Walsh und Fairley 1995).

Der Übergang von Ionen in einer Lösung zur festen Form wird möglicherweise durch Veränderungen in den Kollagenfibrillen ausgelöst. Eventuell initiieren Phosphat-Ionen die Transformation, indem sie Kristallkerne auf dem organischen Zellmaterial bilden (Gross et al. 2008). Die Pathogenese steht wahrscheinlich im Zusammenhang mit hohen mitochondrialen Calciumphosphat-Konzentrationen, die zur Ablagerung von Kristallen und zum Zelltod führen. Calciumphosphat bildet dabei die Grundlage, Hydroxyapatit lagert sich an und formiert Kristalle in einer Kollagenmatrix (Miller und Muller 2013).

2.1.2. Einteilung

Calcinosis cutis kann nach der Art der Entstehung in vier Gruppen eingeteilt werden:

Dystroph

Die dystrophe Form der Calcinosis cutis entsteht durch Veränderungen in der Haut, welche die Kalzifikation dieser hervorrufen, ohne dass sich die Calcium- und Phosphatkonzentrationen im Serum verändern (Hsu et al. 2012). Dystrophe Kalzifikation entsteht normalerweise als Resultat einer lokalen Gewebsschädigung und wird am häufigsten bei Hunden mit iatrogenem Hyperglukokortizismus oder endogenem Hyperadrenokortizismus beobachtet (Doerr et al. 2013). Ungefähr 40% aller Hunde mit Cushing-Syndrom sollen laut Angabe Calcinosis cutis entwickeln. Es wird angenommen, dass die erhöhte Konzentration von Cortisol die Struktur der Proteine innerhalb von Kollagen- und Elastinfasern verändert und sie so für Kalzifikation prädisponiert (Miller und Muller 2013, Munday et al. 2005). Sie wurde jedoch auch in Zusammenhang mit systemischen Krankheiten wie Leptospirose gebracht (Michel et al. 2011,

Munday et al. 2005). Außerdem sind Erkrankungen, die eine entzündliche Hautreaktion hervorrufen wie Follikelzysten, Fremdkörperreaktionen, Interdigitaldermatitis, Demodikose oder Pilomatrixome mit dystropher Calcinosis cutis assoziiert worden.

Hunde und Chinchillas sind die einzigen bekannten Spezies, bei denen Calcinosis cutis aufgrund eines endogenen Hyperadrenokortizismus oder iatrogenem Hyperglukokortizismus auftritt (Doerr et al. 2013). Möglicherweise besteht eine Prädisposition von Englischen Bulldoggen für die Entwicklung von Calcinosis cutis als Folge von iatrogenem Hyperglukokortizismus (Gross et al. 2008).

Metastatisch

Metastatische Calcinosis cutis kommt bei erhöhten Calcium- und/oder Phosphat-Konzentrationen im Serum vor, sofern daraus ein Calcium-Phosphat-Verhältnis von >70 (Konzentrationen in mg/dL) oder $>5,6$ (Konzentrationen in mmol/L) resultiert, womit eine Prädisposition für Calciumablagerungen im Gewebe vorliegt (Hsu et al. 2012). Ein hohes Löslichkeitsprodukt von Calcium und Phosphat ruft am häufigsten eine Kalzifikation in den Nieren, der Magenschleimhaut, den Lungen, Arterien und Pulmonalvenen hervor. Diese Gewebearten sind prädisponiert für Kalzinosen, da sie Säure sezernieren und daher ein inneres alkalisches Kompartiment besitzen (Munday et al. 2005). Ein alkalisches Umfeld, also ein hoher pH-Wert, beschleunigt die Kalzifikation von Geweben (Mulligan 1947). Die Haut hat kein inneres alkalisches Kompartiment, daher ist metastatische Calcinosis cutis selten bei Hund und Katze (Munday et al. 2005). Läsionen treten meist an den Pfotenballen auf, wobei sie auch an anderen Lokalisationen wie dem Kinn einer Katze und der Scapula eines Hundes beobachtet wurden (Declercq und Bhatti 2005, Munday et al. 2005, Spotswood 2003). Eine Nierenfunktionsstörung ist der häufigste Auslöser für eine metastatische Calcinosis cutis (Hsu et al. 2012). Auch Leptospirose wird durch die assoziierte Nierenschädigung als mögliche Ursache für metastatische Calcinosis cutis angesehen (Michel et al. 2011, Munday et al. 2005). Fungal bedingte Krankheiten wie Blastomykose oder Paecilomykose wurden ebenfalls mit metastatischer Calcinosis cutis in Verbindung gebracht (Doerr et al. 2013). Bei Pilzinfektionen treten häufig granulomatöse Entzündungen auf. Die Makrophagen im entzündeten Bereich werden durch Zytokine aktiviert und verursachen eine vermehrte Umwandlung von Calcidiol zu Calcitriol. Dadurch kommt es zu einer erhöhten intestinalen Calcium- und Phosphorresorption (Weingart et al. 2018).

Iatrogen

Iatrogene Calcinosis cutis kann als Komplikation von Injektionen oder durch Hautkontakt mit Calcium-haltigen Substanzen verursacht werden (Volk et al. 2012). Dazu gehört unter anderem die intravenöse oder subkutane Injektion von Calciumchlorid- und Calciumgluconat-Lösungen (Gross et al. 2008).

Die subkutane Applikation einer 10% Calciumgluconat-Lösung zur Behandlung von einer Hypocalcämie als Folge von primärem Hypoparathyreoidismus wurde bisher als gefahrlos angesehen (Feldman und Nelson 2004). Allerdings wurde in zumindest einem Fallbericht auch diese Therapieform assoziiert mit iatrogenen Calcinosis cutis. Von den Autoren des Berichts wurde die Hyperphosphatämie des behandelten Patienten als prädisponierender Faktor gesehen (Schaer et al. 2001). Iatrogene Calcinosis cutis kann auch durch perkutane Penetration von Calciumchlorid-Pulver oder Knochenmehl über das wenig behaarte Abdomen hervorgerufen werden, welche in Produkten zur Landschaftsgestaltung enthalten sind (Gross et al. 2008).

Idiopathisch

Idiopathische Calcinosis cutis entsteht in unveränderter Haut bei physiologischen Calcium- und Phosphat-Konzentrationen im Serum (Munday et al. 2005). Generalisierte idiopathische Calcinosis cutis wurde bei Welpen nach einer systemischen Erkrankung beobachtet. Allerdings kann sich Calcinosis cutis auch bei gesunden Welpen entwickeln und heilt dann innerhalb des ersten Lebensjahres wieder spontan ab (Munday et al. 2005). Die Prädisposition für idiopathische lokalisierte Calcinosis cutis vor allem bei jungen Hunden großer Rassen könnte dadurch erklärt werden, dass diese einen sehr aktiven Calcium- und Phosphor-Metabolismus haben und dadurch die Kalzifikation zusätzlich angeregt wird (Michel et al. 2011).

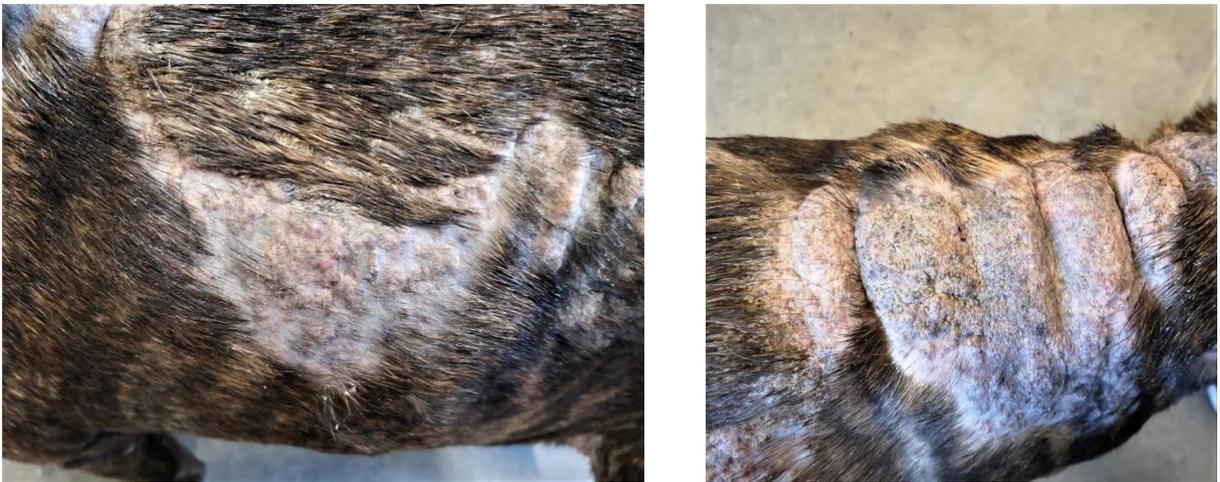
2.1.3. Klinik

Calcinosis cutis kann in sehr frühen Phasen der Krankheit klinisch inapparent sein. Durch Calcinosis cutis verursachte Läsionen treten fokal oder weitverbreitet auf. Sie bestehen anfangs aus weiß bis rosafarbenem Material mit undeutlicher Begrenzung, das durch die noch intakte

Epidermis zu sehen ist. Aus erythematösen Papeln entstehen später körnige, gelblich-dunkelrote Plaques und Knoten. Ulzerationen und Krusten treten bei älteren Läsionen auf, wenn die Mineralsalze transepidermal oder transfollikulär eliminiert werden (Gross et al. 2008).

Um die Diagnose Calcinosis cutis abzusichern und von anderen, ähnlich aussehenden Krankheiten wie Calcinosis circumscripta zu differenzieren, muss eine histopathologische Untersuchung durchgeführt werden. Die dafür erforderliche Hautbiopsie sollte an einer betroffenen Stelle ohne oberflächliches Trauma oder Ulzeration erfolgen. Um die Integrität der Probe zu gewährleisten sollte diese mindestens 6-8 mm Durchmesser haben.

Abbildung 1. Typisches Erscheinungsbild von Läsionen assoziiert mit Calcinosis cutis



Danke Dr. Horvath-Ungerböck

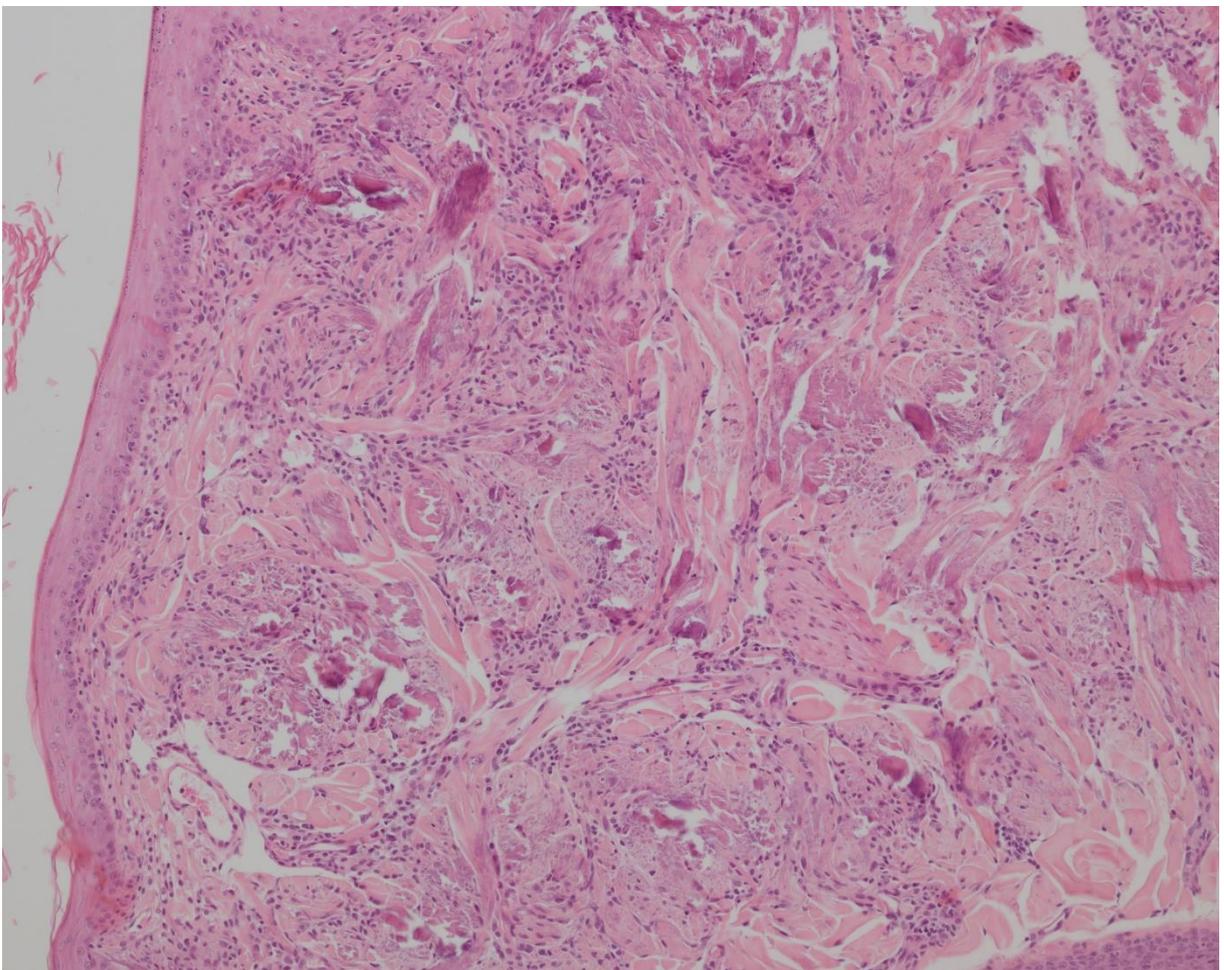
Die Probenentnahme ist möglichst nicht an einer Stelle durchzuführen, die hohen Zugkräften ausgesetzt ist, da sonst eine schnelle Heilung nicht gewährleistet werden kann (Gross et al. 2008).

In der Histopathologie wird Calcinosis cutis unter anderem charakterisiert durch Mineralablagerungen entlang der Kollagen- und Elastinfasern, transepidermale Extrusion von Mineralsalzen, Akanthose, Ulzeration und einer granulomatösen Entzündung. Die am frühesten erkennbare Veränderung ist vermutlich eine Ansammlung von Makrophagen entlang von leicht fragmentierten Kollagenfasern. Später können auch neutrophile Granulozyten, Lymphozyten und Plasmazellen vermehrt vorhanden sein (Gross et al. 2008). Bei einem vorliegenden Hypercortisolismus können zusätzlich telogene Haarfollikel, Atrophie der Epidermis und der Talgdrüsen, Komedonen und eine dünne Dermis sowie Hyperpigmentation beobachtet werden. Diese Veränderungen sind aber meistens auffälliger in nicht-kalzifizierten Hautarealen (Tan et al. 2013).

Bei chronischen Läsionen kann es zu einer fokalen Verknöcherung der abgelagerten Mineralsalze kommen. Dies wird dann Osteoma cutis genannt und kann primär oder sekundär auftreten (Frazier et al. 1998).

Durch Färbung nach Von Kossa können Ablagerungen von Mineralsalzen auch in frühen Stadien detektiert werden, die dann dunkelbraun bis schwarz erscheinen. Häufig findet man Ablagerungen mithilfe der Hämatoxylin-Eosin-Färbung als dunkelblau angefärbtes Material in der superfiziellen und mittleren Dermis (Gross et al. 2008).

Abbildung 2. Histologisches Bild einer durch Calcinosis cutis verursachten Gewebsläsion



Danke Dr. Richter

Besonders oft kommen die Veränderungen entlang des Rückens, vor allem im Nackenbereich, oder an den Achseln und im Inguinalbereich vor (Miller und Muller 2013). Dies wird von manchen Autoren als eine Prädisposition für die Entwicklung von Calcinosis cutis an Stellen mit

häufiger Flexur gedeutet (Gross et al. 2008). Aber auch andere Lokalisationen wurden beobachtet. In einer Studie von Doerr et al. 2013 wurde die Häufigkeit der vorkommenden Lokalisationen bei 46 Hunden dokumentiert, mit folgendem Ergebnis: 32 Hunde wiesen Läsionen am Rücken auf, jeweils 11 an den Extremitäten und am Kopf, 10 im Inguinalbereich, 6 am ventralen Thorax, 5 in der Perigenitalregion und jeweils 4 an den Flanken und Achseln. Laut den Autoren konnte kein Zusammenhang zwischen der Verteilung der Läsionen und der Krankheitsätiologie gefunden werden (Doerr et al. 2013). Andere Autoren berichten bei metastatischer Calcinosis cutis von einem fast ausschließlichen Auftreten der Läsionen an den Pfotenballen. Diese Lokalisation wird aber auch bei idiopathischer Calcinosis circumscripta häufig beobachtet (Muller et al. 2011).

