

Endogene Oxalose mit Manifestation im Erwachsenenalter

W. MOHR und D. HEY

Abteilung für Pathologie II der Universität Ulm (Leiter: Prof. Dr. G. BENEKE) und
Medizinische Kliniken und Polikliniken der Justus Liebig-Universität Gießen
(Abteilung: Prof. Dr. H. G. LASCH)

Eingegangen am 27. Dezember 1968

Endogenous Oxalosis Producing Symptoms in Adults

Summary. A postmortem study of a 34 year old women with primary oxalosis is reported. Histologically crystallized material was found predominantly in the urinary excretory system. There was no chronic pyelonephritis. Crystals were also found within the cytoplasm of muscle cells of the arterial blood vessels, the esophagus and the heart. Intracapillary oxalate crystals were detected in the lung and glomerula. The disease was probably hereditary, since a brother had also died of this disease. In both cases special attention is called to the oxalate crystals in the media of the arterial blood vessels of the cutis and corium, which led to symptoms of Raynaud's disease.

Zusammenfassung. Es wird über einen Fall von endogener Oxalose bei einer 34jährigen Frau berichtet. Die Diagnose konnte erst postmortale gestellt werden. Pathologisch-anatomisch standen Kristallablagerungen im Ausscheidungssystem der Niere im Vordergrund. Es bestand nicht das Bild einer pyelonephritischen Schrumpfniere. Weitere Kristallablagerungen fanden sich in der glatten Muskulatur der Blutgefäße, des Oesophagus sowie in der Herzmuskelatur. Eine capilläre Ablagerungsform konnte in der Lunge und in den Nierenglomerula nachgewiesen werden. Der hereditäre Charakter der Erkrankung wurde durch die retrograde Klärung der Ursache der Urämie des verstorbenen Bruders wahrscheinlich gemacht. Hervorzuheben sind bei dem vorliegenden Fall sowie bei der Krankheit des Bruders die Ablagerungen von Oxalatkristallen in den arteriellen Blutgefäßen der Cutis und des Coriums, die zu Raynaud-artigen Erscheinungen führten.

Seit der Erstbeschreibung eines Falles von Oxalose durch LEPOUTRE (1925) ist die Zahl der in der Literatur mitgeteilten Fälle bis zum Jahre 1964 auf über 100 angestiegen (HOCKADAY u. Mitarb., 1964). Dabei ist der Anteil der Erwachsenen am Krankheitsbild der Oxalose gering.

Während die primäre Oxalose eine seltene Krankheit darstellt, kann häufig die sekundäre Oxalose im Verlaufe der Urämie verschiedener Ätiologie beobachtet werden. Im Untersuchungsmaterial von BEDNAR u. Mitarb. (1961) fanden sich bei der Autopsie von Urämifällen in 64 % Oxalatkristalle in den Nieren und in 13 % extrarenale Kristallablagerungen. BANKL und REGELE (1967) fanden bei 45 % von Urämiepatienten Oxalatkristallablagerungen.

Eine eindeutige Abtrennung der primären Oxalose von den sekundären Formen dürfte nur in den Fällen möglich sein, in denen pathologisch-anatomisch kein Anhalt für ein primäres Nierenleiden besteht und in denen der klare Nachweis der Heredität geführt werden kann.

Kasuistik

Vorgeschichte

Im vorliegenden Fall handelt es sich um eine 34 Jahre alt gewordene Frau.

Beide Eltern der Patientin waren gesund. Ein Bruder des Vaters sowie eine Schwester der Mutter litten an Diabetes mellitus. Ein Bruder der Patientin starb mit 28 Jahren infolge Nierenversagens, nachdem seit dem 17. Lebensjahr wiederholt Nierensteine aus Calciumoxalat aufgetreten waren. In der Terminalphase seiner Erkrankung litt er an schweren Raynaud-artigen Durchblutungsstörungen an Händen und Füßen. Die Ätiologie der Urämie konnte klinisch nicht geklärt werden. Erst durch eine nachträgliche Durchmusterung der postmortal entnommenen Muskelbiopsie (die Obduktion in toto war von den Angehörigen verweigert worden) konnte die Diagnose Oxalose retrospektiv gestellt werden. Weitere familiäre Leiden waren nicht bekannt.

Die Patientin hatte 2 gesunde Kinder.

