

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

Oxalose

I. Teil: Empirische Untersuchungen

Von

FELIX LARGIADÈR und HANS U. ZOLLINGER

Mit 9 Textabbildungen

(Eingegangen am 27. Mai 1960)

In den letzten Jahren wurde vermehrt auf ein seltenes, von YING CHOU und DONOHUE als Oxalose bezeichnetes Krankheitsbild hingewiesen. Klinisches Hauptsymptom ist eine Hyperoxalurie, welche oft mit einer Calciumoxalat-Urolithiasis und einer sog. Nephrocalcinose im Röntgenbild vergesellschaftet ist; pathologisch-anatomisch steht die Calciumoxalat-Schrumpfniere im Vordergrund. Die Zunahme der Publikationen in letzter Zeit ist wahrscheinlich weniger auf eine echte Zunahme der Oxalose zurückzuführen als auf die Tatsache, daß die grundsätzliche Bedeutung der Oxalsäure und damit die Eigenständigkeit des Krankheitsbildes früher nicht erkannt worden waren. So zeigt das Schrifttum ziemlich sichere Oxalosefälle, welche als renale Rachitis mit Nephrocalcinose (PETER), chronische Glomerulonephritis mit Nephrocalcinose (ARONS et al., Fall 4) oder Nephrolithiasis (DIETRICH) bezeichnet wurden.

Die Tatsache, daß im deutschsprachigen Schrifttum eine zusammenfassende Darstellung der Oxalose, insbesondere ihrer pathologischen Anatomie und ihrer Pathogenese fehlt, hat uns zur Veröffentlichung der vorliegenden Arbeit bewogen. Wir glauben uns dazu um so mehr berechtigt, als wir über die relativ große Zahl von fünf neuen und drei früher schon publizierten (ZOLLINGER und ROSENmund 1952) eigenen Fällen verfügen. Darunter befindet sich der jüngste Fall der Literatur sowie ein Geschwisterfall mit Konsanguinität der Eltern. Daneben stützen wir uns im folgenden auf 41 sichere oder ziemlich sichere Oxalosefälle des Schrifttums:

LEPOUTRE (1925, 1 Fall); VISCHER (1947, 1 Fall); DAVIS, KLINGBERG und STOWELL (1950, 1 Fall); MULLOY und KNUTTI sowie GOETTSCH und LYTTLE (1951, 1 Fall); OSTRY (1951, 1 Fall); YING CHOU und DONOHUE (1952, 1 Fall); NEWNS und BLACK (1953, 1 Fall); APONTE und FETTER (1954, 3 Fälle); BURKE, BAGGENSTOSS, OWEN, POWER und LOHR (1955, 1 Fall); DUNN (1955, 1 Fall); NEUSTEIN, STEVENSON und KRAINER (1955, 1 Fall); LUND und RESKENIELSEN (1956, 2 Fälle); ARCHER, DORMER, SCOWEN und WATTS [(1), 2 Fälle]; SCOWEN, STANSFIELD und WATTS (1959, Pathologie des obigen Falles 1); BROŽ, ŠTOVÍČEK und ŠTĚPÁN (1957, 1 Fall); EDWARDS (1957, 2 Fälle); NEIMANN, RAUBER, PIERSON, GENTIN, MARCHAL und BÉNÉ (1957, 1 Fall); ØIGAARD und SÖDERHJELM (1957, 3 Fälle); DE TONI, DURAND und ROSSO (1957, 1 Fall); SIMKÓ (1957, 1 Fall); HOLLÓSI (1957, Pathologie des obigen Falles); GODWIN, FOWLER, DEMPSEY und HENNEMAN (1958, 1 Fall); ROYER, LHIRONDÉL, HABIB, LE-STRADET und CORBIN (1958, 1 Fall); SHEPARD, KREBS und LEE (1958, 1 Fall); MARSHALL und HORWITH (1959, 3 Fälle); HÖSLLI, JUST und VETTERLI (1959, 1 Fall); KATZUNI und SANDBANK (1959, 1 Fall); LAGRUE, LAUDAT, MEYER, SAPIR und MILLIEZ (1959, 1 Fall); DAVIS (1959,

1 Fall); PYRAH, ANDERSON, HODKINSON und ZAREMBSKI (1959, 1 Fall); HUGHES (1959, 2 Fälle); ANTOINE, SLAMA, JOSSE, MONTERA, HABIB und RICHET (1960, 2 Fälle¹).

Einige weitere Fälle, welche von einigen Autoren zur Oxalose gerechnet werden, haben wir wegen mangelnder Angaben oder Fragwürdigkeit nicht berücksichtigt (LAAS; VAUGHAN et al.; OIGAARD und SÖDERHJELM, Fall 1; MYERS).

Kasuistik²

Fall 1. K. S., geb. 1951, Mädchen. Geburtsgewicht 3 kg. Das Kind entwickelte sich sehr schlecht und wurde im Alter von $7\frac{1}{2}$ Monaten mit Erbrechen und Durchfall in das Kantons-Spital Glarus eingewiesen. Hier betrug das Gewicht 5,1 kg, Hb 42%, Harnstoff 116 mg-%,

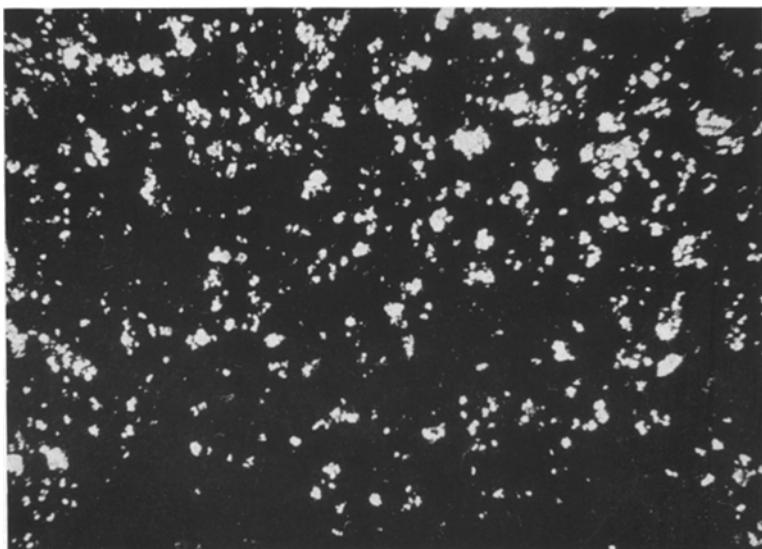


Abb. 1. Nierenrinde von Fall 1 bei gekreuzten Nicols: Sternenhimmelartiges Aussehen zufolge der zahlreichen brillanten Kristalle. Vergr. 30 ×

Albuminurie +. Das Kind war völlig anurisch und starb nach einigen Tagen trotz Dekapsulation der linken Niere. Von der im Spital durchgeföhrten *Sektion* wurden uns die Nieren sowie Stücke von Leber, Herz und Lunge zugesandt (T 4563/51 SG). Die Nieren maßen beidseits 5/2 cm. Gewicht 50 g. Kapsel gut abziehbar, Oberfläche mit deutlicher Renculuszeichnung sowie feinfleckiger gelblicher Verfärbung. Schnittfläche gut gezeichnet. Rinde 2 mm dick, leicht gelblich verfärbt. Nierenbecken und Ureteren leer, Schleimhaut zart.

Histologisch sind die Nieren besonders stark in der Nierenrinde, zum Teil aber weit auch übergreifend auf das Mark, übersät mit Kristallen (Abb. 1). Diese erreichen gelegentlich die Größe von Glomerula; meist sind sie allerdings kleiner, zeigen eine leichte gelbe Eigenfarbe und radiäre Struktur; gelegentlich sind sie polycyclicisch gebaut. Die Randpartien sind zum

¹ Anmerkung bei der Korrektur: Die folgenden Fälle konnten nicht mehr berücksichtigt werden, entsprechen aber in jeder Hinsicht dem hier beschriebenen Krankheitsbild: MASSARAT (1958, 2 Fälle; Histologie s. auch RANDERATH und BOHLE); MUNZINGER, OTTENSMEIER und SCHREIER (1959, 1 Fall); LEVIN (1960, 1 Fall); WEILAND und JOBST (1960, 1 Fall). Die Gesamtzahl der bekannten Fälle beträgt damit 54.

² Wir danken Herrn Dr. R. FRITZSCHE, Chefarzt der Med. Abt. des Kantonsspitals Glarus, Herrn Dr. NEF, Chefarzt des Säuglingsspitals St. Gallen, Herrn Dr. WERDER, Chefarzt des Kant. Krankenhauses Grabs und Herrn Dr. WEGMANN, Chefarzt der Med. Klinik des Kantonsspitals St. Gallen für die Überlassung der betreffenden Krankengeschichten. Die Stammbaumforschung der Fälle 1 und 2 verdanken wir Herrn RELLSTAB, Glarus.

Teil abgerundet, zum Teil vielbüchtig. Die Kristalle werden gelegentlich noch von Resten des Tubulusepithels umgeben, meist liegen sie aber direkt im Bindegewebe. Eine eindeutige perivaskuläre Anhäufung (Lymphgefäß!) ist nicht festzustellen. Die Glomerula sind noch nicht voll entwickelt. Im allgemeinen aber sind sie gut erhalten, einzelne sind verödet. Entzündliche Veränderungen sind nirgends nachweisbar, insbesondere fehlen Synechien. Kapselräume leer. Tubuli in ausgedehntem Maß atrophisch und zum Teil ausgeweitet mit abgeplattetem Epithel, besonders im Bereich der proximalen Hauptstücke. Die Basalmembranen der Tubuli sind nur minimal verdickt. Die Sammelröhren sind zum Teil unverändert, zum Teil stark kollabiert und atrophisch. Sie enthalten nur relativ spärlich Kristalle der beschriebenen Art. Das Stroma ist diffus bindegewebig verbreitert mit mäßig dichter, ziemlich diffuser, vorwiegend lymphocytärer Infiltration. Gefäße unverändert. — In Myokard, Leber und Lunge keine Veränderungen nachweisbar.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Calciumoxalat-Schrumpfnieren.

Fall 2. R. S., geb. 1953, Mädchen, Schwester von Fall 1. Die Eltern beider Kinder sind im 8. Grad konsanguin, die Eltern des Vaters im 3. Grade. Ein drittes Kind der Familie scheint gesund zu sein.

Das Kind wurde 2 Wochen vor dem Termin mit 2500 g geboren. Wegen Trinkfaulheit und Untergewichtigkeit wurde es $7\frac{1}{2}$ Wochen nach der Geburt in das Kantonsspital Glarus eingewiesen. Der Allgemeinzustand war sehr schlecht; es bestand eine ausgesprochene Dystrophie und eine Exsiccose. Das Gewicht betrug erst 2650 g. Erythrocyten 3,6 Mill., Hb 68%, Leukocyten 10600 mit normaler Verteilung. Das Kind wurde einen Tag später in das Kinder-spital Zürich verlegt, wo es aber bereits eine Schnappatmung aufwies und kurz darauf starb. Die postmortale angefertigten Skelettröntgenbilder zeigten keine Besonderheiten, das Sternalpunktat ein Darniederliegen der Erythropoese.

Klinische Diagnose. Verdacht auf Cystinurie.

Bei der Sektion (SN 1400/53 ZH) fand man die 50 cm lange weibliche Leiche in ausgesprochen schlechtem Ernährungszustand. Subcutanes Fettpolster und Muskulatur atrophisch. Herz größer als die rechte Leichenfaust. Myokard blaß-rosa. Blutungen unter Thymuskapsel und Pleura parietalis. Lungen gebläht. Trachea und Bronchien bis weit peripher mit Speisebrei gefüllt. Schnittflächen blaß, sehr trocken. Wirbel-, Rippen- und Femurmark blaß, bräunlich-gelblich. Nieren zusammen 28 g schwer und ziemlich leicht dekapsulierbar. Oberfläche mit angedeuteter Renculuszeichnung, ausgesprochen blaß. Rinde knapp 2,5 mm breit. Sichere Kristalleinlagerungen makroskopisch nicht erkennbar. Rinde fast weiß, mit einem Stich ins gelbliche. Papillen rosarot, radiär gestreift. Nierenbecken, Ureteren und Harnblase leer. Schleimhaut zart.