Es wird diskutiert, ob chronische Läsionen von Calcinosis cutis Pruritus verursachen. Dies könnte vor allem bei gleichzeitiger transepidermaler Calcium-Elimination zutreffen (Gross et al. 2008). Bei Hunden mit endogenem Hyperadrenokortizismus oder iatrogenem Hyperglukokortizismus werden meist auch andere für die Krankheit typische Symptome gezeigt. Die Schwere der Symptome und Ausbreitung auf den Körper variiert stark, tendenziell werden schwerere Ausprägungen von Calcinosis cutis sekundär bedingt bei iatrogenem Hyperglukokortizismus beobachtet, vor allem wenn langwirksame Injektionen mit Glukokortikoiden appliziert wurden (Gross et al. 2008).

Das klinische Erscheinungsbild der sekundären Calcinosis cutis ist zur Diagnosestellung meist schon ausreichend. Differentialdiagnosen für Calcinosis cutis sind superfizielle und tiefe Pyodermie oder eine tiefe fungale Infektion der Haut (Gross et al. 2008). Aber auch Calcinosis circumscripta oder die Kalzifikation eines Abszesses, Granuloms, Hämatoms oder Tumors kommen als Differenzialdiagnosen in Frage (Gough 2007).

In einer Studie waren männliche sowie fast ausschließlich große Hunde überrepräsentiert (Doerr et al. 2013). Zu den prädisponierten Rassen gehören Rottweiler und Rottweiler/Labrador Retriever, Staffordshire Terrier, Boxer, Boxer-Mischlinge, Akitas und Zwergspitze. Obwohl diese Ergebnisse statistisch signifikant waren, war aufgrund der geringen Zahl der Hunde eine sichere Rasseprädisposition für Calcinosis cutis in dieser Studie nicht feststellbar (Doerr et al. 2013).

2.1.4. Therapieansätze

Bei iatrogenem Hyperglukokortizismus und dadurch verursachter dystrophischer Calcinosis cutis ist die Beendigung der Applikation von Glukokortikoiden indiziert (Frazier et al. 1998, Hsu et al. 2012). Bei endogenem Hyperadrenokortizismus muss dieser mit einem der Ätiologie entsprechenden Behandlungsprotokoll therapiert werden, um den Hypercortisolismus auszugleichen (Miller und Muller 2013). Handelt es sich um metastatische Calcinosis cutis kann eine Reduktion der Calcium- und Phosphatkonzentration ausreichend sein, um die Läsionen zu beheben (Munday et al. 2005). Liegt eine sekundäre Pyodermie vor, so sollte eine antibiotische Behandlung nach Antibiogramm über drei Wochen erfolgen (Hsu et al. 2012).

Die Hautläsionen können mit antibakteriellen und keratinolytischen Shampoos behandelt werden, als Wirkstoff kommt zum Beispiel Benzoylperoxid zur Anwendung (Hsu et al. 2012). Auch Chlorhexidin kann in Form einer Reinigungslösung oder eines Shampoos zur Reinigung der Läsionen verwendet werden (Frazier et al. 1998, Michel et al. 2011). Nach der Reinigung können verschiedene Salben appliziert werden, in einem Fallbericht wurde etwa die Anwendung von Dexpanthenol- und Silbersulfadiazin-Salben beschrieben (Michel et al. 2011).

Die Anwendung von Dimethylsulfoxid (DMSO) zur lokalen Behandlung von Calcinosis cutis ist vielfach beschrieben (Miller und Muller 2013, Schaer et al. 2001, Tolon et al. 2018). DMSO penetriert Membranen innerhalb kurzer Zeit und fördert die transdermale Absorption anderer Substanzen. In der Literatur werden zahlreiche Wirkungen erwähnt, es wirkt unter anderem als Radikalfänger antiinflammatorisch und analgetisch (Brayton 1986). Die Applikation kann in Form einer Lösung zur Reinigung der Läsionen oder in Form eines Gels erfolgen, vorgeschlagen wird eine Wirkstoffkonzentration von 90% (Miller und Muller 2013, Tolon et al. 2018).

Bei dem Auftreten von Pruritus können Antihistaminika wie Diphenhydramin oder Hydroxyzin und Omega-3 Fettsäuren peroral verabreicht werden, um diesen zu lindern (Frazier et al. 1998, Hsu et al. 2012).

Die Behandlung von iatrogenen Calcinosis cutis mit der intraläsionalen Applikation eines Glukokortikoids durch Injektionen wurde mehrfach beschrieben (Ahn et al. 1997, Schaer et al. 2001). In einer Studie von Ahn et al. (1997) wurde Hasen zunächst eine Calciumgluconat-

Lösung und anschließend Triamcinolonacetonid subkutan verabreicht und mit einer Kontrollgruppe verglichen, bei denen nur Calciumgluconat appliziert wurde. Es wurde in den darauffolgenden Wochen beobachtet, dass die Gruppe an der Triamcinolonacetonid angewendet wurde, deutlich mildere Reaktionen zeigte und die Läsionen schneller abheilten. Dies wurde laut den Autoren auf eine Unterdrückung der Akkumulation von Leukozyten und Mastzellen an den Extravasationsstellen von Calciumgluconat und auf eine schnellere Absorption von Calcium ins Gewebe zurückgeführt.

In einem Fallbericht von Schaer et al. (2001) wurde einer Hündin intravenös und subkutan eine Calciumgluconat-Lösung verabreicht um eine Hypocalcämie assoziiert mit primärem Hypoparathyroidismus zu therapieren. Als Komplikation dieser Therapie entwickelte die Hündin eine schwere Form von Calcinosis cutis woraufhin unter anderem an mehreren Körperstellen einmalig Methylprednisolonacetat subkutan injiziert wurde. Es wurde hypothesiert, dass Methylprednisolonacetat und Triamcinolon ihre Wirkung betreffend gleichzustellen sind. Der Zustand der Hündin verschlechterte sich jedoch und sie wurde letztendlich euthanasiert.

Minocyclin ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Tetrazykline, welche außer deren antibiotischer Wirkung zusätzlich kollagenolytische Enzyme wie die Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) inhibieren, wodurch Entzündungen und Ulzerationen reduziert werden. Zusätzlich binden Tetrazykline Calcium, wodurch Calciumablagerungen verkleinert werden können (Reiter et al. 2011b). Minocyclin wurde laut eines Fallberichts von Jang et al. (2013) bei einem männlichen Hund mit dystrophischer Calcinosis cutis, verursacht durch iatrogenen HAC, über zwei Wochen peroral verabreicht, nachdem allein das Absetzen des Glukokortikoids keine Verbesserung der Hautläsionen bewirkte.

Bereits nach den ersten zwei Wochen waren die Läsionen verkleinert und die bestehenden Erytheme reduziert. Nach zwei weiteren Wochen der Behandlung mit Minocyclin waren die Hautläsionen vollständig ausgeheilt und es wurden keine Nebenwirkungen festgestellt.

2.2. Calcinosis circumscripta beim Hund

2.2.1. Definition und Ätiologie

Calcinosis circumscripta wird als klinisch unterscheidbarer Subtyp von Calcinosis cutis angesehen und ist charakterisiert durch fokale Mineralablagerungen in Form von tumorartigen Knoten in Weichteilgeweben, meist in der Subkutis (Gross et al. 2008). Bei den Ablagerungen handelt es sich vor allem um Hydroxyapatitkristalle oder amorphes Calciumphosphat (Tafti et al. 2005). Das Vorkommen von Calcinosis circumscripta wurde bei vielen Spezies wie dem Menschen, Affen, Pferden und Kühen beschrieben, beim Hund gilt es als ungewöhnlich und bei der Katze als sehr selten (Gross et al. 2008, Tafti et al. 2005). Bei Hunden wird Calcinosis circumscripta vor allem bei jungen, häufig <2 Jahre alten, großrassigen Tieren diagnostiziert, es scheint keine Geschlechterprädisposition vorzuliegen (Tafti et al. 2005). In der Literatur wird eine Rasseprädisposition für Deutsche Schäferhunde, Rottweiler und Labrador Retriever beschrieben (Davidson et al. 1998, Scott DW 1988, Tafti et al. 2005).

Die für Calcinosis cutis beschriebene ätiologische Klassifizierung in dystroph, metastatisch, iatrogen und idiopathisch trifft auch für Läsionen zu, die als Calcinosis circumscripta diagnostiziert wurden. Es ist aber ein Zusammenspiel mehrerer Ätiopathogenesen möglich. Zum Beispiel könnte traumatisch ausgelöste Calcinosis circumscripta bei jungen, wachsenden Hunden durch den besonders aktiven Calcium-Phosphor-Metabolismus begünstigt werden. Bei Katzen mit Nierenversagen, die an einer metastatischen Calcinosis circumscripta erkranken, könnten dystrophe Faktoren das Vorkommen der Läsionen an den Ballen begünstigen, da es hier oft zu Traumen kommt (Gross et al. 2008).

2.2.2. Klinik

Die mit Calcinosis circumscripta assoziierten Knoten präsentieren sich meist als feste bis fluktuierende, gut-begrenzte Umfangsvermehrungen in der Subkutis. Die umliegende Haut kann frei beweglich oder fest verbunden sein, es können auch Ulzerationen entstehen aus denen körniges, kalkiges Material austritt. Bei kleinen Läsionen liegt meist nur eine minimale Entzündung vor, sekundär zu Ulzerationen können sich aber Erytheme, Schwellungen und bakterielle Infektionen entwickeln.

Meist treten einzelne Läsionen auf, bei Nierenversagen und dadurch verursachter metastatischer Calcinosis circumscripta sind aber häufig mehrere Pfotenballen betroffen. Gerade Läsionen an den Ballen können sehr schmerzhaft sein, an anderen Lokalisationen sind die Läsionen meist nicht schmerzhaft (Gross et al. 2008).

Calcinosis circumscripta entsteht oft an Druckstellen oder Stellen, die einem Trauma ausgesetzt waren (Davidson et al. 1998). Häufige Lokalisationen sind die Hinterextremitäten und die Zunge (Zotti et al. 2014). Aber auch die Vorderextremitäten, die Haut über der Wirbelsäule, die Pinnae und die Wangen können betroffen sein (Davidson et al. 1998).

Bei histopathologischer Untersuchung der Läsionen erscheint die Epidermis häufig normal bis leicht akanthotisch, kann sich aber auch ulzeriert und hyperplastisch darstellen. Je nach Ätiologie kann schon in der oberflächlichen oder erst in der tiefen Dermis und Subkutis basophiles, granuliertes Material gefunden werden, das sich zu größeren Zentren zusammenlagert. Um diese Zentren herum ordnen sich Makrophagen und Riesenzellen, in geringerer Anzahl auch Lymphozyten, neutrophile Granulozyten und Plasmazellen. Fibrosen sowie knöcherne Metaplasien können sich in späten Stadien bilden (Gross et al. 2008).

In einer Studie von Tafti et al. (2005) wurden die histopathologischen Läsionen nach Chronizität in drei Kategorien eingeteilt: Läsionen in einem frühen Stadium weisen Ansammlungen von basophilem Material in normalem Gewebe oder umgeben von wenig Bindegewebe mit höchstens minimaler Entzündungsreaktion auf. Im intermediären Stadium weist das umliegende Gewebe eine gering- bis mittelgradige granulomatöse Reaktion mit Makrophagen, Riesenzellen, Lymphozyten, Plasmazellen und neutrophilen Granulozyten sowie einer variablen Fibroplasie auf. Das späte Stadium ist gekennzeichnet durch eine ausgeprägte granulomatöse Reaktion, zahlreiche mononukleäre Entzündungszellen und einer starken Bindegewebszubildung sowie gelegentlich einer knöchernen oder knorpeligen Metaplasie.

Zur Anfärbung der histopathologischen Proben können verschiedene Methoden angewendet werden. Mit der Hämatoxylin-Eosin-Färbung erscheint das abgelagerte, mineralisierte Material basophil, mit der Färbetechnik nach Von Kossa bräunlich und mit einer Alizarinrot S Färbung tiefrot (Marcos et al. 2006).

2.2.3. Einteilung

Gleich wie Calcinosis cutis kann auch Calcinosis circumscripta nach Ätiologie in vier Typen eingeteilt werden:

Dystroph

Gekennzeichnet ist der dystrophe Typ durch normal hohe Calcium- und Phosphat-Spiegel im Serum und eine lokale Kalzifikation an einer Stelle mit Gewebsschädigung. Diese primäre Schädigung kann durch verschiedene Faktoren ausgelöst worden sein, wie zum Beispiel Trauma, Entzündung, Nekrose oder Neoplasie. Chronische Inflammation oder wiederholte Traumen an einer spezifischen Stelle können die Entstehung von Calcinosis circumscripta verursachen, beziehungsweise begünstigen (Scott DW 1988, Tafti et al. 2005).

Metastatisch

Metastatische Calcinosis circumscripta kommt vor allem beim Menschen vor und wird mit einer Hypercalcämie oder Hyperphosphatämie durch eine Störung des Calcium-und/oder Phosphorhaushaltes assoziiert. Beim Hund und bei der Katze ist die Ursache häufig eine chronische Niereninsuffizienz oder Nierenversagen (Tafti et al. 2005). Andere mögliche Ursachen sind primärer oder sekundärer Hyperparathyreoidismus, Pseudohyperparathyreoidismus, Vitamin D-Intoxikation und jegliche Ursache für pathologischen Knochenabbau (Joffe 1996). Die Kalzifikation manifestiert sich primär in den Pfotenballen (Tafti et al. 2005).

Idiopathisch

Bei der idiopathischen Form von Calcinosis circumscripta lässt sich weder eine Gewebsschädigung noch ein metabolischer Defekt nachweisen. Möglicherweise könnte eine erbliche Prädisposition vorliegen, zumindest beim Menschen kann Calcinosis circumscripta autosomal rezessiv vererbt werden (Tafti et al. 2005). Es wurde auch schon vom Auftreten bei verwandten Hunden berichtet (Flo und Tvedten 1975, McEwan et al. 1992, Seawright und Grono 1961). Die Läsionen treten häufig paravertebral und vor allem an der Halswirbelsäule auf (Lewis und Kelly 1990, McEwan et al. 1992). Außerdem ist zumindest ein Fall von intestinaler idiopathischer Calcinosis circumscripta bekannt, in dem das Jejunum betroffen war (Tafti et al. 2005).

Iatrogen

Diese Form tritt nach Behandlungen oder chirurgischen Eingriffen auf, die Kalzifikation beschränkt sich auf die Stellen die beim Eingriff manipuliert wurden (Tafti et al. 2005). Ein Fallbericht beschreibt iatrogene Calcinosis circumscripta bei zwei deutschen Schäferhunden als Folge von orthopädischen Operationen. In beiden Fällen wurde histopathologisch innerhalb der Läsionen Polydioxanon gefunden und als Ursache für die Entwicklung dieser gesehen (Davidson et al. 1998). Iatrogene Calcinosis circumscripta wurde aber auch schon mit der Applikation von Medroxyprogesteron-Injektionen assoziiert (Ginel et al. 1992, Ginel et al. 1995).

2.2.4. Therapieansätze

Chirurgische Exzision gilt als Methode der Wahl zur Heilung von Calcinosis circumscripta, Rezidive treten normalerweise nicht auf (Joffe 1996, Miller und Muller 2013, Scott DW 1988). Ist die vollständige Entfernung der Läsion nicht durchführbar, so sollte zumindest möglichst viel kalzifiziertes Gewebe entfernt werden. Dies ist zum Beispiel der Fall wenn die Läsion an einer gewichttragenden Struktur wie den Pfotenballen lokalisiert ist (Joffe 1996).

Befindet sich die Läsion an der Zunge, so kann zur Exzision ein Kohlenstoffdioxidlaser verwendet werden (Mouzakitis et al. 2015).

2.3. Calcinosis cutis/circumscripta bei der Katze

Die Unterteilung von Calcinosis cutis in verschiedene Klassen sowie die Unterscheidung zwischen Calcinosis cutis und circumscripta ist bei der Katze schwierig, da Kalzinosen bei Katzen selten sind (Miller und Muller 2013). Daher werden im Folgenden relevante Fälle von Calcinosis cutis und circumscripta gemeinsam beschrieben.

Die Kalzifikation der Pfotenballen von Katzen wurde unter anderem von Declercq und Bhatti (2005) im Zusammenhang mit chronischem Nierenversagen und Hyperthyreose beschrieben. In beiden Fällen wurde die Kalzifikation als metastatisch bezeichnet. Es lag bei beiden Katzen eine Hyperphosphatämie vor, das Calcium-Phosphor-Produkt war erhöht gegenüber dem Referenzwert und die pathohistologische Untersuchung ergab die Diagnose Calcinosis circumscripta. Die Katze mit chronischem Nierenversagen hatte zusätzlich zu den Läsionen an den Ballen eine kalzifizierte Läsion am Kinn, einer ungewöhnlichen Stelle für eine Kalzifikation. Die Hyperphosphatämie bei chronischem Nierenversagen lässt sich durch Phosphatretention aufgrund einer verringerten glomerulären Filtrationsrate erklären. Eine Hyperphosphatämie tritt auch bei einer Hyperthyreose häufig auf, wie dies bei der zweiten Katze der Fall war (Declercq und Bhatti 2005). Der Grund dafür ist unbekannt, zusätzlich wird bei Hyperthyreose oft ein erhöhtes PTH festgestellt (Barber und Elliott 1996).

