

Die CPPD – Pseudogicht

Das Chamäleon unter den entzündlichen rheumatischen Erkrankungen

Arztkonsultationen wegen Gelenkschmerzen kommen häufig vor. Bereits aufgrund der Patientenbefragung und der klinischen Untersuchung kann die initial breite Differentialdiagnose eingengt werden. Die Beurteilung der Gefährlichkeit abnormer Befunde entscheidet über die Dringlichkeit weiterer Abklärungen und Behandlungen. Somit sollte ein entzündetes, geschwollenes und gerötetes Gelenk wenn immer möglich einer diagnostischen Punktion zugeführt werden, sodass die gewonnene Flüssigkeit untersucht werden kann. Primär gilt es, die weit- aus am gefährlichsten und potenziell rasch gelenkzerstörenden septischen Gelenkentzündungen (bakterielle Arthritiden) zu erkennen und entsprechend schnell adäquat zu behandeln.

Desweiteren erlaubt die labormässige Aufarbeitung des Gelenkpunktes eine relativ sichere Aussage und Diagnose bezüglich einer Kristallarthritis. Dies gilt insbesondere für die Pseudogicht (CPPD). Die Gicht (Uratarthritis) ist weithin bekannt. Erscheinungsbild und Krankheitsmerkmale sind den meisten Ärzten geläufig, zudem gelingt eine Diagnosestellung aus dem Arthrozentese-Asservat häufig sehr leicht unter Nachweis der meist in Haufen unter dem Mikroskop zu identifizierenden nadelförmigen Kristalle. Die Pseudogicht hingegen wird oft verkannt, sei es wegen dem uneinheitlichen, breiten Spektrum an Manifestationsformen, sei es wegen des häufig schwierigen Kristallnachweises. In allen Fällen ist es hilfreich, möglichst viele der klinischen und radiologischen Hinweise auf eine CPPD zusammenzutragen um die Verdachtsdiagnose zu untermauern.

Nomenklatur

Die Pseudogicht (CPPD) ist eine Arthritisform die mit plötzlichen Attacken einer Gelenkentzündung und -Schwellung einhergeht. Der Prefix „Pseudo“ bezieht sich dabei auf die Ähnlichkeit mit der Gicht (Harnsäurekristalle als Auslöser), sowohl in der Entstehung/Pathophysiologie, als auch im Erscheinungsbild. Im deutschen Sprachraum ist auch der Terminus „die falsche Gicht“, wie auch der der Pyrophosphatarthropathie geläufig. In der angelsächsischen Literatur wird von einer „Pseudogout“ (Pseudogicht) oder CPPD gesprochen. Die häufig als Synonym verwendete Diagnose einer Chondrokalzinose ist im Grunde genommen inkorrekt und sollte nur noch als deskriptiver, radiologischer Terminus verwendet werden, um die Kalzifikationen in Zusammenhang mit der CPPD zu beschreiben. Gemäss EULAR-Konsensus von 2011 (European League Against Rheumatism) sollte in Zukunft als Überbegriff von einer „Calciumpyrophosphate crystal deposition disease“ bzw. von einer CPPD-Arthritis gesprochen werden. Dem Begriff „Pseudogout“ sollte der Terminus „akute CPP-Kristallarthritis“ vorgezogen werden. Dies zur Unterscheidung von einer asymptomatischen CPPD, einer Arthrose (engl. Osteoarthritis) mit CPPD, wie auch einer chronischen Form der CPPD. Letztere wurde ehemals als



Dr. med. Enrique Sanchez
Winterthur

pseudorheumatoide Form der CPPD bezeichnet, weil diese häufig ein oligo- bis polyartikuläres, meist symmetrisches Muster zeigt.

Pathophysiologie

Die falsche Gicht ist eine typische Erkrankung des älteren Menschen. Das Erscheinungsbild kann grob in eine akute und eine chronische Form eingeteilt werden.

Die Ursache der Kristallbildung ist bisher nicht mit Sicherheit identifiziert worden. Bekannt sind entzündungsauslösende Faktoren bzw. Trigger wie Traumatas, Gelenkoperationen und Stresssituationen im Allgemeinen. Ein familiär gehäuftes Auftreten ist sehr selten und die Erkrankung bzw. die Arthritis tritt dann meist vor dem 40. Lebensjahr auf. Eine hereditäre Form der CPPD kommt in Endemiegebieten wie der Slowakei, Chile und der Niederlande vor.