Histologisch besteht grundsätzlich dasselbe Bild wie bei Fall 1, nur findet man noch einzelne stark erweiterte Sammelröhren in der Umgebung der Papillenspitze, gefüllt mit Kristallmassen. Das Epithel in der Umgebung hat oft Fremdkörperriesenzellen gebildet. Die entzündliche Infiltration des Stomas ist mit Lymphocyten, Plasmazellen, Histiocyten und vereinzelten eosinophilen Leukocyten sehr viel deutlicher als beim ersten Fall. Die Zahl der Kristalle ist wiederum außerordentlich groß. Bei doppelbrechendem Licht leuchtet die Nierenrinde wie ein Sternenhimmel auf. Wiederum ist die intratubuläre Lagerung der Kristalle sehr deutlich (Abb. 2, 3). Bei PAS-Färbung erscheinen die Kristalle of geschichtet (Abb. 3), sie scheinen einen Grundstock aus Mucopolysaccharid zu besitzen. Glomerula unverändert, ebenso die Gefäße. — In Milz, Leber, Nebennieren, Thymus, Myokard und Lungen fehlen Kristallablagerungen ebenso im Knochen und im Periost der Rippen sowie im Knochenmark. Die Rippen zeigen eine deutliche renale Osteopathie (Fibroosteoklasie angedeutet, osteoide Säume sehr deutlich).

Pathologisch-anatomische Diagnose. Erstickung durch Aspiration von Speisebrei. Punktiforme Blutungen in Pleuren und Thymus, Volumen polmonum auctum, schwere akute Herzdilatation.

Calciumoxalat-Schrumpfnieren, schwere allgemeine Anämie und Dystrophie. Hämosiderose der Milz. Atrophie von Lymphknoten und Thymus, renale Osteopathie.

Fall 3. A. B., geb. 1957, Mädchen, Schwangerschaft und Geburt ohne Besonderheiten. Geburtsgewicht 3430 g, vorerst normale Entwicklung. Zwei Wochen vor Spitäleintritt, gleich wie die anderen Kinder der Familie, Erbrechen und Durchfall. Drei Tage vor Eintritt plötzlich Krämpfe und Bewußtlosigkeit. Das Kind wurde deshalb in das Säuglingsspital

St. Gallen eingewiesen. Hier fand man es in stark reduziertem Allgemeinzustand mit Benommenheit und Zuckungen. Haut blaß und grau, Turgor herabgesetzt. Totale Anurie. Weitere Befunde: Hb 65%, Erythrocyten 2,35 Mill., Leukocyten 12900 mit geringgradiger Linksschiebung, Liquor steril, im Urin Eiweiß, Leukozyten und granulierte Cylinder, im Stuhl keine pathogene Flora. Rest-N 199 mg-%, Alkalireserve 14,7 Vol-%, Kalium 23,1 mg-%, Calcium 7,6 mg-%, Natrium 250 mg-%, Phosphor 15,6 mg-%, alkal. Phosphatase 2,6 BE. Das Kind bekam Dauertropfinfusionen mit Na-lactat, Na-chlorat, Glucose, Percorten, Cortison, Prostigmin. Der Rest-N sank aber nur auf 148 mg-%; mit Katheter waren nur 3 cm³ Urin erhältlich. Auch eine Austauschtransfusion blieb ohne Effekt; es entwickelten sich zunehmende

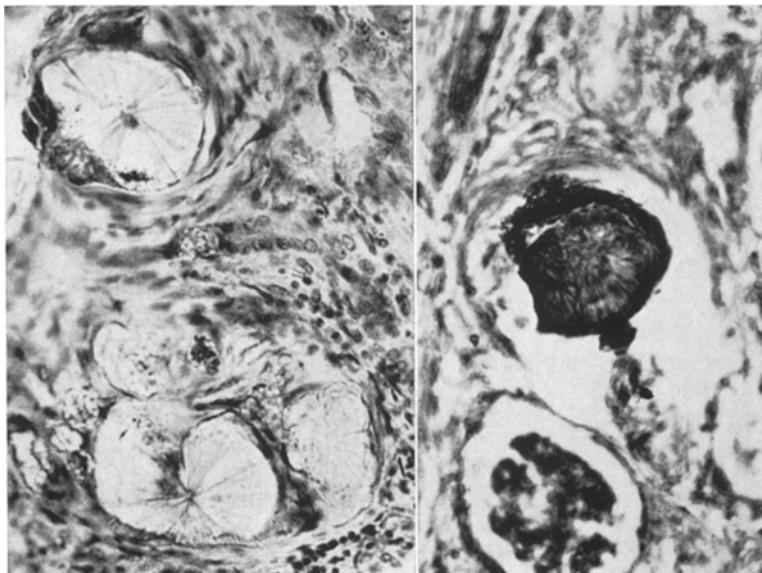


Abb. 2

Abb. 2. Drusenförmige Calciumoxalat-Kristalle, zum Teil von Fremdkörperriesenzellen umgeben, in der Nierenrinde. Fall 2, H.E. Gefrierschnitt, Vergr. 200×

Abb. 3

Abb. 3. Calciumoxalat-Kristalle bei PAS-Färbung: Geschichtete Struktur erkennbar. Fall 2, Vergr. 200×

Ödeme, Meteorismus, Erbrechen und Cyanose und das Kind starb schließlich im Alter von 5½ Monaten.

Klinische Diagnose. Urämische Acidose, wahrscheinlich Cystinspeicherkrankheit.

Bei der *Sektion* (SN 586/57) fanden wir an der 8,9 kg schweren Leiche ausgedehnte Ödeme. Subarachnoidales Hämatom mit Stichkanälen von Ventrikelpunktionen. Darm gebläht, 100 cm³. Ascites. Hydrothorax 50 cm³ beidseits. Herzhöhlen ausgeweitet. Myokard blaß; subpleurale Blutungen. Lungen schwer, rotblau, ebenso auch auf Schnitt, reichlicher Abstrichsaft. Nieren 44 g schwer, fibröse Kapsel gut abziehbar. Sehr deutliche Renculuszeichnung. Oberfläche sonst glatt, blaß, rot, braun, gelblich gestippt. Rinde auf Schnitt körnig, rauh, 2 mm dick. Nierenbecken und Ureteren leer, Schleimhaut zart.

Das Röntgenbild einer Nierenscheibe zeigt eine außerordentlich hochgradige Kristallablagerung feinsten Kalibers, besonders im Rindengewebe (Abb. 4). — Histologisch entsprechen die Nieren vollkommen dem geschilderten Bild bei Fall 2. — In Leber, Milz, Lungen, Myokard und Nebennieren lassen sich keine Kristalle nachweisen. Es besteht eine ausgedehnte hämorrhagische Herdpneumonie.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Calciumoxalat-Nephritis. Schweres subcutanes Ödem. Ödematóse Schwellung von Larynx und Epiglottis. Pseudolobäre Staphylokokkenpneumonie mit ausgedehnten hyalinen Membranen. Tracheobronchitis catarrhalis. Akute Lungenblähung. Subpleurale Blutungen, Dilatatio cordis. Ascites 100 cm³. Hydrothorax beidseits 50 cm³.

Ödem von Lungen und Hirn. Verfettung von Myokard und Leber. Allgemeine Anämie. Subdurales Hämatom über beiden Großhirnhemisphären nach mehrmaliger Sinuspunktion.

Fall 4. B. V., geb. 1921, Hausfrau. Familienanamnese ohne Besonderheiten. Persönliche Anamnese, abgesehen von Masern und einer Geburt, ebenfalls unauffällig. Seit dem 31. Lebensjahr Gewichtsabnahme. Ein Jahr später plötzlicher Krampfanfall im rechten Oberbauch mit leichtem Ikterus und dunklem Urin, hingegen ohne Fieber. Nach Verschwinden dieser Symptome blieb ein starkes Erbrechen, weswegen die Patientin einen Monat später in das Krankenhaus Grabs eingewiesen wurde. Hier fand man neben dem unstillbaren Erbrechen einen stark reduzierten Allgemeinzustand mit Exsicose sowie eine Oligurie von 500—700 cm³

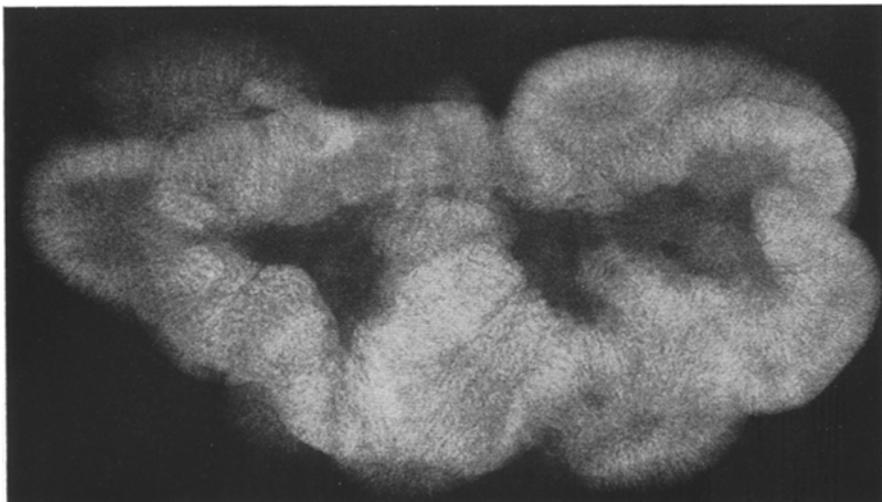


Abb. 4. Röntgenbild einer Nierenscheibe von Fall 3: Ausgedehnte Ablagerung feinster Kristalle fast ausschließlich in der Nierenrinde. Verkleinerung $\frac{4}{5} - \frac{3}{4}$.

täglich. Blutdruck 180—185/95—105, Senkung 74/107, Hb 75%, Leukocyten 6400, im Urin Leukocyten und Bakterien, Albuminurie, Rest-N 275 mg-%, Chlor 363 mg-%, Gesamteiweiß 6,59 g-%. EKG: Myokardschaden. Trotz Infusionen mit Vitaminen und Kochsalz blieb die Oligurie bestehen, dazu traten Ödeme auf; der Rest-N sank nur auf 235 mg-%. Auch nach Verlegung auf die Medizinische Klinik des Kantonsspitals St. Gallen blieb die Urämie bestehen, das Hämoglobin sank auf 45%, dazu zeigte sich eine hämorrhagische Diathese mit Schleimhautblutungen, Suffusionen und positivem Rumpel-Leede. Die Patientin kam in eine Acidose mit Anurie und Kollaps und starb nach 3 Tagen.

Klinische Diagnose. Urämie, bei subakuter (interstitieller?) Nephritis.

Bei der *Sektion* (SN 201/53) fand man: 60 kg schwere, etwas gedunsene weibliche Leiche. Herz 310 g schwer, Spitzen etwas abgerundet, Myokarddicke links 13 mm. Das linke kaudale Epithelkörperchen ist fast bohnengroß, bräunlich, weich, die übrigen Epithelkörperchen nicht sicher nachzuweisen. Haselnußgroßer Cholesterinpigmentstein in der Gallenblase. Nieren zusammen 280 g schwer, beide 12:6:3 cm groß. Oberfläche fein granuliert. Schnittfläche glatt, eigenartig gelblich, Rinde 7 mm breit. Mark weißlich-gelblich gestippt. Nierenbecken-schleimhaut gequollen und gerötet, in beiden Nierenbecken je ein Stein, links dazu ein Ureterstein. Das Röntgenbild der Niere zeigte feinste, in Gruppen stehende, kalkdichte Stippchen, besonders im Mark. Chemische Zusammensetzung der Nierenbeckensteine: Calciumoxalat. Am mazerierten Skelett keine Besonderheiten erkennbar.

Histologie. Die Nierenrinde ist übersät mit typischen Calciumoxalat-Kristallen, die Tubuli in ihrem Bereich schwer atrophisch, das Epithel zum Teil auch zerstört. An anderen Stellen Bildung von Riesenzellen. Die übrigen Tubuli zeigen abgeflachtes, sonst unverändertes Epithel. Die Glomerula sind meist sehr groß mit geringgradiger Verbreiterung der Basalmembranen und des Mesoangiums ohne entzündliche Proliferation. Etwa ein Zehntel der Glome-

rula ist vollkommen hyalin umgewandelt. Zwischenstadien sind nicht nachweisbar. Die Sammelröhren enthalten nur ganz vereinzelte Agglomerate von Kristallen, sonst sind sie eher atrophisch und eng. Das Stroma ist allgemein stark verbreitert mit lockeren, herdförmigen, lympho-plasma-histiozytären Infiltraten, die gelegentlich auch einzelne Eosinophile aufweisen. Gefäße dünnwandig ohne hypertonische oder entzündliche Veränderungen.