In einem anderen Fallbericht von metastatischer Kalzifikation der Ballen bei der Katze von Jackson und Barber 1998 wurde zusätzlich zu einer chronischen Niereninsuffizienz ein sekundärer renaler Hyperparathyreoidismus festgestellt. Eine erhöhte PTH-Produktion und -Ausschüttung verstärkt die Aufnahme von Calcium in viele Zelltypen und verursacht so eine erhöhte Calciumkonzentration in deren Zytosol. Die Wichtigkeit der Rolle von PTH im Zusammenhang mit der Kalzifikation von Gewebe wurde aber als noch unklar bezeichnet (Jackson und Barber 1998).

In einer Studie von Bertazzolo et al. (2003) wurden fünf Katzen mit metastatischer Calcinosis circumscripta an den Pfotenballen als Folge von chronischer Niereninsuffizienz beschrieben, die unterschiedliche Therapien erhielten. Bei allen Katzen wurde eine Diät mit niedrigem Phosphor- und Proteingehalt angeordnet. Dies hatte laut dem Fallbericht von metastatischer Calci-

nosis circumscripta von Jackson und Barber 1998 zur Regression der Läsionen bei deren Patienten geführt (Jackson und Barber 1998). In der Studie von Bertazzolo et al. (2003) konnte jedoch nur bei einer der fünf Katzen eine Besserung der Läsionen festgestellt werden, fraglich war ob die Fütterung korrekt durchgeführt wurde. Einer der Katzen wurde zusätzlich Aluminiumhydroxid oral verabreicht, welches durch eine Verhinderung der Phosphorabsorption die Phosphorkonzentration im Serum senken kann (Adams 2001).

Idiopathische Calcinosis circumscripta kommt bei der Hauskatze sehr selten vor. In einem Fallbericht wurde sie bei einem ansonsten gesunden Kater beschrieben, die subkutane kalzifizierte Läsion befand sich auf dessen Rücken am thorakolumbalen Übergang. Nach der chirurgischen Entfernung der Läsion traten keine erneuten Läsionen auf (Anderson und Scott 1987).

Iatrogene Calcinosis cutis wurde bei zumindest einer Katze vermutet, die wegen primärem Hypoparathyreoidismus unter anderem mit subkutanen verdünnten Calciumgluconat-Infusionen behandelt wurde. Sieben Tage nach der letzten Administration der Infusionen entwickelten sich subkutane, harte Umfangsvermehrungen in der interscapulären Region, wo die Injektionen erfolgten, sowie der rechten Achselregion. In den darauffolgenden Tagen bildeten sich Krusten und Nekrosen der Haut, einige Wochen später vernarbteten die Läsionen und es traten keine Rezidive auf. Da keine histopathologische Untersuchung der Läsionen durchgeführt wurde, ist die Diagnose iatrogene Calcinosis cutis jedoch nur eine Verdachtsdiagnose (Ruopp 2001).

Iatrogene Calcinosis circumscripta trat bei einer Katze auf, der subkutan Proligeston injiziert wurde. Die Läsion war dorsal am Rücken zwischen den Scapulae lokalisiert und auf die Subkutis begrenzt. Sie wurde chirurgisch entfernt und es wurden zwölf Monate später keine wiederkehrenden Läsionen festgestellt. Unklar ist, inwiefern das applizierte Progestagen selbst eine Rolle für die Kalzifikation in diesem Fall gespielt hat. Bisher wurden subkutan injizierte, synthetische Progestagene gelegentlich mit Depigmentation und/oder fokaler Alopezie sowie mit einer lokalen Entzündungsreaktion assoziiert (O'Brien und Wilkie 2001). Doch wie bereits erwähnt, wurde auch bei Hunden schon vom Auftreten von iatrogenen Calcinosis circumscripta nach Applikation von Gestagenen berichtet (Ginel et al. 1992, Ginel et al. 1995).

2.4. Calcinosis cutis beim Menschen

Gleich wie beim Hund wird Calcinosis cutis beim Menschen definiert als die Ablagerung von unlöslichen Mineralsalzen in der Haut und im subkutanen Gewebe. Die Einteilung erfolgt jedoch in fünf statt in vier Subtypen: dystrophe, metastatische, idiopathische und iatrogene Kalzifikation und Calciphylaxie (Walsh und Fairley 1995).

Dystrophe Calcinosis cutis ist auch beim Menschen der häufigste vorkommende Typ der kutanen Kalzifikation (Reiter et al. 2011a). Die Pathophysiologie ist mit der des Hundes vergleichbar. Diese ist jedoch nicht vollständig geklärt (Reiter et al. 2011a). Eine Vielzahl an Krankheiten können für die Entstehung von dystropher Kalzifikation verantwortlich sein. Bindegewebskrankheiten kommen als Ursache besonders häufig vor, dazu gehören zum Beispiel die Sklerodermie oder das CREST-Syndrom (Calcinosis cutis, Raynaud-Syndrom, Esophageale Dysfunktion, Sklerodaktylie, Teleangiektasien) (Walsh und Fairley 1995). Bei diesen Krankheiten sowie beim systemischen Lupus erythematosus und bei Neoplasien tritt die Kalzifikation typischerweise lokalisiert mit nur wenigen Calcium-Ablagerungen auf. Weit ausgebreitete dystrophe Kalzifikation wird als Calcinosis universalis bezeichnet und kommt unter anderem bei der juvenilen Dermatomyositis vor (Reiter et al. 2011a). Andere bekannte Ursachen für dystrophe Calcinosis cutis sind Panniculitis, Porphyria cutanea tarda und einige Erb- und Infektionskrankheiten. Auch Verletzungen oder Verbrennungen der Haut können eine dystrophe Kalzifikation hervorrufen (Walsh und Fairley 1995).

Die Läsionen können an unterschiedlichen Lokalisationen vorliegen, häufig sind aber die Extremitäten und der Kopf- und Nackenbereich betroffen (Reiter et al. 2011a).

Bei der metastatischen Kalzifikation des Menschen liegt, wie auch beim Hund, eine Störung des Calcium- und/oder Phosphorhaushaltes vor. Es handelt sich primär um eine systemische Krankheit, die mehrere Organsysteme involviert, häufig betroffen sind Nieren, Lungen, Magen und die Tunica media von Arterien, gelegentlich tritt Calcinosis cutis als Hautform auf (Touart und Sau 1998). Chronische Niereninsuffizienz ist die häufigste Ursache für metastatische Kalzifikation die sich entweder als noduläre Kalzifikation der Kutis oder Subkutis oder als Calciphylaxie äußert. Es liegt in der Regel eine Hyperphosphatämie vor, deren Ausprägung die Größe und Ausbreitung der Läsionen bestimmt. Mit einer Normalisierung der Calcium- und Phosphatkonzentrationen im Serum gehen auch die Läsionen zurück (Walsh und Fairley 1995).

Andere Beispiele für Ursachen für metastatische Calcinosis cutis sind das Milch-Alkali-Syndrom, welches durch eine alimentäre Überversorgung mit Calcium-haltigen Lebensmitteln und Antazida gekennzeichnet ist, oder die Hypervitaminose D.

Charakteristischerweise befinden sich die Läsionen periartikulär (Reiter et al. 2011a).

Die idiopathische Calcinosis cutis kann in mehrere Kategorien eingeteilt werden, denen zugrunde liegt, dass als Ursache weder eine Gewebsschädigung noch eine Abnormalität des Calcium- oder Phosphor-Metabolismus vorliegen.

Subepidermale kalzifizierte Knoten können kongenital oder erworben sein, sind drei bis 11 mm groß und meist einzeln an Kopf und Extremitäten lokalisiert.

Die idiopathische Kalzifikation des Scrotums ist charakterisiert durch Knoten mit variabler Größe und Anzahl, die in ihrer Lokalisation auf das Scrotum beschränkt sind. Sie können in fortgeschrittenem Verlauf aufbrechen und ein kroidiges Exsudat sekretieren.

Tumoröse Calcinosis tritt bei Jugendlichen auf und betrifft Gelenke wie das Hüft-, Schulter-, Ellbogen- oder Kniegelenk, wo sich kalzifizierte Massen ablagern. Diese befinden sich entweder subkutan oder intramuskulär und können zu einer verminderten Funktion des Gelenks führen. Die aufliegende Haut kann normal oder ebenfalls von Calcinosis cutis betroffen sein.

Weitere Untergruppen der idiopathischen Calcinosis cutis sind die progressive knöcherne Heteroplasie, welche durch Calcinosis cutis und dermaler Ossifikation sowie Ossifikation des tiefen Bindegewebes gekennzeichnet ist, und die Milien-artige (lat. Pl. Milia= Hirse(körner)) idiopathische Calcinosis cutis, die vor allem an Händen und Armen von Patienten mit Down-Syndrom vorkommt (Walsh und Fairley 1995).

Die iatrogene Calcinosis cutis wird durch intravenöse Applikation von Calciumchlorid- oder Calciumgluconat-Lösungen verursacht. Diese können zur Extravasation von Calcium und dadurch zu einer erhöhten Konzentration von Calcium im Gewebe und zu einer vermehrten Gewebsschädigung an den Extravasationsstellen führen (Reiter et al. 2011a). Es entstehen kalzifizierte Knoten entlang des Weges der intravenösen Infusion (Goldminz 1988).

Auch ein längerer Kontakt mit Calcium-haltigen Substanzen kann zur Entwicklung von Calcinosis cutis führen (Walsh und Fairley 1995). Dies war zum Beispiel bei Patienten, an denen eine Elektroenzephalographie durchgeführt wurde, der Fall. Sie hatten während der Untersuchung längeren Hautkontakt mit einer Calciumchlorid-Elektrodenpaste. Daraufhin entwickelten die Patienten innerhalb von zwei Wochen gelblich-weiße Plaques, welche in den darauffolgenden Monaten wieder verschwanden (Schoenfeld et al. 1965).

Calciophylaxie ist die einzige Untergruppe von Calcinosis cutis, die beim Menschen, jedoch nicht beim Hund beschrieben wird. Sie wird definiert als eine Vaskulopathie der kleinen Blutgefäße, die eine Kalzifizierung der Gefäßwände und Proliferation der Tunica intima, Fibrosierung und Thrombosierung verursacht. Es sind am häufigsten die Dermis und subkutanes Fettgewebe betroffen, Calciophylaxie kann aber auch in Viszeralorganen und im Skelettmuskel auftreten. Zusätzlich zu den Gefäßschäden treten durch Extravasation auch außerhalb der Gefäße Calciumablagerungen auf (Reiter et al. 2011a).

Calciophylaxie äußert sich klinisch als feste, sehr schmerzhafte, gut abgrenzbare, violette Plaques, die mit Weichteilnekrosen und Ulzeration assoziiert sind (Walsh und Fairley 1995). Bei einem Großteil der Patienten sind die Läsionen an den Beinen lokalisiert (Reiter et al. 2011a).

Calciophylaxie tritt vor allem bei Patienten mit chronischem Nierenversagen auf, wurde aber auch mit anderen Krankheiten in Verbindung gebracht, unter anderem mit primärem Hyperparathyreoidismus (Reiter et al. 2011a). Es wird vermutet, dass Calciophylaxie auftritt, wenn Gewebe zuerst sensitiviert und dann belastet werden. Sensitivierend könnten eine erhöhte PTH-Konzentration oder ein erhöhtes Calcium-Phosphat-Produkt sein, als belastender Faktor könnten Bluttransfusionen, Kortikosteroide und Immunsuppressiva wirken. Auch eine verminderte Protein C Funktion könnte in der Pathogenese eine Rolle spielen (Walsh und Fairley 1995).

Es gibt bisher keine Standardtherapie für Calcinosis cutis beim Menschen (Reiter et al. 2011b). Verschiedene Therapiearten wurden vorgeschlagen, je nach Größe der Läsionen lassen sich die geeigneten Behandlungsoptionen grob unterteilen:

Kleine kalzifizierte Läsionen wurden erfolgreich mit Warfarin, chirurgischer Exzision oder Entfernung durch einen Kohlenstoffdioxid-Laser, Ceftriaxon und intravenösen Immunglobulinen behandelt (Reiter et al. 2011b). Ceftriaxon, ein Cephalosporin der 3. Klasse, ist in der Lage Komplexe mit Calciumionen zu bilden und wird dann über die Niere und das Gallengangssystem ausgeschieden. Außerdem inhibiert es mehrere Matrix-Metalloproteinasen und wirkt somit ähnlich wie Minocyclin, ein Tetracyclin das sowohl beim Menschen als auch beim Hund zur Behandlung von Calcinosis cutis eingesetzt wurde. Die Anwendung von Warfarin brachte unterschiedliche Ergebnisse, intravenöse Immunglobuline scheinen bei einer Patientin mit CREST-Syndrom aufgrund ihrer antiinflammatorischen Wirkung einen positiven Effekt gehabt zu haben (Reiter et al. 2011b).

Für größere Läsionen können chirurgische Kürettage oder Exzision angewendet werden. Außerdem wurden Behandlungen mit Probenecid, Diltiazem, Aluminiumhydroxid und Bisphosphonaten vorgeschlagen (Reiter et al. 2011b).

3. Methodik

3.1. Literaturrecherche

Zur Recherche von geeigneter Fachliteratur wurde eine Suche in verschiedenen Online Datenbanken durchgeführt. Dazu gehören folgende:

- Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)
- Scopus (<https://www.scopus.com/home.uri>)
- Vetmedseeker (https://search-uvw.obvsg.at/primo-explore/search?sortby=rank&vid=UVW&lang=de_DE)
- Wiley Online Library (<https://onlinelibrary.wiley.com/>)

Außerdem wurde Fachliteratur aus der Bibliothek der Veterinärmedizinischen Universität sowie aus dem Eigenbesitz verwendet.

Zur Sammlung und Bearbeitung von Quellen sowie als Zitierhilfe wurde das Programm Citavi 6 verwendet.

3.2. Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv durch das Tierspitalinformationssystem TIS. Dieses digitale System wird an der Tierklinik der Veterinärmedizinischen Universität Wien verwendet, um bei jedem Patienten dessen Stammdaten und die des Patientenbesitzers, erfolgte Leistungen, Befunde und Laborergebnisse zu dokumentieren und für befugte Personen zugänglich zu machen. Auch die bisherige Krankengeschichte sowie externe Laborergebnisse können eingesehen werden sofern dokumentiert.

Um für die Studie relevante Patienten zu finden wurde vom IT-Service der Universität ein Filter angewendet, der es ermöglichte im Zeitraum vom 1.4.2001 bis 30.4. 2019 alle Patienten zu identifizieren, in deren Patientenakte der Begriff Calcinosis cutis vorkommt. Als Ergebnis dieses Filters wurde als Ausgangspunkt eine Excel-Tabelle mit insgesamt 102 Patienten erstellt, darunter 92 Hunde und 10 Katzen. In dieser Tabelle waren Tiernummer, Fallnummer, Geburtsdatum und Geschlecht des Tieres, Tierart, Rasse, Tiername, Alter zum Zeitpunkt der Diagnose, Datum der Diagnose und die Diagnose selbst angegeben.

Um eine statistische Analyse der Hundepopulation zu ermöglichen, wurden außerdem alle in dem oben genannten Zeitraum vorstellig gewordenen Hunde und deren Rasse in einer Tabelle zusammengefasst. Die Gesamtzahl betrug 94669 Hunde.

Um sicherzugehen, dass bei diesen Patienten tatsächlich die Diagnose Calcinosis cutis zutrifft, musste mindestens eine von zwei Bedingungen erfüllt sein: Entweder musste das klinische Bild mit den typischen Hautveränderungen eindeutig für das Vorliegen einer Calcinosis cutis sprechen oder die Diagnose anhand einer Biopsie bestätigt worden sein. Zu den typischen Veränderungen der Haut wurden wie laut Literatur folgende gezählt: pinke bis weiße, harte oder körnige, gut abgrenzbare oder erythematöse Läsionen die entweder einzeln oder multifokal vorkamen (Doerr et al. 2013, Tan et al. 2013).

Daher wurden im Folgenden 45 Patienten aus der Studie ausgeschlossen, bei denen nur anhand von bildgebenden Verfahren wie Röntgen, CT, MRT oder Ultraschall die Diagnose Calcinosis cutis gestellt wurde. Außerdem wurden 12 Patienten exkludiert, bei denen lediglich der Verdacht auf ein Vorliegen von Calcinosis cutis bestand, ohne dies tatsächlich anhand der oben genannten Kriterien zu bestätigen. Insgesamt 42 Hunde und 3 Katzen erfüllten die Kriterien und wurden daher in die Studie aufgenommen.