In manchen Fällen ist die falsche Gicht mit anderen Erkrankungen assoziiert; Erkrankung der Nebenschilddrüse (Überfunktion), Funktionsstörung des Eisenstoffwechsels (Hämochromatose), Unterfunktion der Schilddrüse sowie bei Kupferstoffwechsel- (Morbus Wilson) und Knochenstoffwechselstörungen (Hypophosphatasie). Die Pseudogicht und die Gicht können sich aber auch nebeneinander manifestieren, als sogenannte gemischte Kristallarthropathie. Akut ausgelöste CPPD-Arthritiden sind auch schon in Zusammenhang mit intraartikulären Hyaluronapplikationen (als antiarthrotische Viskosupplementation), wie auch nach i.v.-Bisphosphonatbehandlungen (mit Pamidronat) beobachtet worden.

Grundsätzlich kann die Kalziumpyrophosphatablagerung in den Gelenken als natürlicher Alterungsprozess angesehen werden, wenn man in Betracht zieht, dass bei 85–90 jährigen Menschen in mehr als 50% der Fälle radiologische Zeichen einer Chondrokalzinose vorliegen. Was allerdings nur in den wenigsten Fällen zur Symptombildung führt. Wie und wann es im Einzelfall zur Entzündung kommt bleibt weiterhin unklar.

Im Gegensatz zur Gicht, bei der die Uratkristalle im Gelenk und in der Synovialis in Abhängigkeit vom Sättigungsgrad für die Harnsäure ausgefällt werden, handelt es sich bei der CPPD um durch die Chondrozyten präformierte, in den obersten Knorpelschichten eingelagerte (deponierte) Kristalle. Die CPP-Kristallbildung ist Eisen- und Magnesium-abhängig. Diese Metallionen fungieren als Co-Faktoren des Enzyms Pyrophosphatase. Man nimmt an, dass die Kristallbildung durch die Konzentrationsschwankungen dieser

Co-Enzyme substanziell beeinflusst wird. Bei Läsionen am Knorpel können diese Kristalle dann ins Gelenk hineingewaschen (freigesetzt) werden. Einmal im Gelenk, bzw. im Bereich der Synovialis-Makrophagen, können die CPP-Kristalle, analog dem Mechanismus bei den Harnsäurekristallen, an den Toll-like (TL)-Rezeptoren auf der Oberfläche der Entzündungszellen andocken und die entzündungsinduzierende Zytokinkaskade im Inflammasom in Gang setzen. Eine andere Hypothese geht davon aus, dass Kristalle an der Makrophagenwand nach intrazellulär pinozytiert werden (in Form einer Vakuole eingeschlossen), um danach den Entzündungsprozess am Inflammasom zu initiieren (Abb. 1).

Die rhomboidförmigen CPP-Kristalle kommen in zwei Formen vor, als monokline und trikline Kristalle. Die trikline Kristalle scheinen deutlich proinflammatorischer zu wirken.

Klinische Präsentation

Die falsche Gicht trägt ihren Namen, weil sie in der Entstehung und im Erscheinungsbild viele Ähnlichkeiten mit der Gicht hat. Des öfteren ist eine Unterscheidung rein aufgrund der klinischen Merkmale äusserst schwierig. Der akute Anfall bei der CPPD, wie auch bei der Gicht, zeigt eine plötzlich auftretende, schmerzhafte Gelenkentzündung, die zudem häufig gerötet erscheint und mitunter nicht selten von Fieber und/oder Schüttelfrost begleitet ist. Vor allem bei betagten Menschen kann rasch eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes auftreten, des Öfteren mit Verwirrheitszuständen. Eine erysipelartige subcutane Ausbreitung der Entzündungsreaktion rund um das betroffene Gelenk ist möglich (sogenannte „Periarthritis“). Bei der CPPD am häufigsten betroffen sind die Kniegelenke, gefolgt von Hand-, Schulter- und Sprunggelenken. Nicht selten zeigen sich isoliert vorkommende oder die Arthritis begleitende Bursitiden und Tenosynovitiden. Bei rezidivierenden Entzündungen am Handgelenk kann die CPPD, wie auch die Gicht, mit Symptomen eines Carpal-Tunnel-Syndroms einhergehen.

Die CPPD-induzierte Arthritis ist die dritthäufigste Gelenkentzündung in der rheumatologischen Praxis. Bei einer akuten Gelenkentzündung bei einem >65-jährigen Patienten sollte die akute CPPD-Erkrankung als eine der Hauptdifferentialdiagnosen in Betracht gezogen werden, insbesondere wenn sich die Arthritis monoartikulär präsentiert. In 50% der Fälle betrifft es das Kniegelenk. Es können aber auch andere grosse und mittelgrosse Gelenke wie Schulter, Ellbogen, Handgelenk und Sprunggelenk betroffen sein.