Bis auf die Kinderkrankheiten Masern und Keuchhusten war die Patientin stets gesund. Mit 27 Jahren litt sie am Ende der ersten Gravidität unter starken Rückenschmerzen, die mit einer Proteinurie einhergingen. Die Symptome klangen nach der komplikationslosen Entbindung schnell ab. Eine zweite Gravidität im Alter von 32 Jahren verlief normal. Mit 33 Jahren bemerkte die Patientin erstmals bis zu 5 mm im Durchmesser große stark schmerzende Knoten an beiden Handrücken. Unter antirheumatischer Behandlung besserten sich die Beschwerden. Mit 34 Jahren wurde eine Anämie von 66% Hb beobachtet. Kurze Zeit später wurde die Patientin im Zustand der Urämie in die Klinik aufgenommen.

Klinische Untersuchung

Bei der klinischen Untersuchung fielen leichte Knöchelödeme auf. Haut und Schleimhäute waren minderdurchblutet. Über dem Mittelgelenk des linken Mittelfingers fand sich ein etwa 3 mm im Durchmesser großes derbes schmerhaftes Knötchen. Der Blutdruck lag bei 170/110 mm Hg. Am Augenhintergrund wurde eine leichte angiospastische Retinopathie sowie ein Papillenödem diagnostiziert.

Laborbefunde

BSG: 25/60 mm n. W.; Hb: 8,2 g-%; Ery: $2,9 \cdot 10^6/\text{mm}^3$; Leukocyten: $5000/\text{mm}^3$; Thrombocyten: $123\,000/\text{mm}^3$; Sternalmark: Hypoplasie des gesamten Markes. Kalium: 5,95 mval; Calcium: 4,1 mval; anorganisches Phosphat: 4,3 mval; Chlorid: 99,9 mval; SGOT: 2,5 mE; SGPT: 2,7 mE; alkalische Phosphatase: 105 mE; Serumleisen: 119 $\mu\text{g}\text{-}\%$; Serumkupfer: 81 $\mu\text{g}\text{-}\%$; antinukleäre Faktoren: neg.; Antistreptolysintiter: neg.; C-reaktives Protein: neg.; Rheumafaktoren: neg.

Elektrophorese. Albumin: 2,41 g-%; α_1 -Globulin: 0,20 g-%; α_2 -Globulin: 0,65 g-%; β -Globulin: 0,62 g-%; γ -Globulin: 1,38 g-%. Immunelektrophorese: keine Paraproteine; β -Lipoproteine und Transferrin vermindert. Gerinnungsanalyse unauffällig.

Urinstatus. Protein: 30—100 mg-%; Zucker: leicht pos.; Reaktion: neutral bis sauer. Im Sediment fanden sich Plattenepithelien, 20—25 Leukocyten pro Gesichtsfeld, wenige Erythrocyten und gelegentlich Calciumoxalatkristalle. Das spezifische Gewicht lag maximal bei 1015, die maximale Urinmenge betrug 800 ml.

Röntgenologisch fand sich ein linksverbreitertes Herz. An den Lungen war in der Röntgenübersichtsaufnahme kein pathologischer Befund zu erheben. Die Nieren waren bei der Leerlaufnahme verkleinert, in der Projektion auf die obere Kelchgruppe beidseits fanden sich kleine kalkdichte Verschattungen. Links bestand eine Coxarthrose. Der Oesophagus zeigte ein regelrechtes Faltenprofil. Im Elektrokardiogramm zeigte sich ein Linkstyp mit Sinusrhythmus und normalem Erregungsablauf.