Bei jedem Patienten wurden zunächst folgende Parameter erhoben:

- Geschlecht (weiblich, männlich, weiblich kastriert, männlich kastriert)
- Datum der Diagnose und Alter zum Zeitpunkt der Diagnose in Jahren
- Body Condition Score (BCS; sofern vorhanden, möglichst zeitnah am Datum der Diagnose; 5 Stufen:
1=mager, kachektisch; 2=mindergut; 3= gut; 4=sehr gut; 5= adipös)
- Rasse

Des Weiteren wurden anhand der Krankengeschichte Vorerkrankungen erhoben, die für die Entstehung von Calcinosis cutis relevant erschienen oder die eine medikamentelle Dauertherapie begründeten. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf Endokrinopathien und Hauterkrankungen gelegt, aber auch auf das Auftreten von Organverkalkungen oder Hornhautulcera, da dies auf ein gestörtes Calcium-Phosphor-Verhältnis im Blut hinweisen kann (Muller et al. 2011). Wurde eine Medikation länger als drei Monate verabreicht, so wurde diese als Dauermedikation vermerkt und dokumentiert.

Ein wichtiger Punkt in der Krankengeschichte war auch die Verabreichung von Glukokortikoiden vor Zeitpunkt der Diagnose, da diese sehr häufig in Zusammenhang mit dem Auftreten von Calcinosis cutis gebracht werden kann (Miller und Muller 2013). Dazu wurde zunächst erhoben, ob und wenn ja, welche Art von Glukokortikoiden verabreicht wurde und über welchen Zeitraum. Da die zeitlichen Angaben im TIS dazu teilweise ungenau waren, wurde eine Einteilung in einen Zeitraum von > 3 Wochen oder < 3 Wochen vorgenommen. Wenn andere immunmodulierende oder immunsuppressive Wirkstoffe verabreicht wurden, wurde dies ebenso mit Art des Wirkstoffes und Zeitraum dokumentiert.

Bei der Diagnose von Calcinosis cutis wurde auch meistens eine Lokalisation der mit Calcinosis cutis assoziierten Läsionen angegeben. Um die Lokalisationen möglichst genau vergleichen zu können erfolgte eine Einteilung in verschiedene Gruppen:

- Dorsal am Hals/Rumpf
- Flanke
- Achseln
- Abdomen
- Thorax
- Extremitäten
- Inguinalregion
- Kopf

Außerdem wurde erhoben, ob der Patient zum Zeitpunkt der Diagnose die für endogenen Hyperadrenokortizismus oder iatrogenen Hyperglukokortizismus typischen Symptome wie Polyurie, Polydipsie, Polyphagie, vergrößerter Bauchumfang, Muskelschwäche, Lethargie und Alopezie zeigte (Feldman und Nelson 2004). Zusätzlich wurde vermerkt, ob zeitgleich mit Calcinosis cutis auch eine Pyodermie diagnostiziert wurde.

In einem weiteren Schritt wurden Blutergebnisse der Patienten erhoben. Für die Entstehung von Calcinosis cutis als relevant befundene Blutwerte wurden notiert und mit den im TIS angegebenen Referenzwerten verglichen. Dazu zählen bei Hunden die folgenden:

Blutwert:	Referenzbereich:
Gesamt-Calcium (mmol/L)	2,40-3,00
Phosphor (mmol/L)	0,90-1,60
Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)	35,36-106,08
Alanin-Aminotransferase (ALT) ($\mu\text{kat/L}$)	$\leq 1,36$
Alkalische Phosphatase (AP) ($\mu\text{kat/L}$)	$\leq 2,21$

Bei den Katzen wurden folgende Blutwerte mithilfe der im TIS angegebenen Referenzbereichen beurteilt:

Blutwert:	Referenzbereich:
Gesamt-Calcium (mmol/L)	2,00-3,00
Phosphor (mmol/L)	0,80-1,60
Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)	$\leq 141,44$
ALT ($\mu\text{kat/L}$)	$\leq 1,70$
AP ($\mu\text{kat/L}$)	$\leq 0,51$
Thyroxin (T4) (nmol/L)	19,00-45,57

Kreatinin gilt als Indikator für eine Nierenschädigung und wurde sowohl bei den Hunden und Katzen erhoben, um eine metastatische Calcinosis cutis verursacht durch eine Nierenerkrankung zu detektieren. ALT und AP wurden miterhoben, da diese Blutwerte bei Vorliegen eines Hyperglukokortizismus häufig erhöht sind. Dies ist auf eine Schädigung der Hepatozyten und Glykogenansammlung zurückzuführen, die als Steroid-Hepatopathie bezeichnet wird (Feldman und Nelson 2004). Es gibt auch die Möglichkeit, nur die Cortisol-induzierte Fraktion von AP im Serum zu bestimmen, allerdings wurde dieser Wert bei der beschriebenen Population kaum gemessen.

Bei den Katzen wurden die T4-Werte dokumentiert, um eine eventuelle metastatische Calcinosis cutis im Zusammenhang mit Hyperthyreose zu erkennen. Lagen externe Blutbefunde mit anderen Einheiten vor so wurden die Einheiten auf die von der Veterinärmedizinischen

Universität verwendeten Einheiten umgerechnet. Ziel war es zu sehen, ob die erhobenen Blutwerte bei dem jeweiligen Patienten in der Norm lagen oder vom Referenzwert abwichen. Um einen tatsächlichen Zusammenhang mit der Erkrankung Calcinosis cutis feststellen zu können, wurden nur Blutergebnisse ausgewertet, die im Zeitraum von einem Monat vor oder nach dem Datum der Diagnose dokumentiert wurden. Oft standen jedoch keine Blutergebnisse zur Verfügung, die diesem Standard entsprachen. Daher wurden als Konsequenz zwei unterschiedliche Tabellen angefertigt. In die erste Tabelle wurden alle vorhandenen relevanten Blutwerte eingetragen, es wurde dabei das jeweils aktuellste vorliegende Datum verwendet. Dies überschritt aber häufig die Grenze von einem Monat. In eine zweite Tabelle wurden nun alle Blutwerte übertragen, die innerhalb eines Monats vor oder nach der Diagnose erhoben wurden. Nur diese zweite Tabelle wurde tatsächlich statistisch ausgewertet. Waren sowohl Calcium- als auch Phosphorwerte eines Patienten vorhanden so wurde das Calcium-Phosphor-Löslichkeitsprodukt berechnet indem die Werte miteinander multipliziert wurden. Der Referenzbereich liegt für die Berechnung mit der Einheit mmol/L bei $<5,6$.

Wie bereits im Wissensteil beschrieben gibt es verschiedene Ursachen für die Entstehung von Calcinosis cutis. Im Rahmen dieser Arbeit sollte auch determiniert werden, welche Ätiologie für das Auftreten von Calcinosis cutis bei den Patienten der Kleintierklinik der Veterinärmedizinischen Universität Wien vorlag. Des Weiteren sollte statistisch überprüft werden, ob es Unterschiede in der Häufigkeit der auftretenden Ätiologie gibt.

Ausgegangen wurde von folgenden Ursachen zur Entstehung von Calcinosis cutis:

- Endogener Hyperadrenokortizismus
- Glukokortikoid-induziert
- Unbekannt
- Nierenerkrankung

Um sicherzugehen, dass ein endogener Hyperadrenokortizismus tatsächlich vorlag, wurde erhoben, welche Methoden zur Diagnostik herangezogen wurden. Die bewährtesten Methoden zur Diagnostik eines endogenen Hyperadrenokortizismus sind: Klinik, Low-Dose-Dexamethason-Suppressionstest (LDDS), Urin-Cortisol-Kreatininverhältnis (UCCQ), ACTH-Stimulationstest und das Ansprechen auf die Therapie

Als letzter Teil der Datenerhebung wurde die Therapieart, die für den jeweiligen Patienten für Calcinosis cutis verwendet wurde, erhoben. Damit sollte überprüft werden, ob es einen weitest

gehenden Konsensus für die Therapie von Calcinosis cutis gibt und ob bestimmte Therapieprotokolle bevorzugt verwendet wurden.

3.3. Statistik

Für die statistische Auswertung der Daten wurden zwei Programme verwendet: zum einen das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel und zum anderen die Statistiksoftware IBM SPSS Statistics 24. Prinzipiell wurden bei der statistischen Auswertung immer Hunde und Katzen getrennt beurteilt. Nur bei der Erhebung der Vorerkrankungen und Dauermedikationen wurden Hunde und Katzen gemeinsam gezählt.

Bei den nominalen Parametern Geschlecht, Body Condition Score, Rassen, Vorerkrankungen, Dauermedikationen, cushingoider Habitus oder Pyodermie zum Zeitpunkt der Diagnose, Lokalisation der Läsionen, vorkommende Ätiologie von Calcinosis cutis und verabreichte Therapien wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten (in Prozent) bestimmt und in Tabellenform oder graphisch mittels Diagrammen dargestellt.

Außerdem wurde der zweiseitige Kolmogorov-Smirnov-Test angewendet, um die metrischen Parameter auf Normalverteilung zu prüfen. Die metrischen Parameter Alter, Gewicht und Ergebnisse für bestimmte Blutwerte werden im Folgenden aufgrund ihrer Verteilung mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben.

In einem Fall, den Blutwerten für ALT, wurde zusätzlich ein Q-Q Diagramm erstellt, um die von der Normalverteilung abweichenden Daten graphisch darzustellen.

Um zu überprüfen, ob bei der im Rahmen dieser Studie analysierten Hundepopulation eine Rasseprädisposition für Calcinosis cutis vorliegt, wurden für einzelne Rassen, die mit \geq zwei Hunden vertreten waren, der Fisher's Exact Test durchgeführt und das Odds Ratio berechnet.

Aufgrund der kleinen Gruppengröße der Katzen wurden die Daten dieser Spezies nur deskriptiv beschrieben.

Für alle statistischen Tests wurde das Signifikanzniveau α mit 0,05 festgelegt.

4. Ergebnisse

Zu der hier beschriebenen retrospektiven Studie wurden 42 Hunde und 3 Katzen anhand der im Methodik-Teil festgelegten Kriterien zugelassen. Die Hundepopulation bestand aus Tieren im Alter von 0,5 bis 16 Jahren, der Mittelwert und der Median betragen 8,0 Jahre und die Standardabweichung 3,4 Jahre. Bei Hunden mit endogenem Hyperadrenokortizismus war das durchschnittliche Alter mit einem Mittelwert von 9,3 und einem Median von 9 Jahren höher als bei Hunden mit iatrogenem Hyperglukokortizismus, bei denen der Mittelwert für das Alter 7,6 und der Median 7 Jahre betrug. In der Katzensgruppe reichte das Alter von 0,7 bis 15 Jahre, der Mittelwert betrug 8,9, der Median 11 und die Standardabweichung 7,4 Jahre.

Tabelle 1. Geschlechterverteilung der untersuchten Hunde und Katzen

Geschlecht	Hunde N (%)	Katzen N (%)
Männlich	16 (38,1%)	0 (0%)
Männlich kastriert	6 (14,3%)	0 (0%)
Weiblich	9 (21,4%)	1 (33,0%)
Weiblich kastriert	11 (26,2%)	2 (67,0%)

In der Hundepopulation reichte das Gewicht von 3,0 bis 61,8 kg, mit einem Mittelwert von 25,64 kg und einer Standardabweichung von 15,51 kg. Bei den Katzen lag das niedrigste Gewicht bei 2,3 kg, das höchste bei 2,7 kg, der Mittelwert liegt bei 2,5 kg und die Standardabweichung bei 0,2 kg.

Der Body Condition Score wurde bei 35 von 42 Hunden angegeben, bei den restlichen Hunden wurde kein Scoring dokumentiert. Die Prozentzahlen beziehen sich auf den Anteil der Hunde, bei denen der Body Condition Score dokumentiert wurde. Bei den drei Katzen wurde der Body Condition Score jeweils angegeben.

Tabelle 2. Body Condition Score der untersuchten Hunde und Katzen

BCS	Hunde N (%)	Katzen N (%)
1	2 (5,7%)	1 (33,0%)
2	4 (11,4%)	0 (0%)
3	18 (51,4%)	2 (67,0%)
4	11 (31,4%)	0 (0%)
5	0 (0%)	0 (0%)

In der Hundepopulation kamen insgesamt 21 Rassen vor, der Rest der Hunde waren Mischlinge (N=9; 21,4%). Die am häufigsten vorkommenden Rassen waren Rottweiler (N=4; 9,5%) und American Staffordshire Terrier (N=3; 7,1%), die restlichen Rassen kamen jeweils entweder zweimal oder einmal vor.

Von den drei Katzen waren zwei (67,0%) Europäisch Kurzhaar, die dritte Katze (33,0%) wurde als Hauskatze bezeichnet.

Tabelle 3. Vorkommende Hunderassen in der Testpopulation

Rassen	Hunde mit CC N (%)	Hunde gesamt N= 94669 (%)
Mischling	9 (21,4%)	22835 (24,1%)
Rottweiler	4 (9,5%)	1690 (1,8 %)
American Staffordshire Terrier	3 (7,1%)	1291 (1,4%)
Malteser	2 (4,8%)	2140 (2,3%)
Shih Tzu	2 (4,8%)	963 (1,0%)
Französische Bulldogge	2 (4,8%)	1396 (1,5%)
Labrador	2 (4,8%)	3922 (4,1%)
Schäferhund	2 (4,8%)	3822 (4,0%)
Pitbull	2 (4,8%)	645 (0,7%)
Golden Retriever	2 (4,8%)	4307 (4,5%)
Beagle	1 (2,4%)	n.u.
Scottish Terrier	1 (2,4%)	n.u.
Yorkshire Terrier	1 (2,4%)	n.u.
Magyar Vizsla	1 (2,4%)	n.u.
Berner Sennenhund	1 (2,4%)	n.u.
Akita	1 (2,4%)	n.u.
Rauhaardackel	1 (2,4%)	n.u.
Rhodesian Ridgeback	1 (2,4%)	n.u.
Shar Pei	1 (2,4%)	n.u.
Schweißhund	1 (2,4%)	n.u.
Englische Bulldogge	1 (2,4%)	n.u.

n.u. = nicht untersucht

CC = Calcinosis cutis

Tabelle 4. Ergebnis der statistischen Analyse zu den vorkommenden Hunderassen

Rasse (≥ 2 betroffene Hunde)	Anzahl	Odds Ratio (OR)	95% Konfidenzintervall (CI)	p-Wert (Fisher Exact)
Rottweiler	4	5,803	2,069-16,276	0,007
American Staffordshire Terrier	3	5,574	1,72-18,062	0,02
Pitbull Terrier	2	7,308	1,763-30,303	0,032
Malteser	2	2,163	0,522-8,955	0,245

Shih Tzu	2	4,873	1,176-20,193	0,068
Golden Retriever	2	1,049	0,253-4,342	0,717
Labrador Retriever	2	1,157	0,280-4,789	0,693
Französische Bulldogge	2	3,344	0,807-13,850	0,127
Deutscher Schäferhund	2	1,189	0,287-4,92	0,687

Bei den grau unterlegten Rassen Rottweiler, American Staffordshire Terrier und Pitbull Terrier ist der p-Wert jeweils kleiner als das Signifikanzniveau α .

Das heißt die Nullhypothese für diese Rassen kann verworfen werden und es liegt ein signifikanter Zusammenhang zwischen den genannten Rassen und dem Auftreten von Calcinosis cutis vor. Pitbull Terrier haben, basierend auf den Ergebnissen der hier überprüften Hundepopulation, eine 7,3-mal höhere Wahrscheinlichkeit Calcinosis cutis zu entwickeln als andere Rassen. Bei Rottweilern ist die Wahrscheinlichkeit 5,8-mal so hoch, bei American Staffordshire Terriern 5,6-mal so hoch wie bei anderen Rassen. Beim Shih Tzu ist ebenfalls ein Trend erkennbar, der p-Wert für diese Rasse überschreitet aber das Signifikanzniveau α .

Sowohl bei den Hunden als auch Katzen waren in vielen Fällen im Vorbericht zahlreiche Erkrankungen dokumentiert. Wie bereits im Methodik-Teil beschrieben, wurden in dieser Studie all jene Erkrankungen berücksichtigt, die für die Entstehung von Calcinosis cutis verantwortlich sein oder zur Entstehung beitragen könnten. Des Weiteren waren Krankheiten relevant, die möglicherweise durch vermehrte Calcium- oder Phosphorablagerungen verursacht werden sowie Erkrankungen, die die langfristige Gabe von Medikamenten erforderten. Im Folgenden sind jene Krankheiten aufgeführt, die bei mindestens drei Hunden und/oder Katzen auftraten: Pyodermie bzw. bakterielle Dermatitis (N=7), Epilepsie (N=6), Augenpathologien (N=4, davon in drei Fällen Hornhautulcera und in einem Fall Uveodermatologisches Syndrom), Hyperadrenokortizismus (N=4), Hepatopathie (N=4), Enteropathie (N=3, davon in einem Fall Protein-Verlust-Enteropathie, in einem Fall chronische Enteritis und in einem Fall Colitis), Papillom (N=3).