Die Entzündung kann einmalig oder wiederholt, in Schüben, auftreten. Als mögliche auslösende Faktoren kommen Operationen, Infekte und schwere Erkrankungen in Frage. In ca. 5% der Fälle ähnelt das Erscheinungsbild einer floriden rheumatoiden Arthritis, mit Befall mehrerer Gelenke, vor allem an den Händen, mit einer gewissen Symmetrie und begleitet von einer Morgensteifigkeit. Die chronische Manifestation einer CPPD zeigt das Bild von Gelenksabnützungen (Arthrosen) mit den für die Arthrose typischen Beschwerden wie Anlauf- und Belastungsschmerzen sowie einer im Verlauf zunehmenden Funktionseinschränkung der betroffenen Gelenke. Akute Entzündungsphasen können zwischen durch auftreten, sodass die jeweiligen diagnostischen Überlegungen stets von Neuem gemacht werden müssen. Isolierte extraartikuläre Manifestationen einer Pseudogicht können sich als Sehnen und/oder Sehnenscheidenentzündungen wie auch als Schleimbeutelentzündungen äussern.

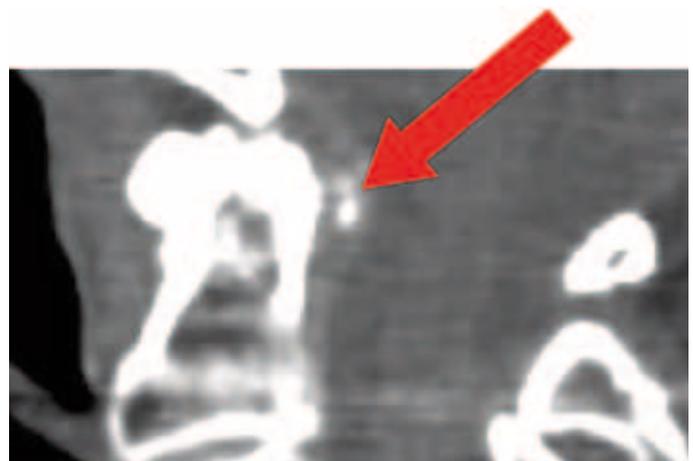
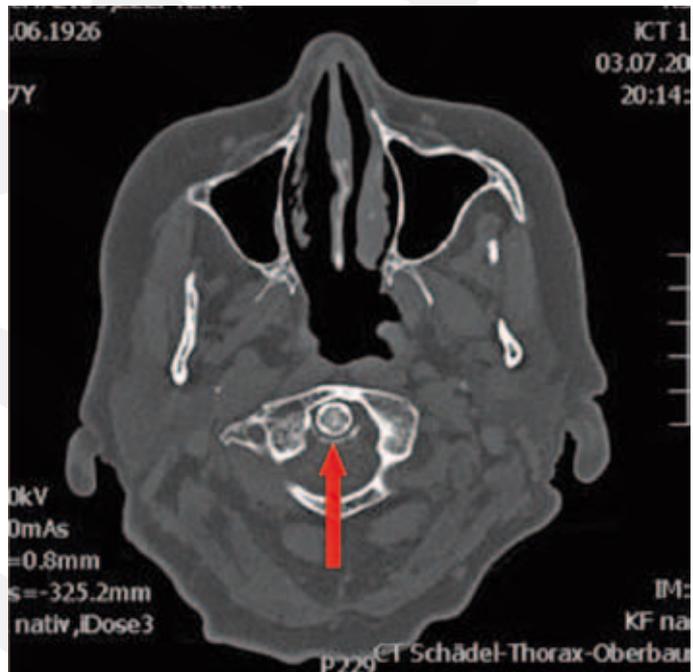
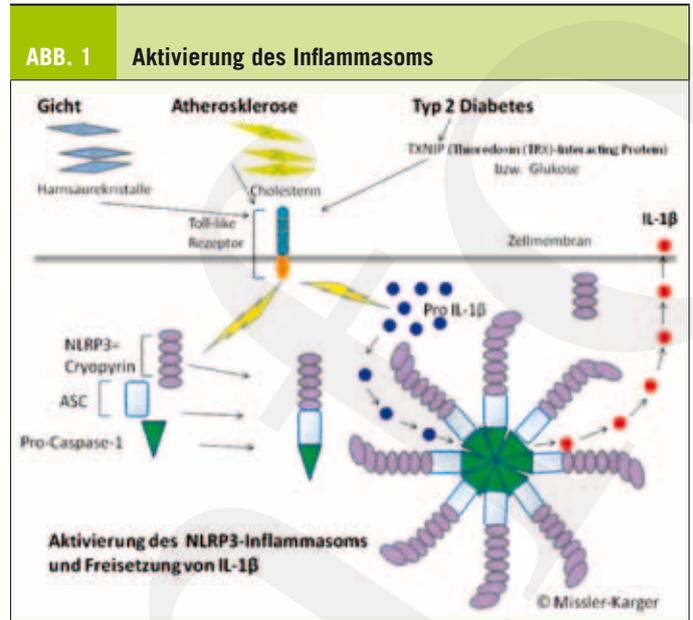