Herz, Lunge, Milz, Leber, Hypophyse, Pankreas, Nebennieren, Ovarien, Augen und Knochenmark enthalten keine Kristalle. Im Knochen (Rippen und Beckenkamm) mäßige Fibroosteoklasie mit osteoiden Säumen.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Anhypertonische Urämie, Oesophagitis und Kolpitis uraemica. Pseudolobäre Pneumonie. Lungenödem. — Chronische Calciumoxalat-Nephritis. Nephrolithiasis und Ureterolithiasis links. Renale Anämie. Sekundärer Hyperparathyreoidismus mit wasserklarer Hyperplasie der Epithelkörperchen, renale Osteopathie, konzentrische

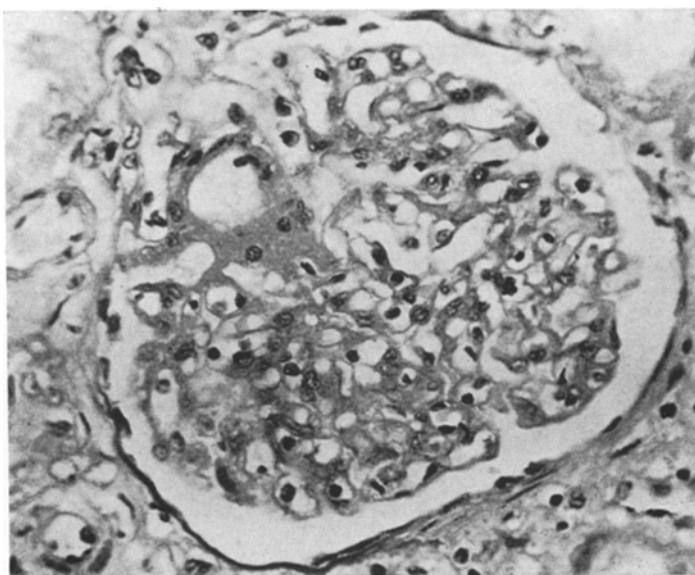


Abb. 5. Glomerulonephrose bei Oxalose. Fall 5. PAS-Färbung. Vergr. 400 ×

Hypertrphie der linken Herz Kammer. Dilatation der Vorhöfe. Fleckförmige Verfettung des Myokards. Cholelithiasis. Entzündliche Milzschwellung. Eosinophilie des Hypophysenvorderlappens. Hyperplasie der Nebennierenrinde beidseits. Hirsutismus.

Fall 5. L. D., geb. 1901, Reisende. Familienanamnese ohne Besonderheiten. Mit 37 Jahren sog. „Nierenentzündung“ mit sehr starken Schmerzen in der Nierengegend ohne Ödeme. Sonst angeblich immer gesund. Das jetzige Leiden begann im 56. Altersjahr, 2 Monate ante exitum, mit starkem Erbrechen, Durst und Inappetenz; zuletzt auch Auftreten von violetten Flecken an den Unterschenkeln. Die Patientin wurde deshalb in die Medizinische Klinik des Kantonsspitals St. Gallen eingewiesen. Hier bestand ebenfalls ein dauernder Brechreiz und eine leichte Exsiccose. Allgemeinstatus sonst nur wenig auffällig. Druckdolenz beidseits im Unterbauch, violette, wegdrückbare Verfärbungen an beiden Unterschenkeln, Akrozyanose. Keine Anzeichen von Herzdekompensation. Blutdruck 145/100. Hb 77%, Leukocyten 13000, Albuminurie und Pyurie mit *E. coli* im Urin. Senkung 50/55. Prothrombinzeit 67%, Rest-N 241 mg-%, Xanthoprotein 150 E, Alkalireserve 5 Vol.-%, Chlor 298 mg-%, Phosphor 18,6 mg-%, Calcium 10 mg-%, Natrium 312 mg-%, Kalium 22,8 mg-%, alkalische Phosphatase 4,8 B.E. Nach 2 Tagen betrug der Rest-N 283 mg-%, die Patientin kam in einen Kollaps mit 2:1 Überleitungsblock und Linksschenkelblock im EKG und starb kurz darauf.

Klinische Diagnose. Chronische diffuse Glomerulonephritis. Urämie.

Sektion (SN 110/57): 61,5 kg schwere weibliche Leiche. Urinöser Geruch der Organe. Herz 330 g schwer, linke Kammer 13 mm. Nebennierenrinde 1 $\frac{1}{2}$ mm dick, goldgelb. Spongiosa

von Rippen und Wirbelkörpern auffällig kompakt. Nieren 170 g schwer, gut dekapsulierbar. Oberfläche blaß, fein granuliert. Schnittfläche mäßig deutlich. Rinde auf 2–3 mm verschmälert, sehr blaß. Brüchigkeit herabgesetzt, Konsistenz erhöht. Nierenbecken und Ureteren schlank, nicht gerötet, keine Steine.

Das Röntgenbild einer Nierenscheibe deckt sich vollständig mit demjenigen von Fall 3, indem die Nierenrinde und die Columnae Bertini außerordentlich dicht von feinsten Kristallen übersät sind. — Mikroskopisch zeigen diese Nieren die stärkste interstitielle Bindegewebsvermehrung und die ausgedehntesten Infiltrate, welche qualitativ jedoch nicht unterschiedlich sind von den oben beschriebenen. Die Kristallablagerung lässt sich vor allem tubulär nachweisen; sie ist außerordentlich dicht. Basalmembranen und Mesoangium der Glomerula wiederum ganz leicht verdickt, aber nicht aufgesplittert (Abb. 5). Spärliche Glomerula sind verödet ohne Entzündungsreste. Übergangsveränderungen bestehen allmählich in zunehmendem Schlingenkollaps. Gefäße mit leicht fibrosierter Intima ohne wesentliche Verfettung. — In Myokard, Lungen, Leber, Milz, Pankreas und Hypophyse sind keine Kristalle nachweisbar.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Calciumoxalat-Schrumpfniere. Urämie. Urämischer Geruch der Organe. Gastroenteritis uraemica. Hirnödem. Exzentrische Hypertrophie beider Herzkammern. Geringgradige Hypertrophie der Nebennierenrinde beidseits. Allgemeine Anämie. Hämosiderose der Milz.

Klinische Befunde

Die Oxalose ist vorwiegend eine Krankheit des frühen Kindesalters, kann aber auch später noch auftreten (Abb. 6a). Sie kommt bei beiden Geschlechtern ungefähr gleich häufig vor: Von den 49 hier berücksichtigten Fällen (41 der Literatur

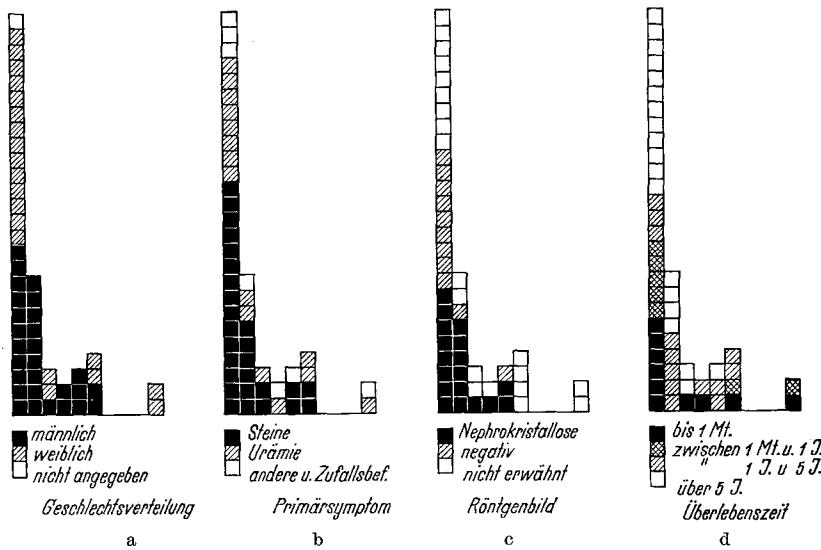


Abb. 6a—d. Klinische Befunde. Das Grundschema zeigt die Verteilung der 49 Fälle auf Altersklassen von je 6 Jahren, wobei das Alter beim ersten Auftreten der Oxalose maßgebend ist

und 8 eigene) sind 28 männlichen und 20 weiblichen Geschlechtes. Im Falle von LEPOUTRE ist das Geschlecht nicht angegeben (Abb. 6a). Bezüglich Initialsymptomen und Anamnese lassen sich zwei ganz verschiedene Typen herausarbeiten (Abb. 6 b): Beim ersten steht das Steinleiden, die Urolithiasis, absolut im Vordergrund; dementsprechend sind Steinkoliken, Hämaturie, Harnwegsinfekte die ersten Symptome. Später weisen viele Patienten in der Anamnese oft mehrfache Operationen wegen Steinen im Harntrakt auf. Die Steinbildung kann außerordentlich massiv sein und schon wenige Monate nach vollständiger Ausräumung

der Harnwege zu einem schweren Rezidiv führen. Trotzdem kann die Krankheit jahrelang verlaufen bis die Niereninsuffizienz auftritt. — Beim zweiten Typ, den man als asymptomatisch, still oder schleichend bezeichnen kann, macht sich die Krankheit erst durch die Urämie bemerkbar. Leitsymptome sind daher Übelkeit und Erbrechen, beim Kleinkind Entwicklungsstillstand und Dystrophie. Da der Urämie bereits eine irreversible Niereninsuffizienz zugrunde liegt, führt diese Form relativ schnell ad exitum: Die durchschnittliche Dauer, vom Auftreten der ersten Symptome an gerechnet, beträgt nur 35 Tage. Dieser Verlauf wurde bei allen 8 Fällen der Literatur, welche das erste Lebensjahr nicht erlebt haben, ange troffen. — Nur wenige Fälle lassen sich nicht in eine dieser Gruppen einreihen. Oft handelt es sich dabei um solche, welche zufällig oder bei systematischen Geschwisteruntersuchungen entdeckt worden sind.

Die klinische Diagnose muß sich auf einige wenige, aber eindeutige Symptome stützen. Vor allem kommt der Hyperoxalurie pathognomonische Bedeutung zu.

Die Oxalsäureausscheidung im Urin (normalerweise in 24 Std 20—40 mg) wird mit 95—163 mg (NEWNS und BLACK), 180—200 mg (APONTE und FETTER), 160—240 mg bzw. 162—370 mg [ARCHER et al. (1)], 175 mg (SHEPARD et al.), 53—71 mg (MARSHALL und HORWITZ), 98—363 mg (HÖSLI et al.), 74—160 mg (LAGRUE et al.), 200—250 mg (PYRAH et al.), 90—200 mg (DAVIS), 40 mg (HUGHES, Fall 2), angegeben. Ein anderes beweisendes Symptom ist der Nachweis von Calciumoxalat-Kristallen im Sternalpunktat; am Lebenden ist er aber erst LAGRUE et al. gelungen. Auch aus der Nierenbiopsie kann die Diagnose mit Sicherheit gestellt werden; sie wurde von LEPOUTRE, ARCHER et al. (1) (Fall 2), MARSHALL und HORWITZ (Fall 3) sowie PYRAH et al. durchgeführt. Die weiteren Symptome sind auch sehr wichtig, für sich allein aber nicht beweisend: Spontan abgegangene oder durch einen operativen Eingriff gewonnenen Steine bestehen chemisch aus fast reinem Calciumoxalat. Röntgenologisch wird oft eine Nephrokristallinose gefunden (Abb. 6c), d. h. eine Ablagerung von schattendichten Partikeln in der Niere. Die Röntgenologen bezeichnen dieses Bild als Nephrocalcinose; wir möchten diesen Ausdruck jedoch vermeiden, da er pathologisch-anatomisch als Kalkablagerungen in den Nieren definiert ist. Bei der Oxalose finden wir hingegen nie Kalk und das Röntgenbild weist im Gegensatz zur Nephrocalcinose in der Nierenrinde eine höhere Schattendichtigkeit auf als im Mark. Leider ist das Problem der Bestimmung des Oxalsäuretiters im Blut noch nicht vollständig gelöst, weshalb die Interpretation der wenigen bekannten Resultate noch mit einigen Unsicherheitsfaktoren belastet ist (s. unten).