Zusammen mit den Vorerkrankungen wurden auch Medikamente, die vor der Diagnose Calcinosis cutis und über mehr als drei Monate verabreicht wurden, erhoben. Glukokortikoide und/oder andere immunmodulierende/suppressive Wirkstoffe wurden hierbei exkludiert und im Folgenden separat erhoben. Die nachfolgenden Medikamente wurden jeweils mindestens drei

Hunden und/oder Katzen verabreicht: Phenobarbital (N=6), Propentophyllin (N=4), Ursodeoxycholsäure (N=4), Trilostan (N=4), Magenschutz (N=3, Ranitidin, Famotidin, Omeprazol).

Prednisolon wurde 26 Hunden (65,0%) verabreicht, die Zeitdauer der Applikation betrug immer mindestens drei Wochen außer bei einem Hund, der Prednisolon intermittierend erhielt. Bei 14 Hunden (35,0%) war keine Gabe von Prednisolon dokumentiert. Bei den restlichen zwei Hunden wurde zwar ein Glukokortikoid verabreicht, es wurde jedoch nicht genauer spezifiziert, um welches Präparat es sich handelte. Die Prozentangaben exkludieren diesen Anteil der Hundepopulation.

Bei zwei der drei Katzen (67,0%) in dieser Studie war keine Gabe von Prednisolon dokumentiert, eine Katze (33,0%) erhielt Prednisolon einmalig als intravenöse Injektion.

Dexamethason wurde sieben Hunden (17,9%) verabreicht, die Zeitdauer der Applikation variierte und war nicht immer nachvollziehbar. 33 Hunden (84,6%) wurde laut Angaben kein Dexamethason verabreicht. Wie schon erläutert erfolgte bei zwei Hunden eine Glukokortikoid-Gabe ohne genauere Angabe des Präparats, diese Hunde wurden zur Berechnung der Prozentzahlen nicht miteinbezogen.

Keine der drei Katzen erhielt laut Angaben Dexamethason.

Andere immunsuppressive/immunmodulierende Medikationen bzw. nicht spezifizierte Glukokortikoide erhielten 13 Hunde (31,0%). Die Zeitdauer der Applikation betrug immer mehr als drei Wochen, in zwei Fällen war keine Zeitdauer angegeben. Angewendet wurden folgende Wirkstoffe: Flupredniden (N=1), Methylprednisolon (N=1), Azathioprin (N=1), Ciclosporin (N=6), Fludrocortison (N=2), Triamcinolon (N=2), Oclacitinib (N=2). 29 Hunde (69,0%) erhielten keine der angeführten Wirkstoffe.

Zwei Katzen (67,0%) wurden andere immunsuppressive/immunmodulierende Medikamente verabreicht, es handelte sich dabei einmal um Hydrocortisonaceponat (Zeitdauer der Applikation weniger als drei Wochen) und einmal um Methylprednisolon (Zeitdauer der Applikation mehr als drei Wochen). Einer Katze (33,0%) wurde keiner der angeführten Wirkstoffe verabreicht.

Zusätzlich zu den mit Calcinosis cutis assoziierten Läsionen wiesen 17 Hunde (40,0%) die für ein Cushing-Syndrom typischen Symptome auf. Bei 25 Hunden (60,0%) waren hingegen keine

mit Cushing-assoziierte klinische Symptome vermerkt. Eine Pyodermie wurde bei 22 Hunden (52,0%) zusätzlich zu den primären Hautveränderungen festgestellt. 20 Hunde (48,0%) wiesen keine sekundären Hautveränderungen auf.

Keine der untersuchten Katzen zeigte zum Zeitpunkt der Diagnose mit Cushing-assoziierte Symptome oder Pyodermie.

Abbildung 4. Lokalisation von CC-assoziierten Läsionen bei der Hundepopulation

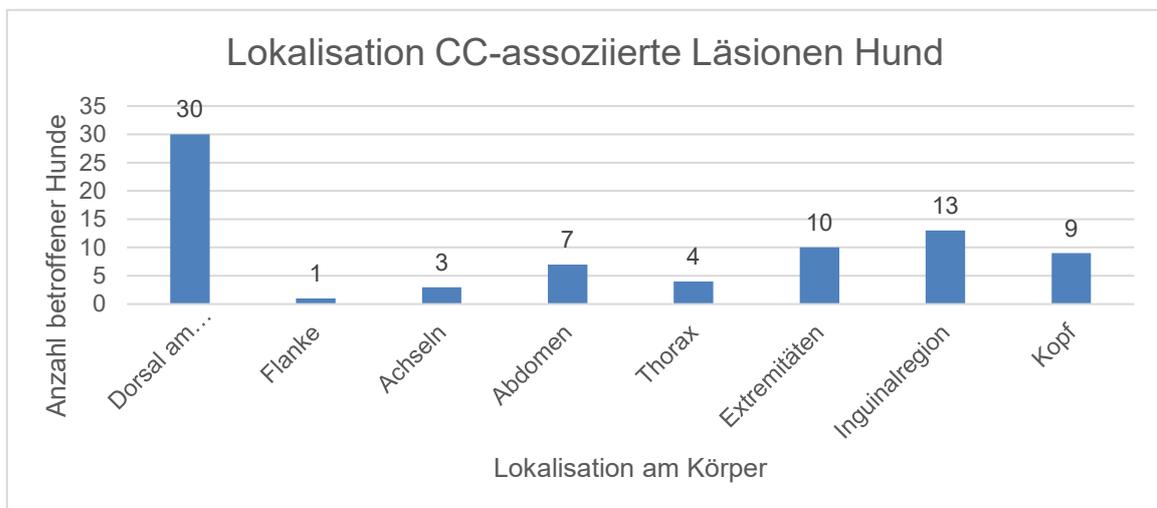


Abbildung 3. Graphische Darstellung der Lokalisation von CC-assoziierten Läsionen am Hundemodell

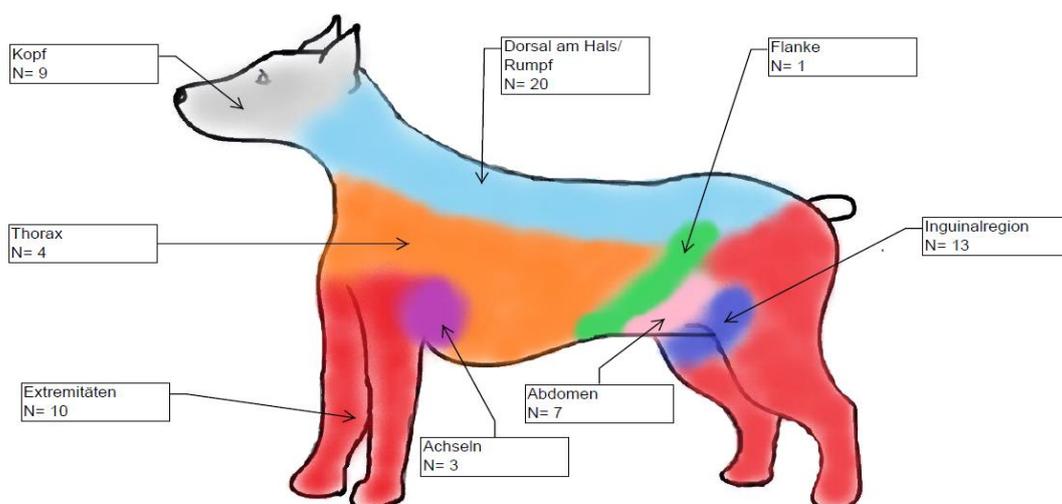


Abb. Copyright Iris Färber

Abbildung 5. Lokalisation von CC-assozierten Läsionen bei der Katzenpopulation

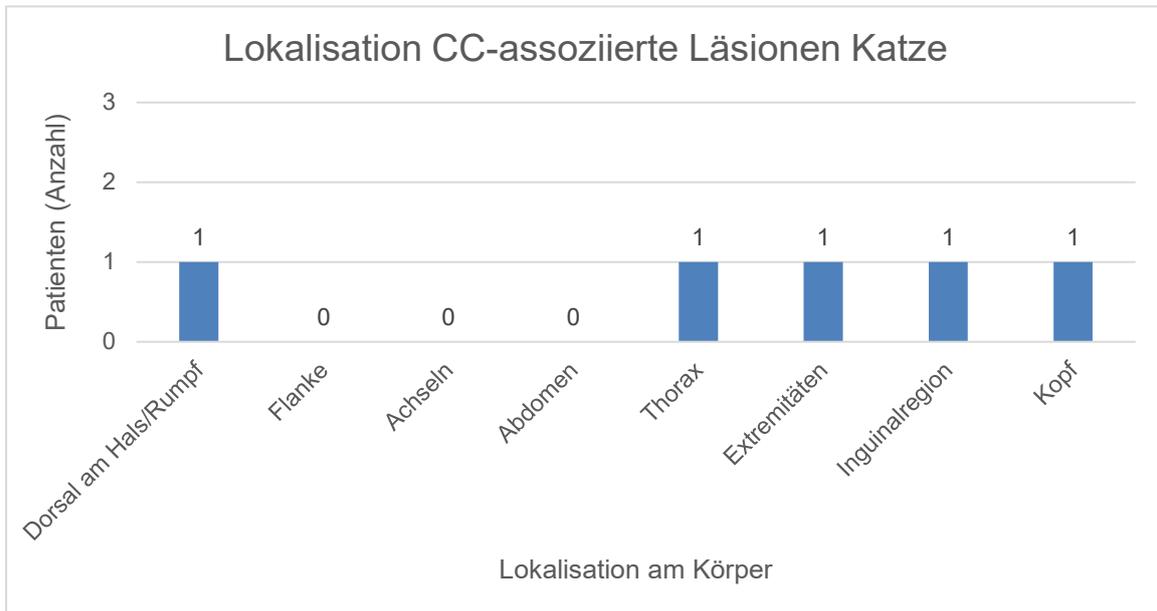


Tabelle 5. Blutergebnisse der Hundepopulation

Hunde	Anzahl der ausgewerteten Blutergebnisse N	Im Referenzbereich N (%)	Oberhalb des Referenzbereichs N (%)	Unterhalb des Referenzbereichs N (%)
Gesamt-Calcium	20	16 (80,0%)	1 (5,0%)	3 (15,0%)
Phosphor	16	9 (56,3%)	7 (43,8%)	0 (0,0%)
Calcium-Phosphat-Verhältnis	16	15 (93,8%)	1 (6,3%)	k.A.
Kreatinin	27	22 (81,5%)	2 (7,4%)	3 (11,1%)
ALT	27	9 (33,3%)	18 (66,7%)	k.A.
AP	25	2 (8,0%)	23 (92,0%)	k.A.

k.A. = keine Angabe

Drei Hunde (25,0%) mit endogenem Hyperadrenokortizismus wiesen gleichzeitig auch eine Hyperphosphatämie auf.

Das Calcium-Phosphat-Verhältnis wurde bei allen Hunden, bei denen sowohl Gesamt-Ca- als auch Phosphor-Werte vorhanden waren berechnet. Bei einem Hund betrug das Calcium-

Phosphat-Verhältnis 6,1 mmol/L und lag damit über dem Referenzwert von 5,7 mmol/L. Die Kreatinin-Konzentration lag bei diesem Hund mit 256,37 $\mu\text{mol/L}$ ebenfalls über dem Referenzwert, beide Werte können, wie in der Literaturübersicht ausgeführt, hinweisend für eine metastatische Calcinosis cutis sein. Allerdings wurde diesem Hund auch dauerhaft Prednisolon verabreicht, worauf das Entstehen der mit Calcinosis cutis assoziierten Läsionen zurückgeführt wurde. Bei allen anderen Hunden lag das Produkt aus Calcium und Phosphor in der Norm.

Tabelle 6. Blutergebnisse der Katzenpopulation

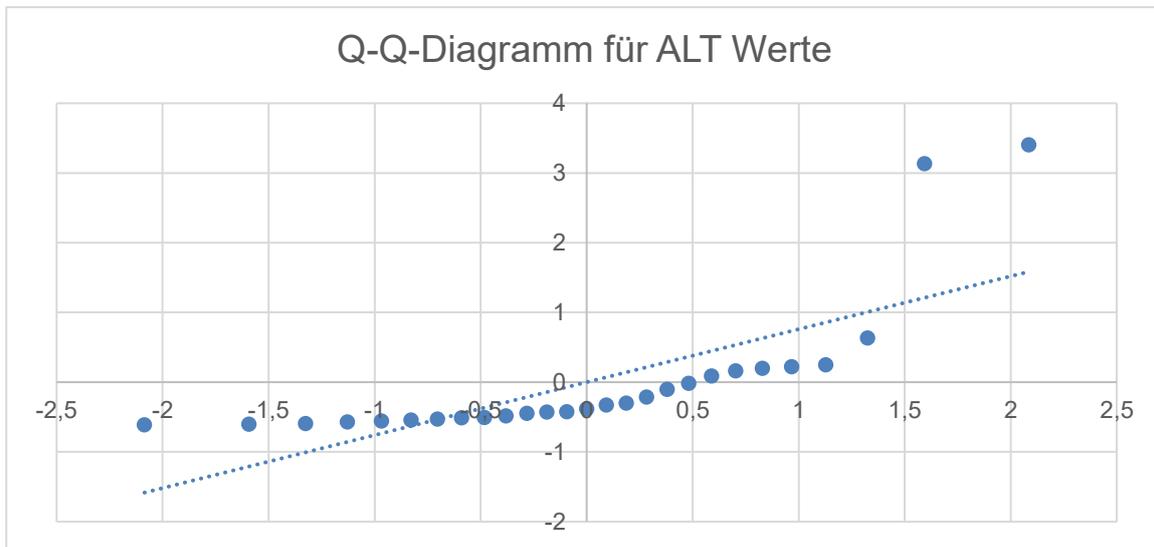
Katzen	Anzahl der ausgewerteten Blutergebnisse N	Im Referenzbereich N (%)	Oberhalb des Referenzbereichs N (%)	Unterhalb des Referenzbereichs N (%)
Gesamt-Calcium	2	2 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Phosphor	2	0 (0,0%)	2 (100,0%)	0 (0,0%)
Kreatinin	3	3 (100,0%)	0 (0,0%)	k.A.
ALT	3	2 (66,7%)	1 (33,3%)	k.A.
AP	2	0 (0,0%)	2 (100,0%)	k.A.
T4	2	0 (0,0%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)

k.a. = keine Angabe

Für ALT, AP, und Kreatinin (bei der Katze) war keine untere Grenze des Referenzbereichs festgelegt.

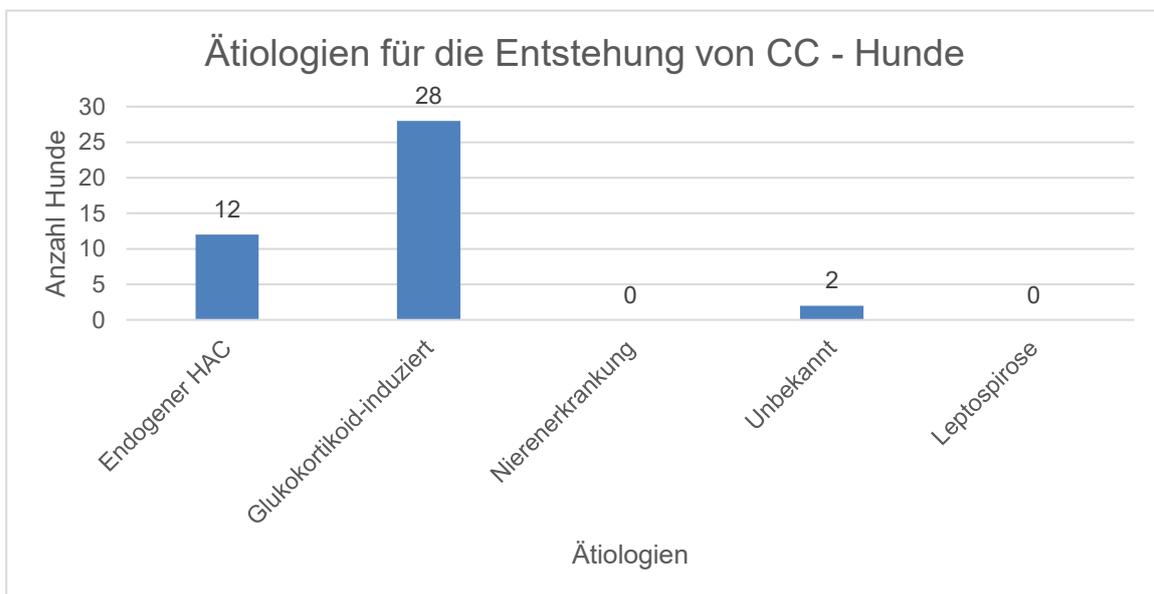
Anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurden bei jedem Blutparameter sowie bei Alter und Gewicht die Ergebnisse der Hundepopulation auf Normalverteilung geprüft. Es lag bei allen Parametern Normalverteilung vor außer bei den Blutergebnissen für ALT. Hier überschreitet die maximale Abweichung mit 0,27095343 den kritischen Wert 0,2544, somit liegt keine Normalverteilung vor.