Abb. 2 und 3: CT cerviko-cranialer Übergang: Nachweis von Kalzifikationen im Bereich der atlanto-dentalen Bänder; „crowned dens“ (roter Pfeil)



Abb. 4: Röntgen Handgelenk: Kalzifikationen im Bereich des TFCC

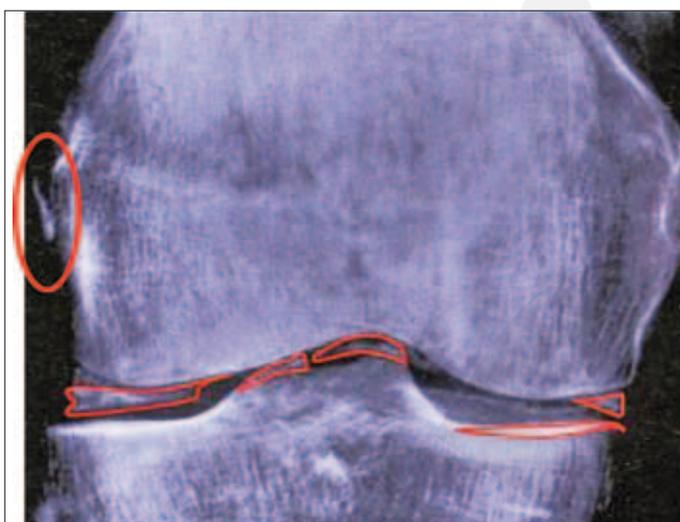


Abb. 5: Röntgen Knie: Kalzifikationen in den Menisccii, entlang der Knorpelschichten an den Gelenkflächen, zudem Verkalkungen kapsulär und an den Ligamentansätzen (Kollateralbänder)

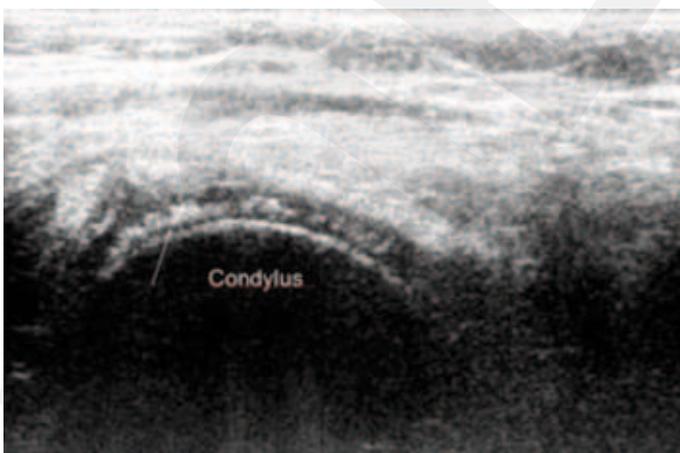


Abb. 6: Sonographie am Knie: Doppelkontur am Femurcondylus als Zeichen der CPPD-Ablagerung

Die CPPD-Form mit wiederholten, ausgeprägten Entzündungen und dem Bild eines rasch progredienten, destruierenden Gelenksprozesses kommt selten vor, sollte aber umso rascher diagnostiziert und aggressiv antientzündlich therapiert werden. Dabei betroffen sind meist die Schulter- und Ellbogengelenke.

Eine ganz spezielle Manifestation der akuten Pseudogicht zeigt sich am Achsenskelett, allerdings in einer auf den ersten Blick nicht offensichtlichen Art und Weise. Dabei kommen Nacken-Kopfschmerzen, eine Nackensteife und Allgemeinsymptome wie Fieber, Verwirrtheit bis hin zur Bewusstseinsminderung vor. Diese Form wird als pseudo-meningitische Form der akuten CPPD, oder mit dem schönen englischen Begriff als crowned dens syndrome (auf Deutsch „gekrönter Dens des 2. Halswirbels“) bezeichnet. Dies in Anlehnung an die bildgebend (CT) ersichtlichen Veränderungen mit typischen Kristalleinlagerungen atlanto-dental in den Ligamenten im oberen Halswirbelsäulebereich (Abb. 2 und 3). Nebst der Meningitis (Hirnhautentzündung) kann diese Form der Pseudogicht auch Symptome einer Bandscheibenentzündung, einer Polymyalgia rheumatica und einer Riesenzellerarteriitis sozusagen nachahmen. Hierbei ist vor der definitiven Diagnosestellung stets eine Septikämie bzw. eine bakterielle Meningitis anhand von Klinik, Blutkulturen und einer Lumbalpunktion auszuschließen.