Alle anderen Symptome weisen in unspezifischer Art auf ein Nierenleiden hin. Sie sind durch das Steinleiden, die Harnwegsinfektion und vor allem die mit der Zeit unweigerlich und unaufhaltsam einsetzende Niereninsuffizienz bedingt. Der Allgemeinzustand ist oft reduziert, meist wird eine Anämie gefunden. In 9 Fällen wird eine Hypertonie erwähnt. Im Urin sind Eiweiß und manchmal Oxalatkristalle nachweisbar. Die Urinchemie ergibt Zeichen der distal-tubulären Insuffizienz [herabgesetzte NH₃-Synthese, vermehrte Alkaliausscheidung (SIMKÓ), verminderte Rückresorption von Phosphor (LAGRUE et al.)]. Die Clearancewerte sind erniedrigt. Die Bluts serumwerte sind vorerst unverändert (sofern nicht ein sekundärer Hyperparathyreoidismus hinzutritt), zeigen später eine latente Acidose und im finalen Stadium eine acidotische Urämie (erhöhter Rest-N, erhöhter Harnstoff, Hyperphosphatämie, herabgesetzte Alkalireserve, usw.). Gelegentlich besteht eine Osteoporose mit Skelettschmerzen. Dieser Verlauf der Krankheit kann bis heute therapeutisch nicht beeinflußt werden.

Von den 49 Fällen sind nur wenige *in vivo* diagnostiziert worden (LEPOUTRE; NEWNS und BLACK; ARCHER et al. (1); ORGAARD und SÖDERHJELM; MARSHALL und HORWITZ; HÖSLI et al.; SHEPARD et al.; LAGRUE et al.; DAVIS; PYRAH et al.). Wie schon erwähnt, dürfte dies darauf zurückzuführen sein, daß die Oxalose bis anhin nur wenig bekannt war. An Hand der 3 Kardinalsymptome: Nephrokristallose, Hyperoxalurie und Calciumoxalat-Urolithiasis ist die Diagnose unschwer zu stellen. Besonders bei der kindlichen Urolithiasis oder Urämie muß an die Oxalose gedacht werden.

Pathologisch-anatomische Befunde

Als Todesursache fanden wir in unseren hier mitgeteilten 5 Beobachtungen sowie den drei früheren, stets eine renale Urämie. Dasselbe gilt von sämtlichen in der Literatur beschriebenen Fällen. Die Niere steht somit pathologisch-anatomisch im Vordergrund des Bildes; allerdings scheint sie nur das Haupterfolgsorgan zu sein ohne primäre Störungen aufzuweisen (s. Abschnitt Pathogenese).

Makroskopisch werden die Nieren von allen Autoren sehr gleichmäßig beschrieben: Sie sind verkleinert, die Kapsel ist, besonders bei den Erwachsenenfällen, verdickt und etwas adhaerent, die Oberfläche ganz fein granuliert oder auch gewellt, gelegentlich grobhöckerig. Auffällig ist ferner die Blässe von Ober- und Schnittfläche. Diese letztere ist zudem rauh und in den meisten Fällen wird ein Knirschen beim Schneiden vermerkt. Makroskopisch feststellbare Steine im Parenchym beobachteten OSTRY, OIGAARD und SÖDERHJELM, sowie PYRAH et al. Die Konsistenz des Gewebes ist stark erhöht, die Brüchigkeit herabgesetzt. Die Nierenbeckenschleimhaut ist in den meisten Fällen verdickt. In den 32 in der Literatur beschriebenen Sektionsfällen und den acht eigenen finden sich 18 mit Steinen in den abführenden Harnwegen. In fünf weiteren Fällen wurden Steine autoptisch nicht erwähnt, obschon anamnestisch solche vorhanden gewesen sein müssen.

Nierenmißbildungen spielen bei der Calciumoxalat-Schrumpfniere, nach den Angaben in der Literatur beurteilt, keine Rolle. DE TONI et al. beschreiben eine Hufeisenniere, ZOLLINGER und ROSEN MUND (Fall 3) die Agenesie einer Niere, beides sind wohl Zufallsbefunde. Das Röntgenbild einer Nierenscheibe (s. Abb. 4) läßt die außerordentlich dichte, feinkörnige Ablagerung von kontrasterzeugenden Kristallen erkennen. Bei dieser Nephrokristallose sind im Unterschied zur Nephrocalcinoze vor allem die Rindenabschnitte befallen und nicht die Papillen. Die Veränderungen entsprechen also denjenigen, welche auch *in vivo* erfaßt werden können (Abb. 6c).

Der *mikroskopische* Befund der Nieren ist ein recht gleichmäßiger in sämtlichen Fällen, wobei nur zwischen den Kindern und den Erwachsenen gewisse, vermutlich durch die unterschiedliche Dauer der Erkrankung bedingte, Unterschiede zu vermerken sind. Die Kristalle sind vor allem im Bereich der inneren Rinde massiert (Abb. 7), etwas weniger häufig findet man sie in der äußeren Rinde, noch spärlicher in der Markrindengrenze und in den Sammelröhren fehlen sie zum Teil vollkommen, in anderen Fällen enthalten einzelne Sammelröhren große Kristallagglomerate. Ablagerungen von Kristallen in den Kapselräumen der Glomerula, wie sie GODWIN et al., sowie RANDERATH und BOHLE beschreiben, konnten wir in keinem unserer Fälle feststellen.

Die einzelnen Kristalle sind ausgesprochen radiär gebaut mit zackiger Umgrenzung. Viele zeigen auch Büschel-, Rosetten- oder Garbenstruktur, bei anderen kann man von Drusen sprechen (Abb. 2). Die große Mehrzahl der Kristalle zeigt einen Durchmesser von 20—30 μ , viele erreichen oder übertreffen sogar die Glomerulumgröße. Bei einem Großteil der Kristalle ist noch einwandfrei festzustellen, daß sie in den Hauptstücken liegen, wobei das darunter liegende Epithel alle Übergänge zwischen normaler Größe, schwerer Atrophie und vollkommener Nekrose aufweisen kann. Einzelne Kristalle scheinen somit frei im Bindegewebe zu liegen, wo sie dann relativ rasch von Fremdkörperriesenzellen umscheidet

werden. In perivasculärer Lage, also entsprechend den Lymphgefäßen, finden sich nie Kristallniederschläge; ein lymphogener Abtransport fällt somit außer Betracht.

Die Kristalle weisen stets eine leichte gelbe Eigenfarbe auf. Bei PAS-Färbung wird der Farbstoff verschieden konzentriert von den Kristallen absorbiert (Abb. 3), ebenso bei der Membranfärbung nach ALLEN. Bei besonders günstig gelagerten Fällen läßt sich dabei eindeutig eine Schichtung erkennen, die an die Jahrringe eines quergeschnittenen Baumstamms erinnert. Es scheint sich somit als Basis in den Kristallen Harnmucoid zu finden, ferner muß ein appositionelles Wachstum als gesichert angesprochen werden.

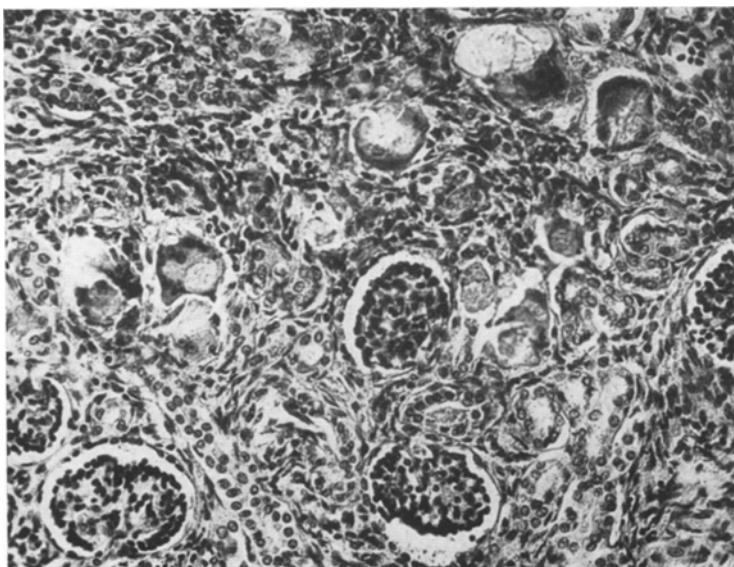


Abb. 7. Calciumoxalat-Schrumpfniere bei 3 Monate altem Kind (von auswärts zugesandter Fall). Kristallablagerungen vorwiegend in der inneren Rinde. In der Umgebung große Fremdkörperriesenzellen und reichlich entzündliche Infiltrate

Die Morphologie der Kristalle und ihre Verteilung im Nierengewebe deckt sich mit dem symptomatischen Calciumoxalat-Niederschlag (Abb. 8), welchen wir bei schweren renalen Acidosen häufig beobachten (ZOLLINGER 1952, SPÜHLER und ZOLLINGER 1953, SCHEIDEgger 1958, DOMANSKI 1950, LAAS 1941, MACALUSO und BERG 1959). Vermutlich liegt dabei jedoch keine Mehrproduktion von Oxalsäure vor, sondern nur eine vermehrte Niederschlagsbildung bei schwerer Acidose. In quantitativer Hinsicht unterscheiden sich aber die idiopathische Oxalose und der symptomatische Oxalatniederschlag der Niere unbedingt, denn bei der ersten Form ist das Rindengewebe mit Kristallen übersät, bei der letzteren findet man nur pro schwaches Vergrößerungsfeld ein bis zwei und zudem kleine Einzelkristalle, die meist frei im Tubuluslumen liegen. Gerade bei der mit schwerer Acidose einhergehenden Chromoproteinniere kann man aber verfolgen, wie die Kristalle langsam in das Epithel eingebaut werden, unter Zerstörung dieses letzteren (ZOLLINGER 1952, Abb. 34).

Chemisch bestehen die Kristalle aus Calciumoxalat-Monohydrat, Kristallart Whewellit (MULLOY und KNUTTI, ZOLLINGER und ROSEN MUND, DAVIS et al.,

OSTREY, NEIMANN et al., ANTOINE et al.) und zwar betrug der Gehalt der Nieren nach ZOLLINGER und ROSEN MUND zwischen 2,5 und 7,5% Calciumoxalat, berechnet auf das Frischgewicht, nach YING CHOU und DONOHUE 36% des Trockengewichtes. Der Calciumgehalt der Nieren beträgt nach EDWARDS 136 mg, nach KATZUNI und SANDBANK 188 mg und nach HUGHES 12,5 mg und 57 mg pro 1 g trockenes Nierengewebe (normal 0,45 mg). Die Steine schließlich, welche in den Harnwegen gelegentlich gefunden werden, enthalten 71—98% Calciumoxalat (unser Fall 4, DAVIS et al.).

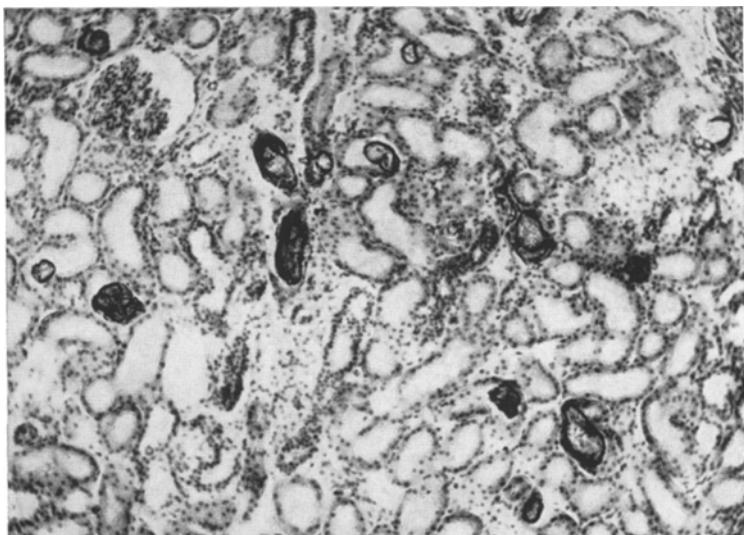


Abb. 8. Symptomatische Calciumoxalat-Niederschläge in der Niere bei schwerster Acidose im Gefolge eines Typhus abdominalis. (SN 994/56, Path. Institut Zürich, Prof. E. UEHLINGER)

Die Kristalle sind sehr stark doppelbrechend und irisierend (Abb. 1). Die von RANDERATH und BOHLE beobachteten Calciumoxalat-Trihydratfeln mit abgerundeten Ecken konnten wir nirgends nachweisen, ebenso fehlen die für das Urinsediment so typischen, von PYRAH et al. auch in einer Oxaloseniere beschriebenen Sargdeckelformen (Calciumoxalat-Dihydrat) vollkommen. Die Kossasche „Kalkfärbung“ fällt, da es sich um eine Phosphatreaktion handelt, erwartungsgemäß negativ aus. VOIGT hat eine spezifische Färbung des Calciumteils der Kristalle angegeben, welche auf der Fällung als Calciumnaphthalhydroxamat beruht. Die Kristalle sind unlöslich in Kalilauge, Natronlauge, Essigsäure und Ammoniak und löslich in Salpetersäure, 10% Schwefelsäure und 10% Salzsäure; in letzterer bilden sich reichlich Blasen nach Veraschung bei 400°.