Verlauf

Während der klinischen Beobachtung vom 15. 6. 68 bis zum Tode am 20. 8. 68 wurde die Patientin insgesamt 8mal teils hämodialysiert, teils peritonealdialysiert. Am 22. 6. 68 kam es erstmals, beginnend am linken Zeigefinger, später auf Hände und Füße übergreifend, zu schweren schmerzhaften Raynaud-artigen Zuständen mit gleichzeitigen Parästhesien und später folgenden Sensibilitätsstörungen und einzelnen Muskelatrophien in diesem Bereich. Einige Tage später entwickelten sich ausgedehnte strangförmige schmerzhafte Infiltrationen im Unterhautfettgewebe der Oberschenkel und der Nates. Die Patientin klagte zunehmend über Atemnot und Beklemmungsgefühl. Es kam zweimal im Abstand von mehreren Tagen zu einer Asystolie mit vollständigem Bewußtseinsverlust und Atemstillstand. Die Reanimation gelang, das Herz bedurfte jedoch vorübergehend eines transvenösen elektrischen Schrittmachers. Obwohl das Herz kurze Zeit später wieder Reizbildung und Reizleitung übernahm, ließen sich im EKG schwere pathologische Veränderungen erkennen (Schenkelblockbilder, Extrasystolen und Erregungsrückbildungsstörungen). Als weitere Komplikation kam eine hämorrhagische Perikarditis und Pleuritis hinzu. Die Patientin verstarb schließlich im Herzkreislaufversagen.

Die Therapie mit Herzglykosiden, Antibiotica, anabolen Hormonen und hochdosierten Prednisongaben, sowie Imuran unter der Annahme, daß eine Kollagenose (Sklerodermie) vorläge, hatten keinen Einfluß auf den progredienten Verlauf der Krankheit.

Pathologisch-anatomische Befunde

Bei der Obduktion (LN 922/68, Pathol. Institut der Justus Liebig-Universität, Gießen) waren makroskopisch besonders die Nieren auffallend verändert (Gewicht beider Nieren 350 g). Die Kapsel ließ sich leicht abziehen. Die Oberfläche war glatt, die Konsistenz der Nieren erhöht. Die 0,5 cm breite Rinde zeigte eine scharfe Grenze gegen das braunrot gefärbte Mark. Die Schnittfläche war wie mit feinem Sand durchsetzt (Abb. 1). Die Nierenbecken zeigten eine normale Weite. In den Kalizes fanden sich geringe Ansammlungen von bis 1 mm im Durchmesser großen Kristallen.

Das Grundleiden, eine endogene Oxalose, konnte erst durch die mikroskopische Untersuchung sicher festgestellt werden. Es fanden sich polarisations-optisch doppelbrechende Oxalatkristallablagerungen in verschiedenen Lokalisationen:

1. Im Hohlraumsystem der Niere, 2. in der Herzmuskulatur, 3. in der Muskulatur der Media der arteriellen Blutgefäße, 4. in der glatten Muskulatur der Hohlorgane und 5. intracapillär.

Oxalatablagerungen in der Niere

Mikroskopisch war die Nierenrinde normal breit. Ein großer Teil der Glomerula war unverändert mit normalem Endothel- und Mesangiumzellgehalt. Sie hatten eine normal breite Basalmembran. Einzelne Glomerula bestanden nur noch aus konzentrisch angeordneten Bindegewebslamellen. In diesem Bindegewebe fand sich stellenweise Oxalat (wahrscheinlich ehemals intracapilläre Ablagerung) (Abb. 2). Die Tubulushauptstücke waren erweitert. Ihre Lumina waren leer, das Epithel abgeflacht, die Epithelzellen jedoch gut erhalten. Die übrigen Tubulusabschnitte (Henlesche Schleifen, Schaltstücke, Sammelrohre) zeigten ebenfalls eine