Abbildung 6. Q-Q-Plot für die Blutergebnisse für ALT in der Hundepopulation



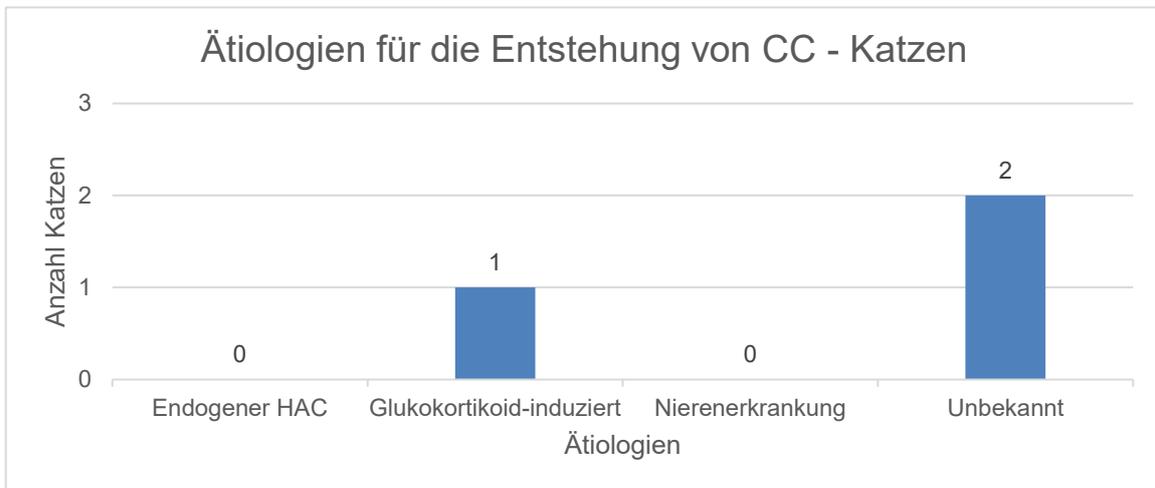
ALT = Alanin Aminotransferase

Abbildung 7. Ursachen für die Entstehung von Calcinosis cutis (CC) in der Hundepopulation nach Anzahl



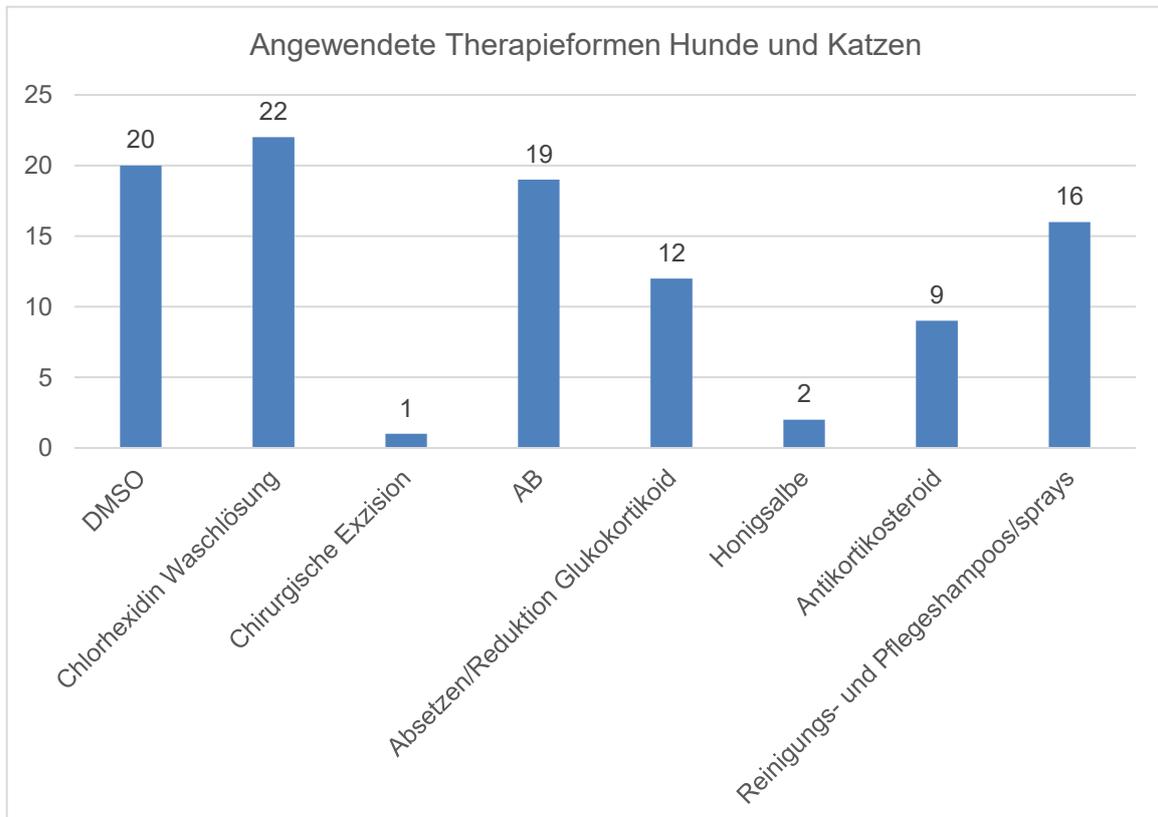
HAC = Hyperadrenokortizismus

Abbildung 8. Ursachen für die Entstehung von Calcinosis cutis (CC) in der Katzenpopulation nach Anzahl



HAC = Hyperadrenokortizismus

Abbildung 9. Angewendete Therapien zur Behandlung von Calcinosis cutis in der Hunde- und Katzenpopulation



DMSO = Dimethylsulfoxid

AB = Antibiotikum

Keine Therapie erhielten sechs Hunde (14,6%) und eine Katze (33,3%). Das heißt 38 Tiere (84,4%) erhielten eine Therapie für Calcinosis cutis.

5. Diskussion

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, relevante Parameter von Patienten mit Calcinosis cutis, die in einem festgelegten Zeitraum an der Veterinärmedizinischen Universität Wien vorgestellt wurden, zu erheben und statistisch zu untersuchen. Die Ergebnisse sollten dann auch mit ähnlichen Studien verglichen werden. Dazu diente vor allem eine Studie von Doerr et al. (2013), die an der University of California durchgeführt wurde und eine ähnliche Anzahl von Hunden mit Calcinosis cutis untersuchte. Größtenteils glichen sich die erhobenen Daten mit denen der Vergleichsstudie. Unterschiede lagen vor allem in den Ergebnissen der prädisponierten Rassen und der Lokalisationen der Läsionen.

Da die Anzahl der an Calcinosis cutis erkrankten Katzen in dem untersuchten Zeitraum zu niedrig war, um statistisch fundierte Aussagen treffen zu können, wurden die Katzen aus der statistischen Auswertung teilweise ausgenommen und auch in der Diskussion wird nicht spezifisch auf sie eingegangen. Die geringe Anzahl der an Calcinosis cutis erkrankten Katzen deckt sich mit Angaben der Literatur, die Calcinosis cutis größtenteils als eine Erkrankung des Hundes beschreibt (Miller und Muller 2013).

Der Mittelwert sowie der Median des Alters bei Stellung der Diagnose von Calcinosis cutis betrug bei den Hunden der Veterinärmedizinischen Universität Wien 8,0 Jahre. In der Studie von Doerr et al. (2013) betrug das mediane Alter 7,6 Jahre. Wie auch in der amerikanischen Studie war das durchschnittliche Alter bei Hunden mit endogenem Hyperadrenokortizismus höher (Mittelwert 9,3 Jahre; Median 9) als bei Hunden mit iatrogenem Hyperglukokortizismus (Mittelwert 7,6 Jahre; Median 7). Prinzipiell kann davon ausgegangen werden, dass bei Hunden, die aufgrund von endogenem Hyperadrenokortizismus an Calcinosis cutis erkranken, die Alters- und Rasseprädispositionen für endogenen Hyperadrenokortizismus zutreffen (Gross et al. 2008).

Die am häufigsten vorkommende Geschlechtergruppe unter den ausgewerteten Hunden mit einer Anzahl von 16 (38,1%) aus 42 waren intakte Rüden. Es wurde keine signifikante Korrelation festgestellt und das Geschlechterverhältnis war mit 52,4% männlichen und 47,6% weiblichen Hunden nahezu ausgewogen. In der Studie von Doerr et al. (2013) wurde eine Überrepräsentation von Rüden beschrieben, hier betrug deren Anzahl 56,4%. In der Literatur wurde ansonsten von keiner Geschlechterprädisposition berichtet (Gross et al. 2008).

Bei den untersuchten Hunden der Veterinärmedizinischen Universität Wien lag der Mittelwert des Gewichts bei 25,64 kg. Es lag eine Normalverteilung vor. Der am häufigsten angegebene Body Condition Score war 3 mit 51,4%. Eine große Anzahl der Hunde war also normalgewichtig und mittelgroß. Auch hier ähneln sich die Ergebnisse mit denen der Studie von Doerr et al. (2013), in deren Hundepopulation das mittlere Körpergewicht 26,7 kg betrug.

Mischlinge waren mit 21,4% die am häufigsten vorkommende „Rasse“ in der getesteten Hundepopulation. Dies deutet aber vermutlich nicht auf eine Prädisposition hin sondern liegt wahrscheinlich daran, dass Mischlinge ohnehin den größten Anteil an der Hundepopulation weltweit und auch in Österreich ausmachen (Turcsán et al. 2017). Die zwei am häufigsten vorkommenden Rassehunde in der getesteten Population waren der Rottweiler und der American Staffordshire Terrier. Für beide Rassen stellte sich nach der statistischen Analyse auch eine tatsächliche Rasseprädisposition heraus. Die höchste Wahrscheinlichkeit (Odds Ratio 7,3), verglichen mit anderen Rassen, an Calcinosis cutis zu erkranken, hat aber laut dieser Studie der Pitbull Terrier. Das Ergebnis war insofern überraschend, da diese Rasse bisher noch nicht im Speziellen mit Calcinosis cutis in Verbindung gebracht wurde. In der Studie von Doerr et al. wird eine Überrepräsentation von Rottweilern und Rottweiler/Labrador Retriever Mischlingen, Staffordshire Terriern, Boxern, Boxer Mischlingen, Akitas und Pomeranians/Zwergspitzen beschrieben (Doerr et al. 2013). Die Autoren der Studie weisen in ihrem Artikel darauf hin, dass die Anzahl an Hunden (N=46) relativ gering und das Ergebnis daher weniger aussagekräftig ist. Bei zumindest zwei der erwähnten Hunderassen konnte auch in dieser Studie eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, an Calcinosis cutis zu erkranken, nachgewiesen werden. Somit steigt die Aussagekraft beider Studien was eine mögliche Rassedisposition betrifft. Den Pitbull Terrier betreffend müssten weitere Studien mit einer größeren Hundepopulation durchgeführt werden.

Die häufigste dokumentierte Vorerkrankung war mit sieben Fällen die Pyodermie/bakterielle Dermatitis. Diese Hauterkrankung wurde bisher jedoch nicht mit der Entstehung von Calcinosis cutis in Verbindung gebracht, sondern gilt vielmehr als eine sekundär auftretende Komplikation beziehungsweise als eine Begleiterscheinung (Gross et al. 2008).

22 (52,0%) der insgesamt 42 untersuchten Hunden wiesen bei Stellung der Diagnose Calcinosis cutis auch eine Pyodermie /bakterielle Dermatitis auf. Beim endogenen Hyperadrenokortizismus, der als eine der häufigsten Ursachen für das Auftreten von Calcinosis cutis gilt, ist eine weitere mögliche kutane Manifestation auch die Pyodermie (Miller und Muller 2013). In einer Studie von Zur und White (2011) wurden zehn Hunde mit Hyperadrenokortizismus

untersucht, die als einziges klinisches Symptom Hautveränderungen aufwiesen. Bei acht der zehn Hunde wurde eine Pyodermie festgestellt, die für Calcinosis cutis typischen Läsionen wurden dagegen bei keinem Hund beobachtet. Obwohl sowohl die Pyodermie als auch Calcinosis cutis typische Hautmanifestationen für endogenen Hyperadrenokortizismus sind, trat die Pyodermie zumindest in dieser Studie deutlich häufiger auf.

Im Gegensatz zu bakteriellen Infektionen der Haut wurde bei fungalen Infektionen festgestellt, dass diese für die Entstehung von metastatischer Calcinosis cutis verantwortlich sein könnten (Weingart et al. 2018). Eine solche Infektion lag jedoch bei keinem Hund in der Testpopulation vor.

Ein endogener Hyperadrenokortizismus war in vier Fällen bereits als Vorerkrankung bekannt, bei acht weiteren Fällen wurde die Diagnose simultan mit der der Calcinosis cutis gestellt. Der Hyperadrenokortizismus ist unter den in dieser Studie angeführten Vorerkrankungen die einzige tatsächlich erwiesene endogene Ursache für die Entstehung von Calcinosis cutis (Miller und Muller 2013). Andere vermehrt auftretende Vorerkrankungen wie Hornhautulcera des Auges, Epilepsie oder Hepatopathien wurden bisher nicht in Verbindung mit der Entstehung von Calcinosis cutis gebracht.

Bei der Erhebung von Therapien, die vor der Diagnose von Calcinosis cutis verabreicht wurden, war vor allem die Gabe von Glukokortikoiden relevant, da iatrogener Hyperglukokortizismus als wichtigste Ursache von Calcinosis cutis gesehen wird (Gross et al. 2008). Aus der getesteten Population erhielten 32 (76,2%) der 42 Hunde Glukokortikoide, die Darreichungsformen variierten zwischen oraler, intravenöser und topischer Applikation. Es wurde aber nicht bei all diesen 32 Hunden die Verabreichung von Glukokortikoiden als ursächlich für die Entstehung von Calcinosis cutis gesehen, sondern bei 28 (66,7%) aus 42. Dennoch war die langfristige Verabreichung von Glukokortikoiden auch in dieser Studie die häufigste Ursache für die Entstehung von Calcinosis cutis. Zum Vergleich: In der Studie von Doerr et al. (2013) wurde 34 (73,9%) aus 46 Hunden Glukokortikoide verabreicht.

Das am häufigsten verwendete Glukokortikoid an der getesteten Hundepopulation der Veterinärmedizinischen Universität war Prednisolon, die Hundepopulation an der University of California erhielt am häufigsten Prednison (Doerr et al. 2013). In beiden Studien wurden verschiedene Kombinationen aus Glukokortikoiden und teilweise auch anderen immunsuppressiven/immunmodulierenden Medikationen dokumentiert, die an der jeweiligen Hundepopulation

angewendet wurden. Im Unterschied zu Glukokortikoiden wird von anderen immunsuppressiven/immunmodulierenden Medikationen aber kein iatrogenen Hyperglukokortizismus verursacht, da diese jeweils auf anderen Wirkmechanismen basieren (Miller und Muller 2013). Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie war es schwierig den genauen Zeitraum festzustellen, in dem die Glukokortikoide verabreicht wurden. Besitzerangaben waren meist vage formuliert und die Dokumentation im Tierspitalinformationssystem oft lückenhaft. Wie auch bei der amerikanischen Studie von Doerr et al. (2013) ließ sich daher keine fundierte Aussage zur Korrelation zwischen der Zeitdauer der Verabreichung von Glukokortikoiden und dem Auftreten der Calcinosis cutis machen. Auch die minimale Dosis der Glukokortikoide und die Applikationsart, die vermehrt zum Auftreten von Calcinosis cutis führen, konnte durch diese Studie nicht determiniert werden.