Die Glomerula lassen bei den jüngeren Kindern keinerlei Veränderungen nachweisen, bei den älteren und bei den Erwachsenen sind die Basalmembranen herdförmig verquollen, das Mesoangium etwas verbreitert (Abb. 5, 9). Entzündliche Veränderungen der Glomerula fehlen jedoch in allen Fällen. Das Endothel, das Kapslelepithel und das Deckepithel der Schlingen ist durchwegs unverändert.

Die Tubuli zeigen, abgesehen von der oben erwähnten, durch die Kristalle hervorgerufenen, Schädigung mehr distal, also im Bereich der Henleschen

Schleifen und auch der Sammelröhren, ausgedehnte Ausfälle, wobei die einzelnen Nephrone atrophisch werden und schließlich vollkommen verschwinden. Es läßt sich eindeutig nachweisen, daß dieser atrophische Vorgang ein nephrongebundener ist, wobei vermutlich zufolge einer ersten Auskristallisierung von Calciumoxalat eine proximale Harnstauung mit dadurch geförderter erneuter Ablagerung stattfindet, während daneben liegende Tubuli fast unverändert sein können. Die Basalmembranen der Tubuli sind bei den jungen Kindern meist zart, gelegentlich schon etwas verdickt, bei älteren Kindern und besonders bei Erwachsenen sind sie ausgesprochen plump und hyalin; die zugehörigen Tubuli sind schwer atrophisch (Abb. 9).

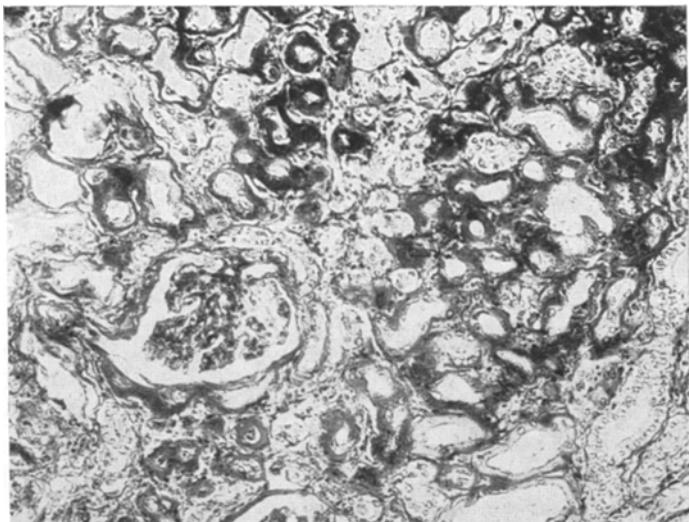


Abb. 9. Hochgradige Verdickung der tubulären Basalmembranen und der Glomerulumkapsel im Bereich der befallenen Nephrone bei Calciumoxalat-Schrumpfniere. Fall 2 von ZOLLINGER und ROSENmund 1952, Membranfärbung nach ALLEN. Vergr. 120 ×

Das Stroma läßt, besonders in der Markrindenzone, zum Teil aber bis hinaus reichend in die Rinde, und gelegentlich herdförmig in den Papillen, größere und kleinere, vorwiegend lymphocytäre Herde erkennen, in deren Bereich das Stroma deutlich sklerosiert und verbreitert ist. Eine wesentliche Faservermehrung ist nicht zu vermerken. Dagegen sind die Fasern deutlich hyalinisiert. Die Gefäße sind in allen unseren Fällen zart, insbesondere zeigen sie weder entzündliche noch hypertensive Veränderungen.

Die Nosologie der beschriebenen Nierenveränderungen ist nicht einfach. Sie entspricht in allen Einzelheiten den von GEISER durch Injektion von schwer löslichen Sulfonamiden bei Ratten erzeugten Nierenschädigungen. Unseres Erachtens handelt es sich um eine chronisch-interstitielle Nephritis mit nephrotischer Komponente.

Das Vorkommen von extrarenalen Ablagerungen von Calciumoxalat-Kristallen wird in 38 Autopsiefällen (30 der Literatur, 8 eigene) wie folgt vermerkt: Skelet 15×, Myokard 13×, Gefäße 8×, Thymus und Schilddrüse je 5×, Milz 5×, Hoden, Nebennieren, Lunge, Pankreas und Leber je 2×. Nur vereinzelte

Mitteilungen betreffen Kristallablagerungen in Lymphknoten, Ovarien, Hirn, Hypophysenvorderlappen, Auge und Parathyreoidea. In den hier mitgeteilten fünf eigenen Beobachtungen haben wir speziell in den genannten Organen mikroskopisch nach Kristallen gesucht, doch konnten solche trotz Anwendung gekreuzter Nicols in keinem Fall nachgewiesen werden. Diese Ablagerungen sind also, wie auch die Beobachtungen anderer Autoren zeigen, kein obligater Befund. Wir können uns daher der Ansicht von ARCHER et al. (1) sowie SCOWEN, STANSFIELD und WATTS (1959), daß extrarenale Oxalatdepots definitionsgemäß zur Oxalose gehören, nicht anschließen. Die Frage, unter welchen Bedingungen sie zur Ausbildung kommen, ist noch nicht gelöst. Wir glauben, daß es sich um ein quantitatives Problem handelt. Im Blut dürfte nämlich Oxalsäure kaum in freier Form vorkommen, sondern wegen ihrer sehr starken Affinität zum Calcium nur als Calciumoxalat. Dieses ist jedoch sehr schwer löslich; die obere Grenze des möglichen Oxalsäureblutspiegels dürfte somit durch die maximale Löslichkeit des Calciumoxalats bestimmt sein. Hieraus kann man zwangslässig ableiten, daß es zu extrarenalen Oxalatablagerungen kommen muß, wenn das Oxalatangebot diese Grenze überschreitet.

Eine primäre Hyperfunktion der Parathyreoidea spielt beim Zustandekommen der Calciumoxalat-Schrumpfniere, im Unterschied zu gewissen Fällen von Nephrocalcinose, sicher keine Rolle. Allerdings wurden in 6 Fällen vergrößerte Epithelkörperchen beschrieben, jedoch handelt es sich stets um eine diffuse Vergrößerung mit wasserhellenden Zellen, die als sekundär interpretiert werden muß (HOLLÓSI; DAVIS et al.; KATZUNI und SANDBANK; ZOLLINGER und ROSEN MUND, Fall 3; MULLOY und KNUTTI; unser Fall 4). In einzelnen dieser Fälle konnte auch eine durch die Parathyreoidea ausgelöste Fibroosteoklasie des Knochens nachgewiesen werden (ZOLLINGER und ROSEN MUND; DAVIS et al.; DUNN; MULLOY und KNUTTI; unser Fall 4). In 12 weiteren Autopsien wurden die Epithelkörperchen ausdrücklich als normal beschrieben, ebenso in 2 Fällen operativ und autopsisch. In den übrigen Fällen ist über die Epithelkörperchen nichts vermerkt worden.

Pathogenese der Oxalose

Die folgenden früher aufgestellten Hypothesen zur Erklärung der Pathogenese der Oxalose werden heute von den meisten Autoren abgelehnt, da sie nicht alle Befunde erklären können: Primär erhöhte Durchlässigkeit des Glomerulums für Oxalsäure; primäre, eventuell infektiose Nierenschädigung mit sekundärer Oxalatablagerung (VISCHER); kongenitale Insuffizienz der distalen Tubuli mit Acidose (SIMKÓ); Veränderung der Löslichkeitsbedingungen des Oxalats im Blut (YING CHOU und DONOHUE, DUNN, SIMKÓ); Ausscheidungsinsuffizienz der Glomerula (DE TONI et al.). Diese Hypothesen suchten die primäre Veränderung in den Nieren; nach der heute vorherrschenden Auffassung ist jedoch die alleinige Erklärung im Vorliegen einer Stoffwechselstörung mit Hyperoxalämie zu suchen, bei welcher sowohl Nierenveränderungen wie Oxalatablagerungen in den übrigen Organen nur sekundäre Folge sind. Erst im weiteren Verlauf steht die Niere völlig im Vordergrund. Das Krankheitsbild ist daher im Tierversuch durch künstliche Erhöhung des Oxalsäureblutspiegels reproduzierbar (s. II. Teil).

Die Oxalsäure wird in den Nieren größtenteils als solche, zum Teil als Oxalursäure ausgeschieden (HAWK et al.). Möglicherweise liegt auch eine glomerulo-

tubuläre Ausscheidung vor; der Oxalatgehalt wechselt allerdings im Verlauf der Tubuluspassage nicht wesentlich [ARCHER et al. (3)]. Das Calciumoxalat wird also nicht als solches ausgeschieden, sondern bildet sich erst in den Tubuli mit dem hier sezernierten Calcium; die Glomerula sind daher kristallfrei. Über die Pathogenese der Frühstadien der Nierenveränderungen sagen die Oxalosefälle nicht viel aus, da hier autoptisch naturgemäß sehr fortgeschrittene Stadien gefunden werden. An ihre Stelle müssen das Studium von akuten Oxalsäurevergiftungen und der Tierversuch treten (s. II. Teil). Das Spätstadium, die Calciumoxalat-Schrumpfniere, das wir oben, übrigens ganz in Übereinstimmung mit den übrigen Autoren, beschrieben haben, muß als *chronisch-interstitielle Nephritis* bezeichnet werden. Diese Form der Nierenentzündung kann grundsätzlich von der granulomatösen Entzündung des Niereninterstitiums, der sog. Pyelonephritis, abgegrenzt werden (Literatur s. SPÜHLER und ZOLLINGER 1953). In Übereinstimmung mit der Deutung, welche GEISER den durch Injektion von schwer löslichem Sulfonamid erzeugten Nierenveränderungen gab, fassen wir die entzündliche nicht-granulomatöse Veränderung des Niereninterstitiums bei Oxalose als Folge vor allem der mechanischen Wirkung der Kristallablagerungen auf. Daneben muß aber, wie dies ja vor allem bei der akuten Oxalsäurevergiftung (Kleesalzvergiftung usw.) wohl bekannt ist, auch noch ein toxischer Faktor mitspielen. An sich könnte die Verdickung der Basalmembranen der Tubuli auch im Rahmen der chronisch-interstitiellen Entzündung entstanden sein, jedoch zeigt die bei allen älteren Fällen vorhandene, allerdings nicht sehr ausgesprochene, analoge Veränderung der Glomerula (chronische Glomerulonephrose), daß die generalisierte Stoffwechselstörung an diesem Prozeß zum mindesten teil hat (s. auch ZOLLINGER und ROSEN-MUND 1952). Die bei der akuten Oxalsäure-Nephritis im Vordergrund stehende Epithelveränderung konnten wir, wie schon in der letzten Arbeit (ZOLLINGER und ROSEN-MUND 1952), bei den chronischen Fällen von Oxalose nicht nachweisen. Die gefundenen Epithelveränderungen sind als rein mechanisch und durch die Kristalle ausgelöst zu bezeichnen.

Die Ausfällung der Kristalle geschieht, wie dies auch HOLLÓSI; VISCHER; RANDERATH und BOHLE, ARCHER et al. (1) und andere betonen, in den Tubuli. Dabei kommt es durch Verlegung des Harnabflußweges zu retrograder Stauung des Harns und vermehrter Ausscheidung von Calciumoxalat-Kristallen. Die mangelhafte Funktion der distalen Tubuli bringt die Gefahr der Acidose mit sich, welche durch Calciumausscheidung kompensiert wird; dadurch wird aber die Kristallbildung weiter gefördert. Weiter wird das Epithel durch die Kristalle dermaßen geschädigt, daß es schließlich zugrunde geht, so daß die Kristalle anscheinend direkt im Interstitium liegen. Sie werden dann von neugebildeten (epithelialen?) Riesenzellen umgeben. Auch hier wiederum ist auf die Analogie zu den Versuchen von GEISER (Sulfonamidschädigung der Niere) hinzuweisen. Ferner finden wir ganz analoge Vorgänge bei der Gichtniere (KOLLER und ZOLLINGER).