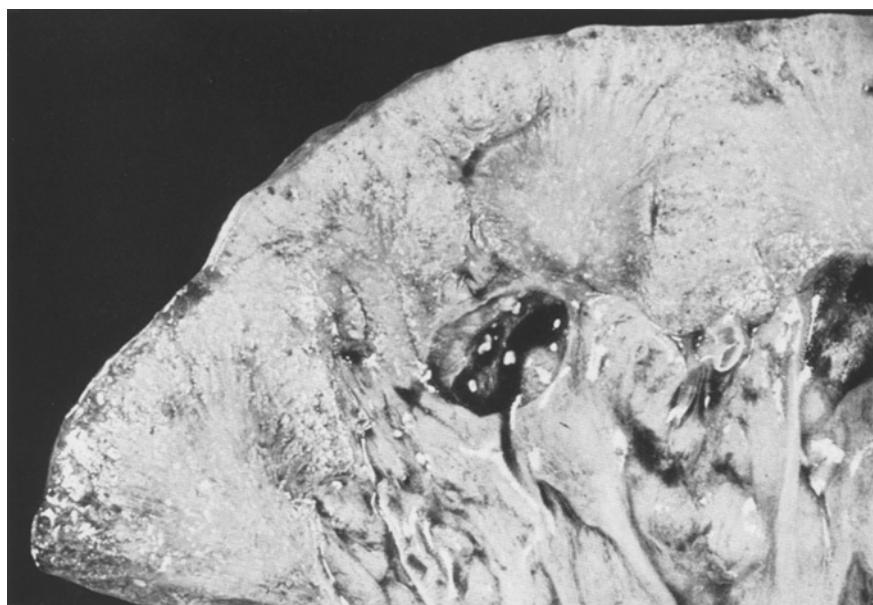


Abb. 1. Niere bei primärer Oxalose: Auf der Schnittfläche lassen sich kleine weiße Punkte (Calciumoxalatkristallablagerungen) disseminiert verteilt erkennen

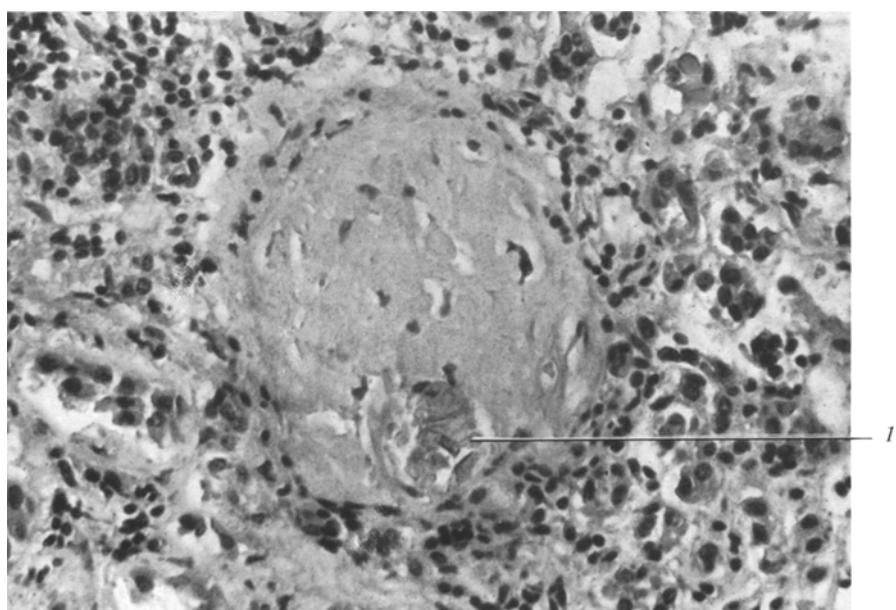


Abb. 2. Niere bei primärer Oxalose: Oxalatkristallablagerungen in einem hyalinisierten Glomerulum (Pfeil I). Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergr. 330×