Sechs (14,3%) der Hunde dieser Studie litten zusätzlich zur Calcinosis cutis an Epilepsie und erhielten als Dauermedikation Phenobarbital. Dies ist insofern relevant, da Hunde, die mit Phenobarbital behandelt werden, als Nebenwirkung die gleichen klinischen Symptome zeigen können wie bei einem endogenen Hyperadrenokortizismus oder iatrogenem Hyperglukokortizismus. Dazu gehören Polyurie, Polydipsie und Polyphagie. Es wird vermutet, dass Phenobarbital die Cortisol-Konzentration im Serum beeinflusst und daher auch mit Tests zur Diagnose von Hyperadrenokortizismus interferieren könnte. Des Weiteren kann die Verabreichung von Phenobarbital zu einer Erhöhung der AP-Aktivität führen (Feldman und Nelson 2004). Bei den sechs untersuchten Hunden wurden jedoch in jedem Fall auch Glukokortikoide verabreicht, worauf die Entstehung von Calcinosis cutis zurückgeführt wurde. Allerdings könnte hypothetisiert werden, dass eine Kombination der Therapie mit Glukokortikoiden und Phenobarbital die Wahrscheinlichkeit eines Auftretens von Calcinosis cutis erhöht. Dazu gibt es jedoch bisher noch keine Studien. In keinem der sechs Fälle wurde ein endogener Hyperadrenokortizismus diagnostiziert, die Hunde zeigten auch, bis auf einen Hund mit Polyurie und Polydipsie, keine der für ein Cushing-Syndrom typischen klinischen Symptome.

Bei 17 (40,5%) Hunden wurden ein oder mehrere für ein Cushing-Syndrom typische Symptome festgestellt, dazu zählen Polyurie/Polydipsie, Polyphagie, vergrößerter Bauchumfang, Muskelschwäche, Lethargie und Alopezie. Sechs (35,3%) dieser Hunde wiesen typische Symptome für ein Cushing-Syndrom auf, ohne dass bei ihnen tatsächlich ein endogener Hyperadrenokortizismus festgestellt wurde. Bei all jenen Hunden wurde jedoch ein iatrogenen Hyperglukokortizismus diagnostiziert. Dies bestätigt Angaben in der Literatur, die besagen,

dass beide Erkrankungen mit den gleichen Symptomen einhergehen und ohne weiterführende Diagnostik nicht unterscheidbar sind. Zur Differenzierung eignet sich am besten der ACTH-Stimulationstest (Huang et al. 1999).

Die mit Calcinosis cutis assoziierten Hautläsionen wurden bei der untersuchten Hundepopulation der Veterinärmedizinischen Universität Wien am häufigsten (N=30; 71,4%) dorsal am Hals und/oder Rumpf beobachtet. Auch bei der Studie von Doerr et al. (2013) war dieser Hautbereich am häufigsten betroffen. Interessanterweise wiesen in der Studie von Doerr et al. (2013) alle Hunde, bei denen ein endogener Hyperadrenokortizismus diagnostiziert wurde, Läsionen am Rücken auf. Diese Beobachtung wurde bei der Hundepopulation der Veterinärmedizinischen Universität Wien nicht gemacht, Hunde mit endogenem Hyperadrenokortizismus zeigten unterschiedliche Verteilungsmuster der Hautläsionen.

Die zweithäufigste Lokalisation der Hautläsionen war die Inguinalregion (N=13; 31,0%), die dritthäufigste die Extremitäten (N=10; 23,8%). In der Vergleichsstudie von Doerr et al. (2013) war der Kopf am zweithäufigsten betroffen, die Inguinalregion am dritthäufigsten.

Angaben in der Literatur zu häufig betroffenen Regionen sind insgesamt relativ ähnlich und stimmen mit dem Ergebnis der durchgeführten Studie zusammen. Manche Autoren vermuten vor allem Regionen die häufiger Flexion ausgesetzt sind, wie die Inguinalregion, der dorsale Nacken und die Achseln, als prädisponiert (Gross et al. 2008). Auffällig ist, dass bei der untersuchten Hundepopulation der Veterinärmedizinischen Universität Wien die Extremitäten selbst häufiger betroffen waren als die Achseln (N=3; 7,1%). Die Extremitäten werden eigentlich eher als eine häufige Lokalisation für Calcinosis circumscripta gesehen, da sich hier viele Knochenvorsprünge befinden, die zu Druckstellen führen können (Miller und Muller 2013). Allerdings war es aufgrund des retrospektiven Charakters prinzipiell schwierig zu beurteilen, wie präzise die dokumentierten Angaben zur Lokalisation waren.

Das Gesamt-Calcium im Serum wurde bei 20 Hunden erhoben, davon befanden sich bei 16 (80,0%) Hunden die Werte im Referenzbereich. Nur bei einem Hund (5,0%) war der Wert erhöht, bei drei (15,0%) Hunden war der Wert hingegen erniedrigt. Der Phosphorwert im Serum wurde bei 16 Hunden dokumentiert, hier waren nur neun (56,3%) Werte im Referenzbereich, die restlichen sieben (43,8%) Werte waren erhöht.

Hyperphosphatämie kann viele Ursachen haben, häufig kommt sie bei jungen, wachsenden Tieren vor oder durch massive Zelllyse, Vitamin D-Intoxikation, chronisches Nierenversagen, Hypoparathyroidismus, Hyperadrenokortizismus, Hyperthyreose oder Akromegalie (Couto

und Nelson 2014). Die Hyperphosphatämie führt nach dem Massenwirkungsgesetz und weil die renale Calcitriol-Synthese reduziert wird zu einer Erniedrigung der Calcium-Konzentration im Serum. Bei akuter Hyperphosphatämie können Tetanie und Gewebsmineralisationen auftreten (Rosol und Capen 1996).

In einer Studie von Ramsey et al. (2005) wurde eine signifikante Korrelation zwischen Hyperphosphatämie und endogenem Hyperadrenokortizismus bei Hunden festgestellt. Im Gegensatz zum Hund kommt es beim humanen endogenen Hyperadrenokortizismus dagegen zu einer reduzierten Phosphat-Reabsorption und zu einer erniedrigten Phosphat-Konzentration im Serum (Ramsey et al. 2005). Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass Hyperadrenokortizismus beim Menschen nicht zur Entwicklung von Calcinosis cutis führt, beim Hund jedoch schon.

Durch die Beobachtung von Ramsey et al. (2005), dass bei Hunden mit Hyperadrenokortizismus die Phosphat-Konzentrationen im Serum signifikant höher sind als bei anderen Hunden, kann schlussfolgernd die Definition von dystropher Calcinosis cutis in Frage gestellt werden. Denn wie in der Literaturübersicht ausgeführt, wird als eine Hauptursache für die dystrophe Form von Calcinosis cutis der Hyperadrenokortizismus gesehen, und dies vor allem durch den direkten Einfluss von Cortisol auf das Gewebe erklärt. Die Calcium- und Phosphatkonzentrationen sind aber laut Definition im Normbereich. Sowohl in der Studie von Ramsey et al. (2005) als auch in dieser retrospektiven Studie konnte aber gezeigt werden, dass dies nicht zutrifft. Somit ist die Überlegung naheliegend, dass die bisherige Klassifizierung von Calcinosis cutis nur teilweise sinnvoll ist.

Bei einem der Hunde war das Calcium/Phosphor-Löslichkeitsprodukt (6,1; berechnet mit mmol/L) erhöht. Zusätzlich war der Kreatinin-Wert im Blut bei diesem Hund mit 256,37 µmol/L erhöht, was auf ein Nierenproblem hinweisen kann. Dennoch wurde bei dem Hund keine Niereninsuffizienz diagnostiziert, er wurde aufgrund einer Erkrankung an Morbus Addison mit Glukokortikoiden behandelt und zeigte intermittierend Symptome eines Cushing-Syndroms. Es ist retrospektiv schwer festzustellen, welche Ursache tatsächlich die Calcinosis cutis ausgelöst hat, da prinzipiell sowohl eine Nierenerkrankung als auch ein iatrogenes Hyperglukokortizismus in Frage kommen. Bei diesem Patienten wurde aber letzteres vermutet.

Der Kreatinin-Wert wurde bei 27 Hunden bestimmt, bei 22 (81,5%) Hunden lag er im Referenzbereich, bei zwei (7,4%) Hunden war die Kreatinin-Konzentration erhöht und bei drei (11,1%) Hunden erniedrigt. Bei einer erhöhten Kreatinin-Konzentration im Blut muss zwischen einer prärenalen, renalen oder postrenalen Azotämie unterschieden werden.

Eine erniedrigte Kreatinin-Konzentration kann unter anderem bei portosystemischen Shunts oder im frühen Stadium einer Babesiose auftreten (J. P. Braun et al. 2003). Bei einem der zwei Hunden mit erhöhter Kreatinin-Konzentration im Blut war eine Glomerulopathie bereits als Vor-erkrankung bekannt, jedoch wurden zum Zeitpunkt der Diagnose der Calcinosis cutis die Calcium- und Phosphor-Konzentrationen im Blut nicht bestimmt. Der Hund erhielt eine längerfristige (> 3 Wochen) Glukokortikoid-Therapie, deshalb wurde als Ursache der Calcinosis cutis ein iatrogenes Hyperglukokortizismus vermutet.

Die Konzentration der Alanin-Aminotransferase (ALT) im Blut wurde bei 27 Hunden dokumentiert, bei neun (33,3%) Hunden war sie im Normbereich, bei 18 (66,7%) war die Konzentration erhöht. Es lag keine Normalverteilung vor, wie auch im Q-Q-Diagramm sichtbar wichen vor allem die Werte zweier Hunde deutlich von den anderen Werten ab. Bei 25 Hunden wurde auch die Konzentration der Alkalinen Phosphatase (AP) im Blut gemessen. Bei zwei (8,0%) Hunden befanden sich die Werte im Referenzbereich, bei den restlichen 23 (92,0%) Hunden waren die Werte erhöht. Dennoch waren die Werte für die AP normalverteilt. ALT und AP wurden ausgewertet, da beide Werte bei Hypercortisolismus normalerweise erhöht sind (Feldman und Nelson 2004). Nachdem Hypercortisolismus die häufigste Ursache für die Entstehung von Calcinosis cutis darstellt, war daher anzunehmen, dass ALT und AP auch in der Testpopulation vermehrt erhöht sind. Diese Annahme bestätigte sich, mögliche Gründe für die erhöhten Konzentrationen sind aber nicht nur auf Hypercortisolismus beschränkt und vielzählig. Es liegen keine Hinweise vor, dass die Werte direkt mit Calcinosis cutis assoziiert sind.

Als Ursache für die Entstehung von Calcinosis cutis wurde bei 28 (66,7%) Hunden eine iatrogen durch Glukokortikoidgabe ausgelöste Pathogenese vermutet. Als zweithäufigste Ursache wurde bei 12 (28,6%) Hunden endogener Hyperadrenokortizismus diagnostiziert. Bei zwei (4,8%) Hunden konnte keine definitive Ursache für die Entstehung von Calcinosis cutis festgestellt werden. In der Studie von Doerr et al. (2013) war ebenfalls der iatrogene Hyperglukokortizismus der häufigste Grund, es waren 25 (54,3%) Hunde davon betroffen. Als zweithäufigste Ursache wurde von Doerr et al. der endogene Hyperadrenokortizismus mit 11 (23,9%) Hunden festgestellt. Interessanterweise waren in der Studie auch sechs (13,1%) Hunde mit Niereninsuffizienz als Ursache für die Entstehung von Calcinosis cutis vertreten, in der getesteten Hundepopulation der Veterinärmedizinischen Universität hingegen wurde bei keinem einzigen Hund Niereninsuffizienz als Auslöser festgestellt. Auch vier (8,7%) Hunde ohne ein-

deutig feststellbare Ursache kamen in der Studie von Doerr et al. vor. Somit lässt sich zusammenfassen, dass sich die Ergebnisse der zwei Studien, bezogen auf die Ätiologie von Calcinosis cutis, relativ ähnlich sind und mit der Literatur übereinstimmen, die den iatrogenen Hyperglukokortizismus als die häufigste Ursache von Calcinosis cutis nennt (Gross et al. 2008, Miller und Muller 2013). Die metastatische Form der Calcinosis cutis wird beim Hund als sehr selten bezeichnet (Muller et al. 2011). Dies wurde zumindest an der untersuchten Hundepopulation der Veterinärmedizinischen Universität Wien deutlich gemacht, bei der kein einziger Fall mit dieser Form bestätigt werden konnte.

Bei der Evaluierung der Therapieformen wurden Hunde und Katzen zusammen erhoben, da die Therapien prinzipiell nicht tierartspezifisch sind. Es war nicht bei allen Patienten dokumentiert, inwiefern mit der verschriebenen Therapie ein Erfolg erzielt wurde, deshalb lässt sich über die Effizienz der jeweiligen Therapieformen anhand dieser Studie keine fundierte Aussage treffen.

Von den 38 (84,4%) Tieren, die aufgrund der Calcinosis cutis therapiert wurden, wurden 22 (57,9%) mit einer Chlorhexidin Waschlösung topisch behandelt, somit war dies die am häufigsten angewendete Therapieform. Chlorhexidin als Wirkstoff ist antimikrobiell, zusätzlich sollen durch die physische Einwirkung des Waschens Bakterien, Toxine und Entzündungsmediatoren sowie Debris und Krusten der Hautoberfläche entfernt werden (Kloos et al. 2013). Auch in anderen Studien wird die Anwendung von antimikrobiellen Waschlösungen beschrieben, es kamen jedoch auch andere Wirkstoffe zur Verwendung, unter anderem Benzoylperoxid (Hsu et al. 2012).

Am zweithäufigsten wurde DMSO (Dimethylsulfoxid) zur Therapie von Calcinosis cutis angewendet, 20 (52,6%) Tiere wurden topisch damit behandelt. Es wurden unterschiedliche Konzentrationen und Frequenzen der Applikation verwendet, oft war das genaue Behandlungsregime nicht aus der Krankengeschichte ersichtlich. In einem Fallbericht von Tolon et al. (2018) wurde ein sehr guter Behandlungserfolg bei einem Hund mit vermutetem iatrogenen Hyperglukokortizismus und Calcinosis cutis erzielt, indem jeden zweiten Tag eine 90% DMSO-Lösung topisch verwendet wurde. Die Hautläsionen waren mit dieser alleinigen Therapie nach zwei Monaten abgeheilt. Zu hinterfragen bleibt, inwiefern in diesem Fall das Absetzen der Glukokortikoide maßgeblich zu dem Behandlungserfolg beigetragen hat. Die Applikation von DMSO-Gel wird aber auch in der Literatur empfohlen um die Abheilung der Hautläsionen zu beschleunigen (Miller und Muller 2013).

Bei 19 (50,0%) Tieren wurden Antibiotika angewendet, auch hier wurden verschiedene Wirkstoffe verwendet und die Applikationsdauer war oft nicht aus der Dokumentation ersichtlich. Bei 12 (63,2%) der 19 Tieren wurde als Wirkstoff Cephalexin verwendet, dieser Wirkstoff hat sich zur Behandlung einer Pyodermie gut bewährt (Miller und Muller 2013). Eine antibiotische Therapie zur Behandlung einer sekundär zu Calcinosis cutis auftretenden Pyodermie wird vielfach beschrieben (Frazier et al. 1998, Hsu et al. 2012).

Andere angewendete topische Behandlungsformen wie Reinigungs- und Pflegeshampoos/sprays (N= 16; 42,1%) oder Honigsalbe (N= 2; 5,3%) wurden immer nur in Kombination mit anderen Therapieformen verwendet. Honig hat unter anderem eine bakterizide Wirkung und wird vor allem für die Wundversorgung eingesetzt (Miller und Muller 2013). Die Reinigungs- und Pflegeprodukte haben denselben physischen Effekt wie die Chlorhexidin-Lösung, jedoch ohne die antimikrobielle Wirkung.

Bei 12 (31,6%) Tieren wurde ein Absetzen oder eine Reduktion der Therapie mit Glukokortikoiden angeordnet, um die Calcinosis cutis zu behandeln. Im Hinblick darauf, dass bei insgesamt 29 Tieren die Calcinosis cutis Glukokortikoid-induziert war, erscheint dies als eine relativ geringe Anzahl. In mehreren Fallberichten wurde das Absetzen der Glukokortikoid-Therapie als erste Maßnahme vorgenommen (Frazier et al. 1998, Hsu et al. 2012, Tolon et al. 2018). In der Literatur wird eine Regression der Hautläsionen nach Korrektur des Hyperglukokortizismus innerhalb von zwei bis 12 Monaten beschrieben (Miller und Muller 2013).

Um den endogenen Hyperadrenokortizismus und somit sekundär die Calcinosis cutis zu behandeln, wurde neun (23,7%) Tieren entweder der Wirkstoff Mitotan oder Trilostan als Therapie verschrieben. Mitotan ist ein adrenokortikolytischer Wirkstoff, der eine adrenokortikale Nekrose und Atrophie hervorruft, außerdem wird die Kortisolsynthese inhibiert und die extra-adrenale Clearance von Glukokortikoiden angeregt. Trilostan dagegen ist ein synthetisches Steroidanalogon, das kompetitiv das 3- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Enzymsystem hemmt und somit die Synthese von adrenokortikalen Hormonen verhindert (Sanders et al. 2018).