Mehrere Autoren (HOLLÓSI, ZOLLINGER und ROSEN-MUND, SCOWEN, STANSFIELD und WATTS, PYRAH et al.) betonen die relative Armut der narbigen Nierenbezirke an Kristallen. Diese Beobachtung zeigt einerseits, daß die Kristalle sicher aus dem Primärharn stammen, denn in diesen Zonen besteht sicherlich eine reduzierte Harnbereitung. Auf der anderen Seite muß doch geschlossen werden, daß die

Kristalle bei längerem Liegenbleiben teilweise wieder aufgelöst werden können, denn nur auf diese Weise sind die eigenartigen kristallarmen Streifennarben zu erklären.

Der nicht als Kristallniederschlag liegenbleibende Teil des Oxalats führt zur Hyperoxalurie und diese wiederum zu der im klinischen Verlauf oft so sehr im Vordergrund stehenden Urolithiasis (analog zur Cystinurie und Xanthinurie [ARCHER et al. (2)]). Die Steinbildung ist allerdings nicht obligat und nicht proportional zur Schwere der Oxalose, da sie im allgemeinen nicht nur von der Urinkonzentration des betreffenden Stoffes (maximale Löslichkeit des Calciumoxalats 1,8 %), sondern auch von der Magnesiumkonzentration und den Schutzkolloiden abhängig ist (KHOURI). In diesem Zusammenhang sei noch erwähnt, daß die banale Oxalatlithiasis, die sog. „juvenile Hyperoxalurie“ und das etwas diffuse Krankheitsbild, das früher als Oxalurie, Oxalämie oder Oxalsäuregicht beschrieben wurde (JEGHERS und MURPHY; NEVILLE; J. W. GROTT, LOEPER), mit der Oxalose ursächlich wahrscheinlich gar nichts zu tun haben. Sie scheinen im übrigen auch keine Hyperoxalurie aufzuweisen (POWERS und LEVATIN).

Bei der Oxalose trägt die Urolithiasis dazu bei, daß die Fälle immer einen unaufhaltsam progressiven Verlauf nehmen und immer durch Niereninsuffizienz tödlich enden, indem die Steine durch Harnstauung den Nierenschaden verstärken und gelegentlich wohl auch Pyelonephritiden begünstigen; eigentliche pyelonephritische Narben sind allerdings nur selten nachweisbar (z. B. ZOLLINGER und ROSEN-MUND, Fall 3).

Die Veränderungen der anderen Organe können in indirekte und direkte Oxalosefolgen unterteilt werden. Als indirekt bezeichnen wir den Calciumverlust aus dem Skelett (Demineralisation). Wie dargelegt, hängt er eng mit der Acidose zusammen. Es kann schließlich zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus kommen. Direkt zur Oxalose gehören die Oxalatablagerungen in den anderen Organen; sie sind Folge des hohen Blutspiegels (s. oben). Man hat dabei von Oxalat-Thesaurismose gesprochen (DE TONI et al.); der Ausdruck Oxalsäure-Diathese scheint uns korrekter, da keine aktive, eventuell organselektive Speicherung vorliegt, sondern rein passive Aufnahme eines im Blut im Überschuß vorhandenen Stoffes. Nur das Skelett wird dabei etwas bevorzugt. DUNN schreibt dies dem Calciumgehalt zu. Es würde damit wenigstens hier eine nicht nur rein passive Speicherung vorliegen. Dazu paßt, daß BRUBACHER et al. (2) bei rachitischen Ratten eine signifikante Herabsetzung der Oxalsäurespeicherung im Skelett gefunden haben. Generell kann gesagt werden, daß sich die Calciumoxalat-Kristalle im Gewebe nicht völlig inert verhalten, da, besonders im Knochenmark, eine bindegewebige Reaktion zu beobachten ist. Allerdings besteht die Möglichkeit, daß diese durch Abspaltung freier Oxalsäure verursacht wird. Während die Oxalose in den übrigen Organen, von den Nieren natürlich abgesehen, keine klinisch erfassbaren und irgendwie wichtigen Veränderungen verursacht, nimmt auch in dieser Beziehung das Skelett eine gewisse Sonderstellung ein. DUNN betrachtet die Anämie als direkte Oxalosefolge wegen Einschränkung des blutbildenden Markes. Daneben ist wohl noch ein renaler Faktor wirksam. Im weiteren zeigen auffallenderweise gerade die wenigen Fälle der Literatur mit Kleinwuchs (ZOLLINGER und ROSEN-MUND, Fall 3; DUNN; HOLLÓSI; DE TONI et al.) eine deutliche Ablagerung von Calciumoxalat in den Epiphysenfugen und besonders in den provisorischen

Verkalkungszonen, so daß im Gegensatz zu früheren Autoren doch ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Oxalose und verzögertem Wachstum angenommen werden muß.

Aetiologie der Hyperoxalämie

Die Bestimmung des Oxalsäuretiters im Blut ist sehr schwierig und wurde erst selten aufgeführt. Früher wurden als Normalwerte 2—15 mg-% angegeben (GUILLAUMIN; JÜRGENS und SPEHR; MÜLLER; KHOURI; I. V. GROTT). Nach JEGHERS und MURPHY sind diese Werte jedoch zu hoch und diejenigen von BARETT (0,23—0,77 mg-%) sowie BARBER und GALLIMORE (0,4—0,6 mg-%) der Wirklichkeit eher entsprechend. Die wenigen bei Oxalose gelungenen Bestimmungen lassen sich damit gut in Übereinstimmung bringen: LAGRUE et al. gaben einen Wert von 0,8 mg-% an, den sie als stark erhöht bezeichneten und SHEPARD et al. fanden in ihrem Oxalosefall 0,9 mg-%, in Kontrollfällen weniger als 0,5 mg-%. Es scheint also, daß Serumwerte über 0,6 mg-% einer Hyperoxalämie entsprechen; ob diese Werte wirklich zuverlässig sind, kann aber erst nach Vorliegen weiterer Resultate entschieden werden.

Die Oxalsäure des Körpers kennt 3 Quellen:

1. Exogen: a) Nahrungsmittel (Rhabarber, Spinat, Schokolade usw.; ausführliche Tabellen bei KHOURI sowie JEGHERS und MURPHY). b) Gifte (Kleesalz, Äthylenglykol).

2. Stoffwechsel der Darmflora, besonders der Coli.

3. Endogen: (Stoffwechselprodukt aus verschiedenen Reaktionsgruppen).

Die Hyperoxalämie muß durch überschießende Lieferung einer dieser Quellen bedingt sein.

ad 1. Exogenes Oxalat kommt als Ursache für die Oxalose nicht in Frage. Es konnten nie in dieser Richtung positive Anamnesen erhoben werden, und bei in vivo diagnostizierten Fällen wurde die Unabhängigkeit der Hyperoxalurie von exogener Zufuhr festgestellt (ARCHER et al., PYRAH et al., SHEPARD et al.). Hingegen ist ein akutes Krankheitsbild durch abnorm hohe exogene Zufuhr bekannt (sekundäre Hyperoxalurie nach englischer Nomenklatur): die akute Oxalsäurenephritis bei Kleesalz- und Äthylenglykolvergiftung.

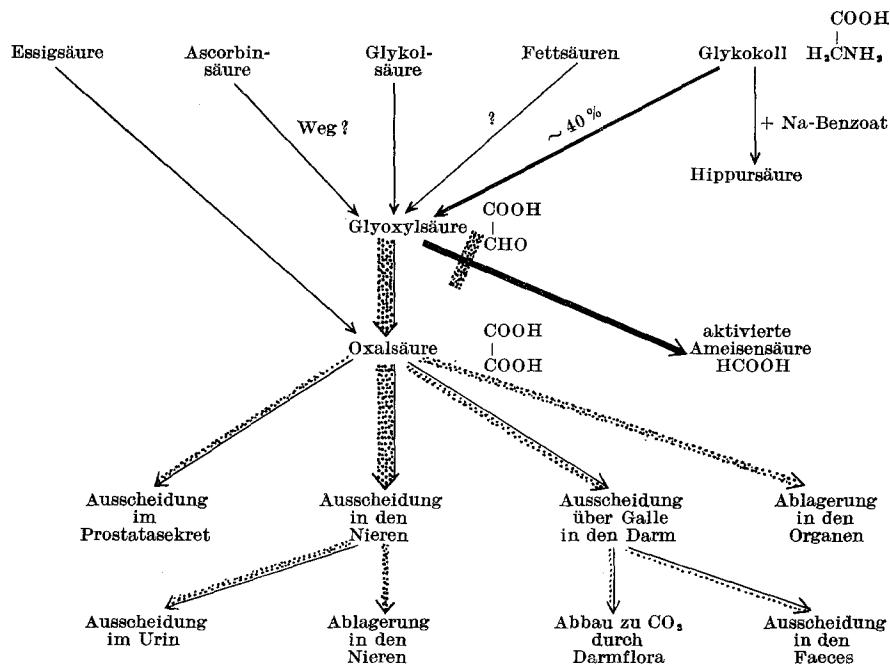
ad 2. Hyperoxalurien durch gesteigerten Stoffwechsel der Intestinalflora sind als Krankheitsbild nicht bekannt. Durch Darmsterilisation kann bei Oxalose keine Verminderung der Hyperoxalurie erreicht werden (HÖSLI et al.). Die Hyperoxalurien bei Parasiten wie Lamblien, Taenien, Entamoeba coli usw. gehören nicht hierher, da sie endogen durch eine Pankreasinsuffizienz bedingt sind (FINCK).

ad 3. Endogene Hyperoxalämien soll man bei unbehandeltem Diabetes, Lebereirrhose, Pankreasinsuffizienz, Infektionskrankheiten, Hypoxämien, Gicht, kardialer Cyanose, Acidose usw. sehen. In allen Fällen mit acidotischer Komponente muß allerdings an die Möglichkeit gedacht werden, daß, wie schon oben ausgeführt, gar keine Hyperoxalurie vorliegt, sondern nur eine Erleichterung des Niederschlages in den Nieren. Die Frage wird erst durch Blutspiegelbestimmungen gelöst werden können. Es ist klar, daß keiner der eben angeführten Zustände als Ursache der Oxalose in Frage kommt. Keiner genügt, um auch nur einen größeren Teil aller bekannten Oxalosefälle zu erklären; ebenso spricht das Vorkommen bei so kleinen Kindern (Fall 2) sowie die familiäre Häufung (s. unten) doch sehr für ein Krankheitsbild sui generis. Die oben aufgeführten Hyperoxalämien sind nur

„Epiphänomene der betreffenden Stoffwechselstörung“ (SANDOZ) und als solche meist ohne weitere Bedeutung. Ob sie einmal so stark und langdauernd sein können, daß sie zur Calciumoxalat-Schrumpfniere führen, das Bild der Oxalose also imitieren, ist sehr fraglich. Gewisse Autoren (BURKE) reihen die Kombination von Oxalose und Diabetes (z. B. Fall 2 von ZOLLINGER und ROSEN MUND) hier ein. Wir glauben uns aber nicht berechtigt, eine Calciumoxalat-Schrumpfniere als diabetisch verursacht zu etiquettieren, solange wir dies nicht positiv beweisen können. Auch die Frage, ob generell die Erwachsenenfälle als symptomatische Oxalose von den jugendlichen Fällen abzutrennen seien, kann unseres Erachtens nicht bejaht werden, da weder klinischer Verlauf, pathologische Anatomie noch Altersverteilung, zwei voneinander trennbare Gruppen erkennen lassen. Auch diese Frage kann aber erst endgültig entschieden werden, wenn einmal ein sichere und nicht zu komplizierte Methode zur Bestimmung des Oxalsäuretiters im Blut zur klinischen Verfügung steht. — Auf Grund dieser Überlegungen können wir sagen, daß der Oxalose eine primäre, idiopathische Oxalsäurediathese zugrunde liegen muß. Zu deren besserem Verständnis ist eine Darstellung des Oxalsäurestoffwechsels unumgänglich.