Diagnostik

Die Diagnose wird durch den mikroskopischen Kristallnachweis in der abpunktierten Gelenk-, Sehnenscheiden- oder Schleimbeutelflüssigkeit gestellt. Es bedarf allerdings einer gewissen Routine, um die kleinen plumpen (rhomboiden Formen), oft nur vereinzelt vorkommenden Kalziumpyrophosphatkristalle unter dem Polarisationsmikroskop zu entdecken. Im Gegensatz zu den Harnsäurekristallen zeigen die CPPD-Kristalle eine brillant leuchtende blaue Farbe bei Betrachtung in der Filterlängsachse des Polarisationsmikroskops. Die CPPD-Kristalle sind rhomboidförmig und kleiner als die nadelförmigen Harnsäurekristalle (Abb. 7, 8, 9). Die Identifikation von intrazellulär gelegenen, phagozytierten CPPD-Kristallen ist dabei pathognomonisch für die daraus resultierende Arthritisdiagnose (Abb. 10, 11, 12). Die sichere Identifikation zweier Kristalle pro Gesichtsfeld beweist die Diagnose. Dies gelingt aber nicht in jedem Fall. Gelegentlich müssen mehrere Punktate untersucht werden, um die Diagnose stellen zu können.

Im Röntgenbild findet man Kristallablagerungen als indirekte Zeichen für das Vorliegen einer CPPD. Die Ablagerungen zeichnen sich als kalkdichte Strukturen (Kalzifikationen) im Bereich des Gelenkknorpels und der Menisccii ab. Diese als Chondrokalzinose bezeichneten Veränderungen findet man am häufigsten im Knie, im Handgelenk (ulnocarpal im TFCC) und im Bereich der Schambeinfuge (Abb. 4 und 5). Ferner gelten stark ausgeprägte degenerative Veränderungen femoropatellär (disproportional ausgeprägt im Vergleich zu den übrigen Gelenksabschnitten am Knie), wie auch die isolierten Arthrosen der MCP-Gelenke II/III und im STT-Gelenksbereich (ohne fortgeschrittene Rhizarthrosezeichen) als Hinweise für das Vorliegen einer CPPD.

Mittels Ultraschall lassen sich die linienförmigen Kristallablagerungen in den Knorpelschichten der Gelenke, wie Knie, Hüfte und Schulter, sehr elegant nachweisen (Abb. 6). Laborparameter aus dem Blut besitzen keinen diagnostischen Wert, es sei denn um eine

Quelle: oerig.at

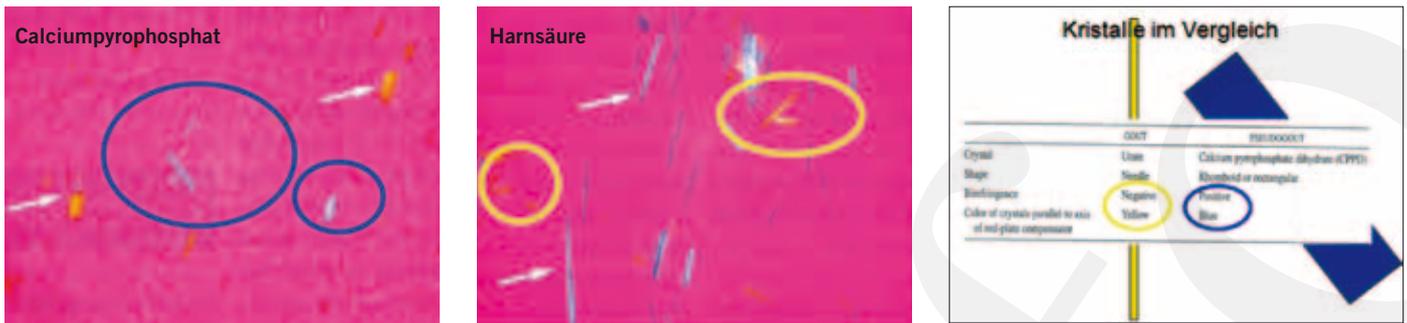


Abb. 7, 8, 9: Unter dem Polarisationsmikroskop mit Rotlichtkompensator: Die Kristalle werden jeweils in der Achse des Kompensators betrachtet und beurteilt. Dabei leuchten die Harnsäurekristalle gelb, die CPP-Kristalle blau. Die CPP-Kristalle leuchten gelb, falls diese senkrecht zur Kompensatorachse stehen



Abb. 10, 11, 12: Im Polarisationsmikroskop: Intrazelluläre CPP-Kristalle, von den Makrophagen phagozytiert, gelten als pathognomonisch für die kristallbedingte Entzündungsauslösung

anderweitige Arthritisursache (Blutkultur bei Sepsis) ausschliessen zu können oder um Primärerkrankungen und Stoffwechselstörungen bei der sekundären Form der CPPD zu suchen.