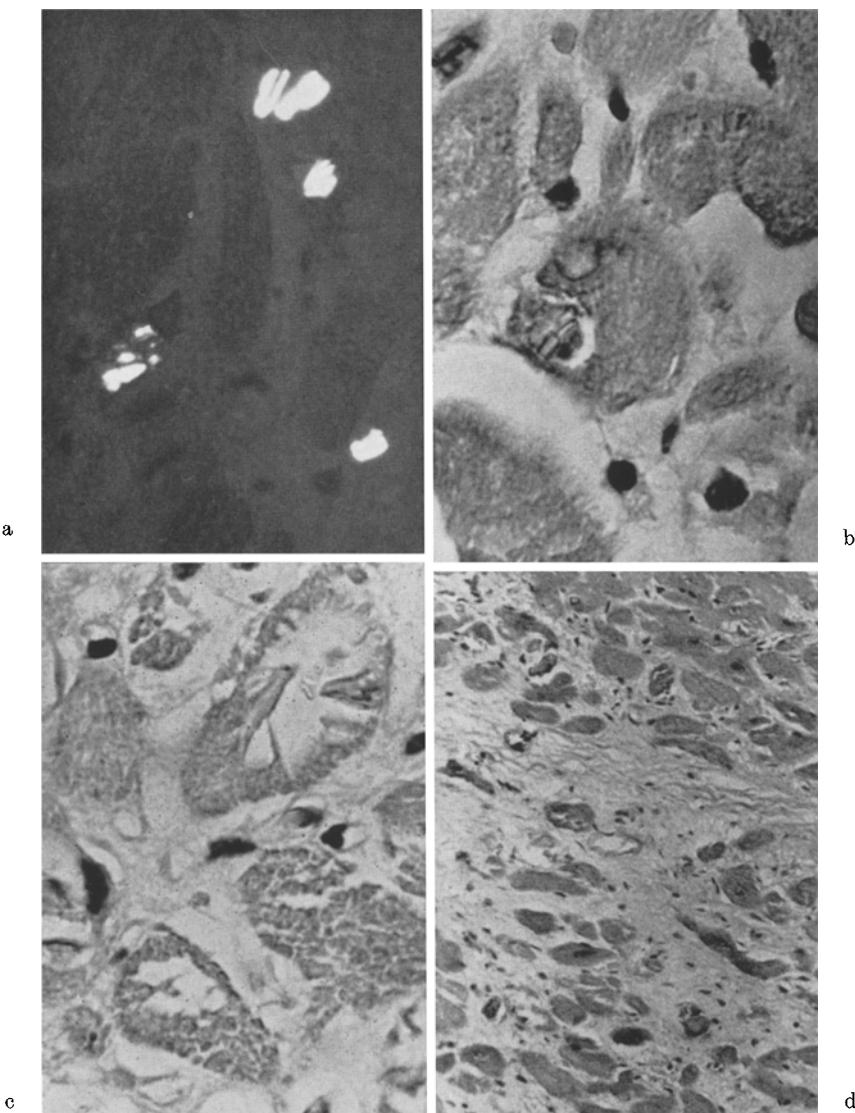


Abb. 3a—d. Herz bei primärer Oxalose: Oxalatkristallablagerungen in der Herzmuskulatur. a Oxalatkristallablagerungen im Cytoplasma der Herzmuskelfasern. Polarisator und Analyseator im Winkel von 45° zueinander. Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergr. $1250\times$. b Geringe Oxalatkristallablagerungen im Cytoplasma der Herzmuskelfasern. Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergr. $1250\times$. c Starke Oxalatkristallablagerungen im Cytoplasma der Herzmuskelfasern. Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergr. $1250\times$. d Bindegewebsvermehrung im Bereich untergegangener Herzmuskelfasern. Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergr. $132\times$

Erweiterung, ihre Lumina waren meist vollständig mit Oxalatkristallen ausgefüllt. Das Tubulusepithel war in diesen Abschnitten nicht mehr erhalten.