Die Oxalsäure kann endogen aus Proteinen, Kohlenhydraten, Ascorbinsäure und eventuell über α -oxy- β -Ketosäure und Glyoxylsäure aus Lipoiden gebildet werden (genaueres s. bei HöSLI et al.). Diese Bildung ist normalerweise allerdings sehr geringfügig. Das Hauptgewicht wird heute auf die Aminosäuren gelegt: Nach verschiedenen Versuchen, darunter mit Gewebskulturen, entsteht Oxalsäure aus Glykokoll über Glyoxylsäure (D'ABRAMO und TOMASOS; NAKADA und WEINHOUSE; TRAMPERTI und VANTAGGI). Durch ^{14}C -Glykokoll wurde diese Umwandlung bewiesen (CRAWHALL, MOWBRAY, SCOWEN und WATTS; WYNGAARDEN und VERNER). Der Großteil der Glyoxylsäure wird normalerweise zwar in aktivierte Ameisensäure übergeführt (NAKADA und WEINHOUSE; NAKADA et al.). Bei der Oxalose konnten SCOWEN, CRAWHALL und WATTS in Glykokoll inkorporiertes ^{13}C nach oraler Verabreichung bald im Urinoxalat nachweisen, so daß kein Zweifel mehr darüber bestehen kann, daß die Oxalsäure bei Oxalose wenigstens zum Teil aus dem Glykokoll stammt (vgl. Schema). ARCHER et al. (3) stellten daher die Hypothese auf, daß bei Oxalose eine vermehrte Produktion von Glyoxylsäure aus Glykokoll vorliege, wobei wegen eines von NAKADA et al. an der Rattenleber gezeigten Engpasses bei der Umwandlung von Glyoxylsäure in aktivierte Ameisensäure der Hauptstrom in Richtung Oxalsäure laufe. Da der Glyoxyltitr im Blut noch nie bestimmt werden konnte, fehlt dieser Theorie jedoch der letzte Beweis. ARCHER et al. (3) glaubten sie aber dadurch bestätigt, daß sie durch Natriumbenzoatbelastung bei Oxalose eine deutliche Herabsetzung des Urinoxalats erreichen konnten. Natriumbenzoat bewirkt nämlich die teilweise Umwandlung von Glykokoll in Hippursäure (ARNSTEIN und NEUBERGER; SIMKIN und WHITE). MARSHALL und HORWITZ sahen aber im gleichen Versuch keine signifikante Veränderung und CRAWHALL, SCOWEN und WATTS konnten durch radioaktive Markierung nur für ein Drittel bis die Hälfte des Oxalats die Herkunft aus dem Glykokoll bestätigen, was durchaus den Verhältnissen beim normalen Menschen entspricht (40% nach CRAWHALL, MOWBRAY, SCOWEN und WATTS). Eine andere bekannte Quelle der Oxalsäure ist die Ascorbinsäure; durch erhöhte Zufuhr konnte zum Teil eine Erhöhung der Hyperoxalurie erreicht werden (HÖSLI et al.), von anderen Autoren hingegen nicht (SHEPARD et al.). Wenn man darauf tendiert, eine einzige Störung als Ursache der Oxalose zu suchen, kann man aus der Tatsache, daß der Anteil der verschiedenen Muttersubstanzen an der Oxalsäuregenese beim normalen Organismus wie bei der Oxalose gleich groß ist, nur den Schluß ziehen, daß die Störung auf einer ziemlich fortgeschrittenen Stufe des Stoffwechsels, also bei der Oxalsäure selber oder bei ihrem unmittelbaren Vorläufer, der Glyoxylsäure, zu suchen ist. YING CHOU und DONOHUE postulierten einen gehemmten Abbau der Oxalsäure, HEUBNER und HÜCKEL, CURTIN und KING, JUST sowie BRUBACHER et al. (1) haben aber gezeigt, daß die Oxalsäure ein Stoffwechselprodukt ist, welches vom animalen Organismus nicht mehr, sondern nur von der Intestinalflora abgebaut werden kann.

Schema. Stoffwechsel der Oxalsäure. Punktierter Linien: postulierte Veränderungen bei der Oxalose



Aus den heute vorliegenden Befunden und Ergebnissen muß unseres Erachtens der Schluß gezogen werden, daß bei der Oxalose eine Abbaustörung der aus verschiedenen Quellen stammenden Glyoxylsäure vorliegt: Infolge einer fermentativen Störung erfolgt der Abbau nicht in aktivierte Ameisensäure (genauer Gang der Reaktion, s. NAKADA und SUND), sondern durch Verstärkung einer normalerweise nur geringgradig vor sich gehenden und *in vitro* mit Xanthinoxidase katalysierbaren (NAKADA und WEINHOUSE) Reaktion in Oxalsäure (Schema). Es liegt somit eventuell der Defekt eines einzigen Fermentes vor, eine „molekulare Krankheit.“

Über die Ursache der Störung kann noch nichts Definitives gesagt werden. Im Tierversuch konnten GERSHOFF et al. bei der Katze durch B_6 -Avitaminose eine Hyperoxalurie mit typischer Calciumoxalat-Schrumpfniere erzeugen; extrarenale Ablagerungen wurden dabei nicht beobachtet. Die Zusammenhänge mit der menschlichen Oxalose sind noch ganz unklar. Beim Menschen weisen gewichtige Indizien auf eine Vererbung hin.

Während ARCHER et al. (2) in den Familien ihres früher publizierten Falles sowie in derjenigen von NEWNS und BLACK keine Hyperoxalurie nachweisen konnten, bemerkten DE TONI und DURAN, daß der Vater des Patienten von DE TONI et al. eine Hyperoxalurie aufweise. LAGRUE et al. fanden bei Mutter und Bruder ihres Falles Nierensteinanfälle bei einer Hyperoxalurie von 81 bzw. 101 mg/24 Std. Auch SHEPARD et al. konstatierten eine familiäre Hyperoxalurie von über 50 mg/24 Std in 3 Generationen. Im Fall von DUNN ist die Anamnese des Vaters verdächtig. Im weiteren sind verschiedene Geschwisterfälle bekannt: Ein Bruder des Falles von NEWNS und BLACK starb mit $8\frac{1}{2}$ Jahren an Niereninsuffizienz bei Calciumoxalat-Stenen, ein solcher des Falles von GODWIN et al. mit $8\frac{1}{2}$ Jahren an „Glomerulonephritis“ mit bilateraler Urolithiasis (keine Autopsie), über 2 Brüder von 23 bzw. 39 Jahren mit

autoptisch gesicherter Oxalose berichtet EDWARDS; APONTE und FETTER machen dasselbe über 3 Brüder (darunter 2 eineiige Zwillinge). Unter den 4 von OIGAARD und SÖDERHJELM publizierten Geschwistern befinden sich zwei autoptisch gesicherte Oxaloosen und ein weiterer klinisch ziemlich sicherer Fall; der vierte ist anamnestisch wahrscheinlich. Schließlich möchten wir als sehr gewichtiges Argument unseren Geschwisterfall anführen (Fälle 1 und 2); das sehr frühe Todesalter von $7\frac{1}{2}$ Wochen bzw. $7\frac{1}{2}$ Monaten und die Konsanguinität der Eltern sind dabei besonders bemerkenswert. Letztere ist sonst noch in 3 Fällen gefunden worden: Bei HUGHES sowie in einem nicht näher beschriebenen und deshalb hier nicht weiter berücksichtigten Fall von SCOWEN, WATTS und HALL sind die Eltern Cousins I. Grades; das von ROYER et al. publizierte, mit $3\frac{1}{2}$ Monaten gestorbene Kind war aus dem Inzest eines Geschwisterpaars hervorgegangen.

Es zeigen also 19 der 49 hier behandelten Fälle in irgendeiner Form familiäres Vorkommen, so daß man wohl eine genetisch determinierte, offenbar autosomal-recessiv vererbte Krankheit annehmen muß. Warum sich diese manchmal erst im vorgerückten Alter manifestiert, ist unbekannt; es kann sich um eine milder Form handeln.

Zusammenfassung

Mitteilung von 5 neuen Fällen von Oxalose, darunter 2 Geschwister (Eltern im 8. Grade konsanguin). An Hand von 8 eigenen und 41 sicheren Fällen aus dem Schrifttum kann festgestellt werden, daß vor allem Kinder in den ersten 6 Lebensjahren betroffen sind. Entweder äußert sich die Oxalose als Calciumoxalat-Urolithiasis oder in Form einer Schrumpfniere mit Ausgang in Urämie. Pathologisch-anatomisch handelt es sich um eine Calciumoxalat-Nephrokristallose mit Bevorzugung der Rinde und kompliziert durch eine chronisch-interstitielle Nephritis mit Glomerulo-Tubulonephrose. Gelegentlich werden auch andere Organablagerungen gefunden. Die zugrunde liegende Störung ist die Hyperoxalämie, welche wahrscheinlich auf einer Fermentinsuffizienz beruht, wodurch die Glykolsäure nicht in Ameisensäure umgewandelt werden kann und deshalb zu Oxalsäure abgebaut wird. Die Grundursache dieser Stoffwechselstörung ist jedoch unbekannt, möglicherweise handelt es sich um eine genetische Determination mit recessiver Vererbung.

Summary

A report of 5 new cases of oxalosis, from which 2 are siblings (parents with 8th degree of consanguinity) is given. On the basis of 8 personal cases and 41 proven cases from the literature, it can be shown that it is mainly children in the first 6 years of life who are afflicted. Oxalosis manifests itself either as calcium oxalate urolithiasis or as a contracted kidney terminating in uremia. The morbid anatomy reveals a calcium oxalate nephrocystallosis with cortical preference complicated by a chronic interstitial nephritis with glomerulo-tubulonephrosis. Occasionally, other organs demonstrate crystal deposition. The fundamental disturbance is the hyperoxalemia which probably results from enzyme insufficiency whereby glycolic acid cannot be transformed into formic acid and becomes, therefore, broken down into oxalic acid. The basic cause of this metabolic disturbance is, to be sure, unknown; it may be a genetic trait with recessive inheritance.

Literatur

ANTOINE, B., R. SLAMA, F. JOSSE, H. MONTERA, R. HABIB et M. G. RICHET: La destruction du parenchyme rénal par envahissement de cristaux d'oxalate de calcium. Presse méd. 68, 803 (1960).