Management, Therapie

Die Therapie der CPPD im akuten Schub umfasst allgemeine physikalische Massnahmen wie Kälteapplikationen, Schonung und Entlastung der betroffenen Extremität, sowie eine entzündungshemmende medikamentöse Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika oder dem Einsatz von Cortison in Tablettenform. Die Dosierung richtet sich nach der Ausprägung und Lokalität der Entzündung. In der Regel genügt eine Dosis von 20 mg Prednisonäquivalent peroral täglich, für die Dauer von 7 bis 10 Tagen, mit im Verlauf rasch möglicher stufenweiser Dosisreduktion. Bei Vorliegen einer systemischen Entzündung vom Typ der pseudomeningitischen Form der CPPD werden höhere Prednisondosierungen von bis zu 40–50 mg täglich benötigt. Das Ansprechen ist dann jeweils bereits nach wenigen Tagen frappant. Bei einer monoartikulären Entzündung hat sich in der rheumatologischen Ambulanz die Steroidinjektion direkt ins betroffene Gelenk als schnell wirksame Massnahme ganz gut bewährt.

Im Gegensatz zur Gicht gibt es keine vorteilhafte und durch Studien belegte wirksame Massnahme zur Vorbeugung von wiederholten Pseudogichtattacken. Es liegen lediglich Hinweise vor, dass die Einnahme von Magnesiumpräparaten sich günstig auswirken kann. In schweren Fällen von chronisch und häufig auftretenden Entzündungsschüben kann der Einsatz des potenten Colchizins empfohlen werden. Im Einzelfall kann im Sinne eines Off-label-use der Einsatz

von Methotrexat als antientzündliche immunsuppressive Basistherapie diskutiert werden.

Case Reports und Studien mit kleinen Fallzahlen zeigen auch eine langfristig gute Entzündungskontrolle unter Einsatz von Hydroxychloroquin.

Neuere Daten zu den Biologika zeigen in verschiedenen case reports ein hervorragendes Ansprechen auf Gabe von Anakinra, dem Interleukin-1 (alpha und beta)-Inhibitor (wirkt kompetitiv am IL-1-Rezeptor). Das Interleukin-1 β spielt eine zentrale Rolle in der Zytokin-medierten Entzündungskaskade am NALP-3-Inflammasom. Allerdings ist die Behandlung mit Anakinra sehr teuer, und wie Studien zeigten, traten nach Absetzen der Therapie stets Entzündungsrezidive auf. Somit bleibt diese Medikation für sehr ausgelesene Fälle in Reserve.

Eine effektive und wenig invasive Behandlungsform eines chronisch exudativ entzündeten grossen Gelenkes, wie das Knie, stellt die Durchführung einer Radiosynoviorthese dar. Dabei wird durch die Applikation des kurzzeitig radioaktiven Isotops Yttrium-90 (Betastrahler) ins Kniegelenk eine dauerhafte „Verschorfung“ der chronisch entzündeten Synovialis verursacht. Die Radiosynoviorthese kann auch an anderen, auch kleinen Gelenken durchgeführt werden. Je nach Gelenk kommen andere Isotope wie Rhenium oder Erbium in Frage. In Einzelfällen der CPPD, bei chronischen monoartikulären Entzündungen, bleibt dies eine recht einfache und nachhaltig wirksame Behandlungsoption mit einer Erfolgsquote von 80–90%.

Bei den sekundären Formen der CPPD müssen selbstverständlich zuerst die zugrunde liegenden Erkrankungen behandelt werden.

Schlussfolgerung

Die CPPD-Arthritis ist eine relativ häufige Entzündung, gerade bei älteren Menschen. Das Spektrum der Manifestationsformen ist breit. Auch bei einer atypischen Präsentation ist, nach Ausschluss anderweitiger Erkrankungen, insbes. septischer Genese, die Differentialdiagnose einer CPPD in Erwägung zu ziehen. Dies gilt auch

für die seltene Form der pseudomeningitischen CPPD (crowned dens syndrome), welche sich maskiert, als humoral hochaktive entzündliche Systemerkrankung präsentieren kann.