6. Zusammenfassung

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, einen Überblick über die Eigenschaften der Krankheit Calcinosis cutis (CC) anhand der Patientenpopulation der Veterinärmedizinischen Universität Wien zu schaffen.

Die Ergebnisse sollten mit ähnlichen internationalen Studien verglichen werden. Aus dem Tierhospitalinformationssystem (TIS) der Universität wurden alle Patienten, die im Zeitraum vom 1.4.2001 bis 30.4. 2019 mit CC diagnostiziert wurden, identifiziert. In die Studie eingeschlossen wurden 42 Hunde und drei Katzen, da diese die vorher definierten Bedingungen erfüllten. Es wurde in dieser Studie keine Alters- oder Geschlechtsprädisposition für das Auftreten von CC festgestellt, jedoch eine Rasseprädisposition. Eine signifikante Korrelation zwischen drei der in der Studie vertretenen Rassen und dem Auftreten von Calcinosis cutis wurde beobachtet. Der Pitbull Terrier hatte mit einem Odds Ratio (OR) von 7,3 die höchste Wahrscheinlichkeit, an CC zu erkranken. Beim Rottweiler ergab sich ein OR von 5,8, beim American Staffordshire Terrier ein OR von 5,6. Am häufigsten war die Entstehung von CC in der Testpopulation iatrogen verursacht durch Glukokortikoidgabe. Die Läsionen traten bei den Hunden vermehrt dorsal am Hals und/oder Rumpf im Vergleich zu den anderen Lokalisationen auf, andere häufig vorkommende Lokalisationen waren die Inguinalregion und die Extremitäten. Zusätzlich wies über die Hälfte der Hunde zum Zeitpunkt der Diagnose eine Pyodermie auf. Eine Hyperphosphatämie wurde bei sieben (43,8%) aus 16 Hunden festgestellt, bei denen die Phosphatkonzentration im Serum bestimmt wurde. Als Therapie für die mit CC assoziierten Läsionen wurde meist eine topische Reinigung mit einer Chlorhexidin-Waschlösung oder einem Reinigungsshampoo, manchmal in Kombination mit der Applikation von Dimethylsulfoxid (DMSO), verwendet. Bakterielle Sekundärinfektionen wurden mit einer antibiotischen Therapie behandelt. Zusätzliche Maßnahmen richteten sich nach der Ätiologie.

Für den Pitbull Terrier war bisher noch keine Prädisposition für Calcinosis cutis bekannt, zu dieser möglichen Rasseprädisposition müssten weitere Studien erfolgen. Die Annahme, dass die mit CC assoziierten Läsionen vor allem an Stellen auftritt, die vermehrter Flexion ausgesetzt sind, konnte zumindest in dieser Studie nicht bestätigt werden. Eine hohe Anzahl von Hunden wies sowohl Hyperphosphatämie als auch Hyperadrenokortizismus (HAC) oder iatrogenen Hyperglukokortizismus auf. Auf dieser Beobachtung basierend sollte die Definition von CC verursacht durch HAC oder iatrogenen Hyperglukokortizismus als rein dystrophe Form

hinterfragt werden. Neue Therapieansätze für die Resolution von CC existieren, ihre Wirksamkeit muss aber durch weitere randomisierte Studien noch getestet werden.

7. Summary

Introduction: The Objective of this study was to create an overview of the characteristics associated with the occurrence of calcinosis cutis (CC) in patients of the Veterinary University of Vienna.

Materials and Methods: Data was generated by using the “Tierspitalinformationssystem” (engl. Veterinary hospital information system, TIS) and applying filters to find the patients diagnosed with CC in the time between 1.4.2001 and 30.4.2019. Included in the study were 42 dogs and three cats that met the defined criteria.

Results: No age or sex predisposition for the development of CC could be determined, however a breed predisposition was shown. There was a significant correlation between three of the breeds represented in this study and the development of CC. The Pitbull Terrier had the highest probability with an Odds Ratio (OR) of 7.3. For the Rottweiler and the American Staffordshire Terrier the OR was 5.8 and 5.6 respectively. The most common cause of CC in the analyzed population was iatrogenic hyperglucocorticism. The most prevalent site for the lesions associated with CC was the dorsal neck and/or torso, other common sites were the inguinal region and the extremities. In addition, more than half of the dogs suffered from pyoderma at the time of diagnosis. Hyperphosphatemia was present in seven (43,8%) out of 16 dogs for which the phosphate concentration in the serum was analyzed. Popular treatment plan choices were topical washing solutions with chlorhexidine or cleansing shampoos, sometimes combined with the application of dimethyl sulfoxide (DMSO). Secondary bacterial infections were treated with antibiotics. Additional therapeutic measures were based on the etiology.

Discussion: The Pitbull Terrier has not been known to be predisposed for developing CC previously, other studies must be carried out to confirm this breed predisposition. The hypothesis that the lesions associated with CC appear more readily at locations exposed to significant amounts of flexure, could not be confirmed by this study. Based on the high number of dogs with hyperphosphatemia and hyperadrenocorticism (HAC) or iatrogenic hyperglucocorticism, the definition of CC caused by HAC or iatrogenic hyperglucocorticism as being solely dystrophic should be questioned. There are numeral new proposed methods of treating CC but prospective randomized studies are needed to show their effectivity.

8. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1. Geschlechterverteilung der untersuchten Hunde und Katzen	29
Tabelle 2. Body Condition Score der untersuchten Hunde und Katzen	29
Tabelle 3. Vorkommende Hunderassen in der Testpopulation	30
Tabelle 4. Ergebnis der statistischen Analyse zu den vorkommenden Hunderassen	30
Tabelle 5. Blutergebnisse der Hundepopulation	34
Tabelle 6. Blutergebnisse der Katzenpopulation	35
Abbildung 1. Typisches Erscheinungsbild von Läsionen assoziiert mit Calcinosis cutis	7
Abbildung 2. Histologisches Bild einer durch Calcinosis cutis verursachten Gewebsläsion....	8
Abbildung 3. Lokalisation von CC-assozierten Läsionen bei der Hundepopulation.....	33
Abbildung 4. Graphische Darstellung der Lokalisation von CC-assozierten Läsionen am Hundemodell	33
Abbildung 5. Lokalisation von CC-assozierten Läsionen bei der Katzenpopulation	34
Abbildung 6. Q-Q-Plot für die Blutergebnisse für ALT in der Hundepopulation.....	36
Abbildung 7. Ursachen für die Entstehung von Calcinosis cutis (CC) in der Hundepopulation nach Anzahl.....	36
Abbildung 8. Ursachen für die Entstehung von Calcinosis cutis (CC) in der Katzenpopulation nach Anzahl.....	37
Abbildung 9. Angewendete Therapien zur Behandlung von Calcinosis cutis in der Hunde- und Katzenpopulation	37

9. Literaturverzeichnis

- Adams HR, Hrsg. 2001. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. Eighth edition. Ames, Iowa: Iowa State Press, 1041-1063.
- Ahn SK, Kim KT, Lee SH, Hwang SM, Choi EH, Choi S. 1997. The Efficacy of Treatment with Triamcinolone Acetonide in Calcinosis Cutis Following Extravasation of Calcium Gluconate: A Preliminary Study. *Pediatric Dermatology*, 14: 103–109.
- Anderson WI, Scott DW. 1987. Calcinosis circumscripta in a domestic short-haired cat. *The Cornell Veterinarian*, 77: 348–350.
- Barber PJ, Elliott J. 1996. Study of calcium homeostasis in feline hyperthyroidism. *Journal of Small Animal Practice*, 37: 575–582.
- Bertazzolo W, Toscani L, Calcaterra S, Crippa L, Caniatti M, Bonfanti U. 2003. Clinico-pathological findings in five cats with paw calcification. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 5: 11–17.
- Brayton CF. 1986. Dimethyl sulfoxide (DMSO): a review. *The Cornell Veterinarian*, 76: 61–90.
- Braun JP, Lefebvre HP, Watson ADJ. 2003. Creatinine in the Dog: A Review. *Veterinary Clinical Pathology*, 32: 162–179.
- Couto CG, Nelson RW, Hrsg. 2014. *Small Animal Internal Medicine*. Fifth edition. St. Louis, Mo: Elsevier, 891.
- Davidson EB, Schulz KS, Wisner ER, Schwartz JA. 1998. Calcinosis circumscripta of the thoracic wall in a German shepherd dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 34: 153–156.
- Declercq J, Bhatti S. 2005. Calcinosis involving multiple paws in a cat with chronic renal failure and in a cat with hyperthyroidism. *Veterinary Dermatology*, 16: 74–78.
- Doerr KA, Outerbridge CA, White SD, Kass PH, Shiraki R, Lam AT, Affolter VK. 2013. Calcinosis cutis in dogs: histopathological and clinical analysis of 46 cases. *Veterinary Dermatology*, 24: 355-61.
- Feldman EC, Nelson RW. 2004. *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. Third edition. St. Louis, Mo: Saunders, 343-353.
- Findling JW, Adams ND, Lemann J, Gray RW, Thomas CJ, Tyrrell JB. 1982. Vitamin D metabolites and parathyroid hormone in Cushing's syndrome: relationship to calcium and phosphorus homeostasis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 54: 1039–1044.
- Flo GL, Tvedten H. 1975. Cervical calcinosis circumscripta in three related Great Dane dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 11: 507–510.
- Frazier KS, Hullinger GA, Liggett AD, Hines ME. 1998. Multiple cutaneous metaplastic ossification associated with iatrogenic hyperglucocorticoidism. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 10: 303–307.
- Ginel P, Pérez J, Rivas R, Novales M, Rodriguez JL, Mozos E. 1992. Calcinosis circumscripta associated with Medroxyprogesterone in two Poodle bitches. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 28: 391–394.

- Ginel PJ, López R, Rivas R, Pérez J, Mozos E. 1995. A further case of medroxyprogesterone acetate associated with calcinosis circumscripta in the dog. *Veterinary Record*, 136: 44–45.
- Goldminz D. 1988. Calcinosis Cutis Following Extravasation of Calcium Chloride. *Archives of Dermatology*, 124: 922.
- Gough A. 2007. *Differential Diagnosis in Small Animal Medicine*. Oxford, Ames, Iowa: Blackwell Pub, 257.
- Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, Affolter VK. 2008. *Skin Diseases of the Dog and Cat. Clinical and Histopathologic Diagnosis*. Second edition. Hoboken: John Wiley & Sons Ltd, 373-380.
- Hsu K, Snead E, Davies J, Carr A. 2012. Iatrogenic hyperadrenocorticism, calcinosis cutis, and myocardial infarction in a dog treated for IMT. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 48: 209–215.
- Huang HP, Yang HL, Liang SL, Lien YH, Chen KY. 1999. Iatrogenic hyperadrenocorticism in 28 dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 35: 200–207.
- Jackson HA, Barber PJ. 1998. Resolution of metastatic calcification in the paws of a cat with successful dietary management of renal hyperparathyroidism. *Journal of Small Animal Practice*, 39: 495–497.
- Jang HJ, Kang MH, Sur JH, Park HM. 2013. Minocycline as a treatment of dog with calcinosis cutis. *Korean Journal of Veterinary Research*, 53: 253–256.
- Joffe DJ. 1996. Calcinosis circumscripta in the footpad of a dog. *The Canadian Veterinary Journal*, 37: 161–162.
- Kloos I, Straubinger RK, Werckenthin C, Mueller RS. 2013. Residual antibacterial activity of dog hairs after therapy with antimicrobial shampoos. *Veterinary Dermatology*, 24: 250.
- Lewis DG, Kelly DF. 1990. Calcinosis circumscripta in dogs as a cause of spinal ataxia. *Journal of Small Animal Practice*, 31: 35–37.
- Marcos R, Santos M, Oliveira J, Vieira MJ, Vieira AL, Rocha E. 2006. Cytochemical detection of calcium in a case of calcinosis circumscripta in a dog. *Veterinary Clinical Pathology*, 35: 239–242.
- McEwan JD, Thomson C, Sullivan M, Callanan S, Park M. 1992. Thoracic spinal calcinosis circumscripta causing cord compression in two German shepherd dog littermates. *Veterinary Record*, 130: 575–578.
- Michel E, Kook PH, Voss K, Boretti F, Reichler IM. 2011. Generalisierte metastatische intestinale und kutane Kalzinosis bei einem Hovawart-Welpen mit Leptospirose. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 153: 27–31.
- Miller WH, Muller GH. 2013. *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*. Seventh edition. St. Louis, Mo: Elsevier/Saunders, 127, 141-152, 188-191, 514-526, 680-681, 831-832.
- Mouzakitis E, Papazoglou LG, Loukopoulos PG, Basdani E, Papadimitriou S. 2015. Carbon Dioxide Laser Excision of Lingual Calcinosis Circumscripta in a Dog. *Journal of Veterinary Dentistry*, 32: 177–179.
- Muller A, Degorce-Rubiales F, Guaguère E. 2011. Metastatic calcinosis (including calcinosis cutis) in a young dog with multiple urinary tract abnormalities. *Veterinary Dermatology*, 22: 279–283.

- Mulligan RM. 1947. Metastatic Calcification. *Archives of Pathology*, 43: 177–230.
- Munday JS, Bergen DJ, Roe WD. 2005. Generalized calcinosis cutis associated with probable leptospirosis in a dog. *Veterinary Dermatology*, 16: 401–406.
- O'Brien CR, Wilkie JS. 2001. Calcinosis circumscripta following an injection of proligestone in a Burmese cat. *Australian Veterinary Journal*, 79: 187–189.
- Ramsey IK, Tebb A, Harris E, Evans H, Herrtage ME. 2005. Hyperparathyroidism in dogs with hyperadrenocorticism. *Journal of Small Animal Practice*, 46: 531–536.
- Reiter N, El-Shabrawi L, Leinweber B, Berghold A, Aberer E. 2011. Calcinosis cutis: part I. Diagnostic pathway. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 65: 1-12.
- Reiter N, El-Shabrawi L, Leinweber B, Berghold A, Aberer E. 2011. Calcinosis cutis: part II. Treatment options. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 65: 15-22.
- Rosol TJ, Capen CC. 1996. Pathophysiology of Calcium, Phosphorus, and Magnesium Metabolism in Animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 26: 1155–1184.
- Ruopp JL. 2001. Primary hypoparathyroidism in a cat complicated by suspect iatrogenic calcinosis cutis. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 37: 370–373.
- Sanders K, Kooistra HS, Galac S. 2018. Treating canine Cushing's syndrome: Current options and future prospects. *Veterinary Journal*, 241: 42–51.
- Schaer M, Ginn PE, Fox LE, Leon J, Ramirez FM. 2001. Severe calcinosis cutis associated with treatment of hypoparathyroidism in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 37: 364–369.
- Schoenfeld RJ, Grekin JN, Mehregan A. 1965. Calcium deposition in the skin; A report of four cases following electroencephalography. *Neurology*, 15: 477–480.
- Scott DW BR. 1988. Idiopathic calcinosis circumscripta in the dog: a retrospective analysis of 130 cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 24: 651–658.
- Seawright AA, Grono LR. 1961. Calcinosis Circumscripta In Dogs. *Australian Veterinary Journal*, 37: 421–425.
- Spotswood TC. 2003. Tumoral calcinosis in a dog with chronic renal failure. *Journal of the South African Veterinary Association*, 74: 29–32.
- Tafti AK, Hanna P, Bourque AC. 2005. Calcinosis circumscripta in the dog: a retrospective pathological study. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 52: 13–17.
- Tan RM, Stern AW, White AG, Campbell KL, Novak K. 2013. Pathology in Practice. Calcinosis cutis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243: 347–349.
- Tolon JMC, Jimenez JJE, Irizar IG, Trasobares PC. 2018. Resolution of iatrogenic calcinosis cutis in a dog through topical application of DMSO. *Veterinary Record Case Reports*, 6: e000619
- Touart DM, Sau P. 1998. Cutaneous deposition diseases. Part II. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 39: 527-546.
- Turcsán B, Miklósi Á, Kubinyi E. 2017. Owner perceived differences between mixed-breed and purebred dogs. *PloS One*, 12: e0172720.
- Volk AV, Volk HA, Rest JR, Loderstedt S, Bond R. 2012. Calcinosis cutis at cytarabine injection site in three dogs receiving prednisolone. *Veterinary Record*, 171: 327.

- Walsh JS, Fairley JA. 1995. Calcifying disorders of the skin. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 33: 693–706.
- Weingart C, Raila J, Lübke-Becker A, Kershaw O, Brunnberg M, Kohn B. 2018. Calcitriolbedingte Hyperkalzämie bei einem Jagdhund mit disseminierter *Paecilomyces variotii*-Infektion. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 160: 313–319.
- Zotti A, Banzato T, Mandara MT, Bernava A, Bernardini M. 2014. What is your diagnosis? Calcinosis circumscripta. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 244: 283–285.
- Zur G, White SD. 2011. Hyperadrenocorticism in 10 dogs with skin lesions as the only presenting clinical signs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 47: 419–427.