- APONTE, G. E., and T. R. FETTER: Familial idiopathic oxalate nephrocalcinosis. Amer. J. clin. Path. **24**, 1363 (1954).
- ARCHER, H. E., A. E. DORMER, E. F. SCOWEN and R. W. E. WATTS: (1) Primary hyperoxaluria. Lancet **1957 II**, 320. — (2) Observations on the possible genetic basis of primary hyperoxaluria. Ann. hum. Genet. **22**, 373 (1958). — (3) The aetiology of primary hyperoxaluria. Brit. med. J. **1958 I**, 175.
- ARNSTEIN, H. R. V., and A. NEUBERGER: Hippuric acid synthesis in the rat. Biochem. J. **50**, 154 (1951).
- ARONS, W. L., W. R. CHRISTENSEN and M. C. SOSMAN: Nephrocalcinosis visible by x-rays associated with chronic glomerulonephritis. Ann. intern. Med. **42**, 260 (1955).
- BARBER, H. H., and E. J. GALLIMORE: The metabolism of oxalic acid in the animal body. Biochem. J. **34**, 144 (1940).
- BARRETT, J. F.: Absorption and excretion of oxalate. Lancet **1942 II**, 574.
- BROŽ, O., Z. ŠTOVÍČEK, u. I. STĚPÁN: Oxalosis (Analyse eines Einzelfalles). Klin. Wschr. **35**, 1042 (1957).
- BRUBACHER, G., M. JUST, H. BODUR u. K. BERNHARD: (1) Zur Biochemie der Oxalsäure. I. Schicksal und Halbwertszeit im Organismus der Ratte. Abbau durch Aspergillus niger. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **304**, 173 (1956). — (2) Zur Biochemie der Oxalsäure. II. Ausscheidung und Retention infizierter 1,2-C¹⁴-Oxalsäure bei normalen, rachitischen und alloxandiabetischen Ratten. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **305**, 248 (1956).
- BURKE, E. C.: Oxalosis. Mod. Probl. Pädiat. **3**, 314 (1957).
- BURKE, E. C., A. H. BAGGENSTOSS, C. A. OWEN jr., M. H. POWER and O. W. LOHR: Oxalosis. Pediatrics **15**, 383 (1955).
- CRAWAHILL, J. C., R. R. MOWBRAY, E. F. SCOWEN and R. W. E. WATTS: Conversion of glycine to oxalate in a normal subject. Lancet **1959 II**, 810.
- CRAWAHILL, J. C., E. F. SCOWEN and R. W. E. WATTS: Conversion of glycine to oxalate in primary hyperoxaluria. Lancet **1959 II**, 806.
- CURTIN, C. O. H., and C. G. KING: The metabolism of ascorbic acid-1-C¹⁴ and oxalic acid-C¹⁴ in the rat. J. biol. Chem. **216**, 539 (1955).
- D'ABRAMO, F., e E. TOMASOS: Sintesi di glicina in omogeniati di fegato. Boll. Soc. ital. Biol. sper. **31**, 1609 (1955).
- DAVIS, H.: Metabolic causes of renal stones in children. J. Amer. med. Ass. **171**, 2199 (1959).
- DAVIS, J. S., W. G. KLINGBERG and R. E. STOWELL: Nephrolithiasis and nephrocalcinosis with calcium crystals in kidneys and bones. J. Pediat. **36**, 323 (1950).
- DIETRICH, E. A.: Harnsteine im Kindesalter. Arch. Kinderheilk. **101**, 26 (1934).
- DOMANSKI, T. J.: Experimental urolithiasis: Calcium oxalate stone. Amer. J. clin. Path. **20**, 707 (1950).
- DUNN, H. G.: Oxalosis; report of a case with review of the literature. Amer. J. Dis. Child. **90**, 58 (1955).
- EDWARDS, D. L.: Idiopathic familial oxalosis. Arch. Path. (Chicago) **64**, 564 (1957).
- FINCK, Ch.-J.: De l'oxalurie d'origine parasitaire. Paris méd. **26**, 62 (1936).
- GEISEL, W.: Experimentell erzeugte chronisch-interstitielle Nephritis. Virchows Arch. path. Anat. **330**, 463 (1957).
- GERSHOFF, S. N., F. F. FARAGALLA, D. A. NELSON and S. B. ANDRUS: Vitamin B₆ deficiency and oxalate nephrocalcinosis in the cat. Amer. J. Med. **27**, 72 (1959).
- GODWIN, J. T., M. F. FOWLER, E. F. DEMPSEY and P. H. HENNEMAN: Primary hyperoxaluria and oxalosis. New Engl. J. Med. **259**, 1099 (1958).
- GOETTSCH, E., and J. D. LYTTLE: Clinical Pediatric Urology (Campbell) **1054**. Philadelphia u. London: W. B. Saunders Company 1951.
- GROTT, J. V.: Méthode de dosage de l'acide oxalique dans le plasma, le sérum et les globules rouges du sang. Acta gastro-ent. belg. **18**, 772 (1955).
- GROTT, J. W.: Über die Möglichkeit der Entstehung akuter Gichtanfälle auf Grund von Oxalsäure-Stoffwechselstörungen. Schweiz. med. Wschr. **72**, 492 (1942).
- GUILLAUMIN, C.: La diathèse oxalique. Exposés ann. Biochim. méd. **3**, 270 (1942).
- HAWK, P. B., B. L. OSER and W. H. SUMMERTON: Practical Physiological Chemistry, 833. London: Churchill 1947. Zit. bei NEWNS u. BLACK.
- HEUBNER, W., u. R. HÜCKEL: Einige Befunde bei oxalatvergifteten Hunden. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **178**, 749 (1935).

- HÖSLI, P. O., M. JUST u. H. VETTERLI: Oxalose. *Urol. int.* (Basel) **8**, 234 (1959).
- HOLLÓSI, K.: Oxalose. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **96**, 220 (1957).
- HUGHES, D. T. D.: The clinical and pathological background of two cases of oxalosis. *J. clin. Path.* **12**, 498 (1959).
- JEGHERS, H., and R. MURPHY: Practical aspects of oxalate metabolism. *New Engl. J. Med.* **233**, 208 (1945).
- JÜRGENS, R., u. G. SPEHR: Zur Physiologie und Pathologie des Oxalsäurestoffwechsels. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **174**, 456 (1933).
- JUST, M.: Experimentelle Beiträge zum Verhalten exogener Oxalsäure im Tierkörper. *Inaug.-Diss. Basel* 1956.
- KATZUNI, E., and U. SANDBANK: Oxalosis. *Arch. Dis. Childh.* **34**, 61 (1959).
- KHOURI, J.: Physiopathologie de l'acide oxalique chez l'homme (diathèse oxalique). Paris: Masson & Cie. 1948.
- KOLLER, F., u. H. U. ZOLLINGER: Gichtische Glomerulosklerose. *Schweiz. med. Wschr.* **75**, 97 (1945).
- LAAS, E.: Oxalatablagerungen und Sammelröhrennekrosen in der Niere. *Frankfurt. Z. Path.* **55**, 265 (1941).
- LAGRUE, G., M. H. LAUDAT, PH. MEYER, M. SAPIR and P. MILLIEZ: Oxalose familiale avec acidose hyperchlémique secondaire. *Sem. Hôp. Paris* **35**, 2023 (1959).
- LEPOUTRE, C.: Calculs multiples chez un enfant; infiltration du parenchyme rénal par des dépôts cristallins. *J. urol. méd.* **20**, 424 (1925).
- LEVIN, R. L.: Oxalosis. A case report and discussion of pathogenesis. *Maryland med. J.* **9**, 77 (1960).
- LOEGER, M.: Rhumatisme chronique et oxalémie. *Nutrition (Paris)* **2**, 151 (1932).
- LUND, T., and E. RESKE-NIELSEN: Nephrolithiasis and nephrocalcinosis with calcium oxalate crystals in the kidneys and other organs. *Acta path. microbiol. scand.* **38**, 353 (1956).
- MACALUSO, M. P., and N. O. BERG: Calcium oxalate crystals in kidneys in acute nephrosis and other renal diseases with functional failure. *Acta path. microbiol. scand.* **46**, 197 (1959).
- MARSHALL, V. F., and M. HORWITZ: Oxalosis. *J. Urol. (Baltimore)* **82**, 278 (1959).
- MASSAREAT, S.: Oxalose. *Inaug.-Diss. Heidelberg* 1958.
- MÜLLER, P. B.: Zur Kenntnis der mikroanalytischen Bestimmung der Oxalsäure im biologischen Material. *Inaug.-Diss. Zürich ETH* 1937.
- MULLOY, M., and R. E. KNUTTI: An unusual case of calcium oxalate deposits in the kidney of a young infant. *J. Pediat.* **39**, 251 (1951).
- MUNZINGER, H., H. OTTENSMEIER u. K. SCHREIER: Untersuchungen zum Stoffwechsel der Oxalsäure bei einem Kind mit Oxalose. *Klin. Wschr.* **37**, 1082 (1959).
- MYERS, N. A. A.: Urolithiasis in childhood. *Arch. Dis. Child.* **32**, 48 (1957).
- NAKADA, H. I., B. FRIEDMANN and S. WEINHOUSE: Pathways of glycine catabolism in rat liver. *J. biol. Chem.* **216**, 583 (1955).
- NAKADA, H. I., and L. P. SUND: Glyoxylic acid oxidation by rat liver. *J. biol. Chem.* **233**, 8 (1958).
- NAKADA, H. I., and S. WEINHOUSE: Studies of glycine oxidation in rat tissues. *Arch. Biochem.* **42**, 257 (1953).
- NEIMANN, N., G. RAUBER, M. PIERSON, G. GENTIN, J.-G. MARCHAL et R. BÉNE: Considérations sur l'oxalose infantile. *Arch. franc. Pédiat.* **14**, 360 (1957).
- NEUSTEIN, H. B., S. S. STEVENSON and L. KRAINER: Oxalosis with renal calcinosis due to calcium oxalate. *J. Pediat.* **47**, 624 (1955).
- NEVILLE, D. W.: Constitutional factor in oxaluria. *Urol. cutan. Rev.* **39**, 32 (1935).
- NEWNS, G. H., and J. A. BLACK: A case of calcium oxalate nephrocalcinosis. *Gt. Ormond Str. J.* **1953**, 40.
- ÖIGAARD, H., u. L. SÖDERHJELM: Familial oxalosis. *Acta Soc. Med. upsalien.* **62**, 176 (1957).
- OSTRY, H.: Nephrocalcinosis. *Canad. med. Ass. J.* **65**, 465 (1951).
- PETER, H.: Über einen Fall von renaler Rachitis mit Abscheidung von Kalkkristallen in der Niere. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **89**, 98 (1952).
- POWERS, H. H., and P. LEVATIN: A method for the determination of oxalic acid in urine. *J. biol. Chem.* **154**, 207 (1944).

- PYRAH, L. N., C. K. ANDERSON, A. HODGKINSON and P. M. ZAREMBSKI: A case of oxalate nephrocalcinosis and primary hyperoxaluria. *Brit. J. Urol.* **31**, 235 (1959).
- RANDERATH, E., u. A. BOHLE: Die Pathomorphologie der Oxalsäureausscheidung. In *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. V/2, S. 228. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.
- ROYER, P., J. LHIRONDEL, R. HABIB, H. LESTRAOET et J. CORBIN: Acidose rénale hyperchlémique du nourrisson due à une oxalose. *Arch. franc. Pédiat.* **15**, 1371 (1958).
- SANDOZ, L. M.: Quelques précisions sur la diathèse oxalique. *Praxis* **38**, 1107 (1949).
- SCHEIDEGGER, S.: Pathologisch-anatomischer Beitrag zur Frage der chronischen interstitiellen Nephritis in Anschluß an Abusus von phenacetinhaltigen Analgetika. *Bull. schweiz. Akad. med. Wiss.* **14**, 139 (1958).
- SCOWEN, E. F., J. C. CRAWHALL, and R. W. E. WATTS: Incorporation of carboxyl-carbon atom of glycine into oxalate in a case of primary hyperoxaluria. *Lancet* **1958 II**, 300.
- SCOWEN, E. F., A. G. STANFELD and R. W. E. WATTS: Oxalosis and primary hyperoxaluria. *J. Path. Bact.* **77**, 195 (1959).
- SCOWEN, E. F., R. W. E. WATTS and E. G. HALL: Further observations on the genetic basis of primary hyperoxaluria. *Ann. hum. Genet.* **23**, 367 (1959).
- SHEPARD, T. H., E. G. KREBS and L. S. LEE: Studies of familial oxalosis. *Amer. J. Dis. Child.* **96**, 490 (1958).
- SIMKIN, J. L., and K. WHITE: The formation of hippuric acid; the influence of benzoate administration on tissue glycine levels. *Biochem. J.* **65**, 574 (1957).
- SIMKÓ, I.: Oxalosis. *Ann. paediat. (Basel)* **189**, 1 (1957).
- SPÜHLER, O., u. H. U. ZOLLINGER: Die chronisch-interstitielle Nephritis. *Z. klin. Med.* **151**, 1 (1953).
- TONI, G. DE, and P. DURAND: Observations on two opposite clinical situations: renal acidosis and alkalosis. *Ann. paediat. (Basel)* **193**, 257 (1959).
- TONI, G. DE, P. DURAND e C. ROSSO: L'ossalosi: una nuova malattia del ricambio a carattere tesaurismotico. *Minerva pediat. (Torino)* **9**, 623 (1957).
- TRAMPETTI, G., e L. VANTAGGI: Metabolismo della glicina. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* **24**, 1100 (1948).
- VAUGHAN, J. H., M. C. SOSMAN and T. D. KINNEY: Nephrocalcinosis. *Amer. J. Roentgenol.* **58**, 33 (1947).
- VISCHER, W.: Calciumoxalatschrumpfniere mit Urämie. *Schweiz. Z. Path.* **10**, 286 (1947).
- VOIGT, G. E.: Der histochemische Nachweis des Calciums im Calciumoxalat bei der Äthylen-glykolvergiftung. *Acta path. microbiol. scand.* **41**, 89 (1957).
- WEILAND, O., u. K. JOBST: Über die Oxalose beim Erwachsenen. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **101**, 95 (1960).
- WYNGAARDEN, J. B., and J. V. VERNER: The biosynthesis of oxalate from glycine-1-C¹⁴ in man. *Clin. Res.* **2**, 266 (1958).
- YING CHOU, L., and W. L. DONOHUE: Oxalosis. Possible "inborn error of metabolism" with nephrolithiasis and nephrocalcinosis due to calcium oxalate as predominating features. *Pediatrics* **10**, 660 (1952).
- ZOLLINGER, H. U.: Anurie bei Chromoproteinurie (Hämolyssenniere, Crush-Niere). Stuttgart: Georg Thieme 1952.
- ZOLLINGER, H. U., u. H. ROSENKRANZ: Urämie bei endogen bedingter, subakuter und chronischer Calciumoxalatniere (Calciumoxalatnephritis und Calciumoxalatschrumpfniere). *Schweiz. med. Wschr.* **82**, 1261 (1952).

Professor Dr. H. U. ZOLLINGER, Pathologisches Institut
Kantonsspital, St. Gallen/Schweiz