Stets sind alle Differentialdiagnosen sorgfältig auszuschliessen, auch unter Einbezug der anderweitigen, ebenfalls häufig vorkommenden Kristallarthropathien, wie die Urat- und Hydroxyapatit- bedingten Entzündungen. Der Kristallnachweis unter dem Mikroskop erlaubt die sichere Diagnose. Die Hydroxyapatitkristalle lassen sich zudem mittels der Alizarinrot-Färbung zweifelsfrei nachweisen. Ziel ist es, die CPPD-Arthritis rasch und zweifelsfrei zu identifizieren und diese insbesondere von einer bakteriellen Arthritis abzugrenzen. Die Therapie kann dann gezielt, effektiv und kostengünstig erfolgen.

Take-Home Message

- ◆ CPPD-Arthritiden kommen häufiger vor als man denkt
- ◆ Bei >65-Jährigen mit einer akuten Mono-/Oligoarthritis daran denken
- ◆ Die Diagnose basiert auf dem Kristallnachweis unter dem Mikroskop
- ◆ Der Nachweis der intrazellulären (phagozytierten) Kristalle ist pathognomonisch
- ◆ Eine bakterielle Arthritis ist stets auszuschliessen, die Arthrozentese ist obligat
- ◆ An die gemischte Kristallarthropathie denken: gemeinsames Vorkommen von Urat- und CPP-Kristallen
- ◆ Bei jungen Patienten <50 Jahre an eine sekundäre Form der CPPD denken: Empfohlenes Screening auf Hyperparathyreodismus, Hypothyreose, Hämochromatose, Hypophosphatasie, Hypomagnesiämie, M. Wilson, Ochronose und Gitelman's Syndrom
- ◆ Die Therapie der Wahl umfasst den Einsatz von NSAR und/oder Steroide
- ◆ Die intraartikuläre Steroidapplikation zeichnet sich als die effektivste und schonendste Therapie aus

Dr. med. Enrique Sanchez

Oberarzt Rheumatologie und muskuloskelettale Rehabilitation
 Departement Medizin, Kantonsspital Winterthur
 enrique.sanchez@ksw.ch

+ **Interessenkonflikt:** Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Empfohlene Literatur:

1. Adamson TC, Resnik CS, Guerra J et al: Hand and wrist arthropathies of hemochromatosis and calcium pyrophosphate deposition disease: distinct radiographic features. *Radiology* 1983;147:377
2. Alloway JA et al: Comparison of triamcinolone acetonide with indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. *J Rheumatol* 1993; 20:111-113
3. Alvarellos A, Spilberg I: Colchicine prophylaxis in pseudogout. *J Rheumatol* 1986;13:804
4. Aouba A et al: Crowned dens syndrome misdiagnosed as polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, meningitis or spondylitis: an analysis of eight cases. *Rheumatology* 2004;43:1508-1512
5. Becker MA, Schumacher HR, Romain PL: Pseudogout, beyond the basics. www.uptodate.com
6. Becker MA, Ryan LM, Schumacher HR, Romain PL: Clinical manifestations and diagnosis of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. www.uptodate.com, 2015
7. Bong D, Bennett R: Pseudogout mimicking systemic disease. *JAMA* 1981;246:1438
8. Bouvet JP et al: Acute neck pain due to calcifications surrounding the odontoid process :the crowned dens syndrome. *Arthr&Rheum* 1985;28:1417-1420
9. Cabre P et al: Six cases of cervical ligamentum flavum calcification in Blacks in the French West Indies. *Joint Bone Spine* 2001;68:158
10. Da Silva JAP, Woolf AD: *Rheumatology in Practice*, Springer-Verlag, London, 2010
Dihlmann W: *Gelenke-Wirbelverbindungen*, 3. Aufl. Thieme, Stuttgart/New York, 1987
11. Doherty M, Dieppe P: Clinical aspects of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14:395-414
12. Fam AG: Calcium pyrophosphate crystal deposition disease and other crystal deposition diseases. *Curr Opin Rheumatol* 1992;4:574-582
13. Gerster JC et al: Carpal tunnel syndrome in chondrocalcinosis of the wrist. Clinical and histologic study. *Arthritis Rheum* 1980;23:926
14. Gupta SJ : Crystal induced arthritis: an Overview. *J Indian Rheumatol Assoc* 2002;10:5-13
15. Hofmann H, Husmann F, Kather et al: In Mathies H (Ed): *Rheumatologie B: Spezieller Teil I Gelenke*, p 521-529, Springer-Verlag, 2013
16. Ishida T, Dorfman HD, Bullough PG: Tophaceous pseudogout, tumoral calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Hum Pathol* 1995;26:587
17. Ishikawa K et al: Crowned dens syndrome mimicking meningitis. *Internal Med* 2010;49:2023
18. Jacobelli SG et al: Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition in neuropathic joints: Four cases of polyarticular involvement. *Ann Intern Med* 1973;79:340-347
19. Jaovesidha K, Rosenthal AK: Calcium crystals in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:298-302
20. Jones AC et al: Disease associated with calcium pyrophosphate deposition disease. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 22:188-202
21. Keitel W: *Differentialdiagnostik der Gelenkerkrankungen*, 4. Aufl. Fischer, Jena, 1993
22. Malnick SD, Ariel-Ronen S, Evron E, Sthoeger ZM: Acute pseudogout as a complication of pamidronate. *Ann Pharmacother* 1997;31:499
23. Matthew T, Carpenter MD: Calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. In West SG : *Rheumatology Secrets*, Hanley&Belfus, Philadelphia, 1997
24. Meed SD, Spilberg I: Successful use of colchicine in acute polyarticular pseudogout. *J Rheumatol* 1981; 8 :689-691
25. Moskowitz RW: Deposition of calcium pyrophosphate or hydroxyapatite. In Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB: *Textbook of Rheumatology*, 4th ed., W.B.Saunders, Philadelphia, 1993
26. Luzar MJ, Altawil B: Pseudogout following intraarticular injection of sodium hyaluronate. *Arthritis Rheum* 1998;41:939
27. O'Duffy JD: Clinical studies of acute pseudogout attacks : comments on prevalence, predispositions and treatment. *Arthritis Rheum* 1976;19 Suppl 3:349
28. Pritzker KPH: Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition and other crystal deposition diseases. *Curr Opin Rheumatol* 1994;6:442-447
29. Reginato AJ: Calcium pyrophosphate dihydrate gout and other crystal deposition disease. *Curr Opin Rheumatol* 1991;3:676-683
30. Reginato AJ, Schumacher HR, Martinez VA: CPPD, synovial biopsy, synovium, synovial fluid & arthrocentesis. www.med.upenn.edu
31. Resnick D: Calcium hydroxyapatite crystal deposition disease. In Resnick D (Ed) : *Diagnosis of bone and joint disorders* (p.1619-1657), 4th ed., WB Saunders, Philadelphia, 2002
32. Ritter J et al: ACTH revisited : Effective treatment for acute crystal induced synovitis in patients with multiple medical problems. *J Rheumatol* 1994 ;21 :696-699
33. Rosales-Alexander JL, Balsalobre Aznar J, Magro-Checa C: Calcium pyrophosphate crystal deposition disease: diagnosis and treatment. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews* 2014;6:39-47
34. Rosenthal AK, Ryan LM: Calcium pyrophosphate crystal deposition disease, pseudogout, and articular chondrocalcinosis. In Koopman WJ, Moreland LW (Eds): *Arthritis and Allied Conditions*, 15th ed., Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005
35. Rosenthal AK: Pseudogout: Presentation, natural history and associated conditions. In Wortmann RL, Schumacher HR, Becker MA, Ryan LM (Eds): *Crystal-induced arthropathies : Gout, Pseudogout and Apatite-associated Syndromes* (p.99), Taylor and Francis Group, New York, 2006
36. Rosenthal AK: Formation of calcium pyrophosphate crystals: biologic implications. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:219-222
37. Ryan LM: Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition and other crystal deposition diseases. *Curr Opin Rheumatol* 1993;5 :517-521
38. Ryan LM, McCarty DJ: Calcium pyrophosphate crystal deposition disease ; pseudogout ; articular chondrocalcinosis. In McCarty DJ, Koopman WJ : *Arthritis and Allied Conditions*, 12th ed., Lea&Febiger, Philadelphia, 1993
39. Sanchez E, Wittig C: Die falsche Gicht, ein facettenreiches Chamäleon. *Bazillus* 2006; 9:3-7
40. Schneider M: In Zeidler H, Zacher J, Hiepe F: *Interdisziplinäre klinische Rheumatologie*, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, 2001
41. Schumacher HR: Pathology of crystal deposition diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14:269-288
42. Schumacher HR: The synovitis of pseudogout: electron microscopic observations. *Arthritis Rheum* 1968;11:4226-4435
43. Schumacher HR: Ultrastructural findings in chondrocalcinosis and pseudogout. *Arthritis Rheum* 1976;19:413-415
44. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al: European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2011;70 (4): 563-570