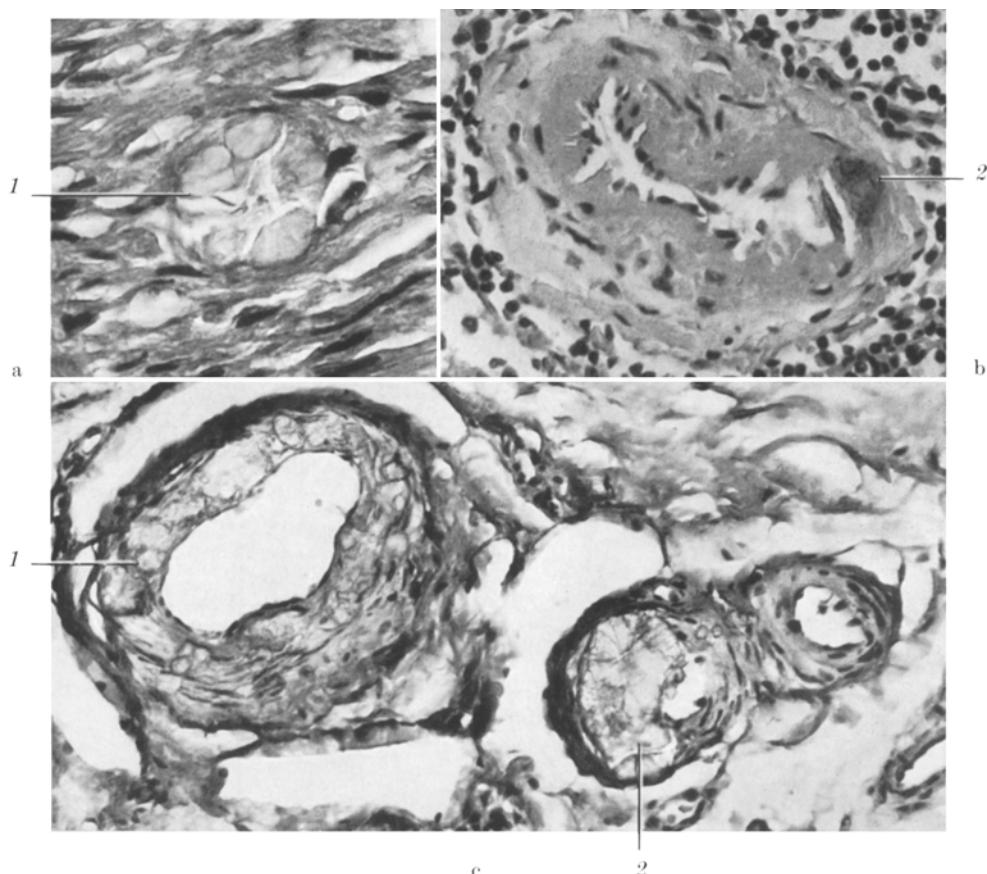


Abb. 4a—c. Calciumoxalatkristallablagerungen in der Media der Blutgefäße bei primärer Oxalose: a u. b Circumsripte Ablagerungen (Pfeile 1 u. 2) in Blutgefäßen des Oesophagus (a) und der Milz (b). c Circumferente Calciumoxalatablagerungen in Blutgefäßen des Oesophagus (Pfeil 1). Lumeneinengung durch Oxalatkristalle (Pfeil 2)

Im Interstitium der Nieren fanden sich Zellinfiltrate (Lymphocyten, Plasmazellen) und eine Vermehrung kollagener Fasern.

Chemisch ergab die Analyse der Konkremente aus den Kalizes Calciumoxalat.

Oxalatablagerungen in der Herzmuskulatur

In der Wand beider Kammern und Vorhöfe waren Oxalatkristalle intracellulär in den Herzmuskelfasern nachweisbar (Abb. 3a). Die Menge des abgelagerten Oxalates war unterschiedlich groß. Es gab Herzmuskelzellen, die nur spärlich kristallines Material enthielten (Abb. 3b). In anderen Herzmuskelzellen waren große Kristalle nachweisbar (Abb. 3c), so daß nur noch wenig Cytoplasma saumförmig am Rande erhalten war. Schließlich fanden sich kristalline Ablagerungen,

die innerhalb der leeren Sarkolemmsschläuche gelegen waren. In diesem Bereich war das interstitielle Bindegewebe deutlich vermehrt (Abb. 3d).

Oxalatablagerungen in der glatten Muskulatur der arteriellen Blutgefäße

Oxalatablagerungen in der Media der arteriellen Blutgefäße konnten in folgenden Organen nachgewiesen werden: Nieren, Herz, Milz, Leber, Oesophagus, Schilddrüse, Nebennieren und Haut (Subcutis und Corium). Die meist radiär angeordneten Kristalle in der Media waren entweder nur herdförmig zu sehen (Abb. 4a und b) oder dehnten sich über die gesamte Zirkumferenz der Gefäße aus (Abb. 4c). Eine celluläre Reaktion auf das Ablagerungsprodukt konnte nicht nachgewiesen werden. Durch die Ablagerungen war die Media stark aufgetrieben, so daß es zur partiellen Einengung des Lumens gekommen war (vgl. Abb. 4c).

In der Haut ließen sich Oxalatablagerungen nur in der Wand der Arterien und Arteriolen des Coriums und der Subcutis nachweisen. Die Epidermis war atrophiert. Schweißdrüsen, Talgdrüsen sowie die Haarfollikel waren in regelrechter Zahl vorhanden. Es bestand eine Hautatrophie, jedoch nicht das Bild der Sklerodermie.

Oxalatablagerungen in der glatten Muskulatur von Hohlorganen

Auch die glatte Muskulatur der Hohlorgane (Oesophagus) enthielt Oxalatablagerungen. Eine celluläre Reaktion fehlte auch hier. Das interstitielle Bindegewebe war nicht vermehrt.

Obgleich ausgedehnte Oxalatkristallablagerungen in der glatten Muskulatur sowie in der Herzmuskulatur nachzuweisen waren, fanden sich keine Oxalatkristalle in der Skelettmuskulatur.

Intracapilläre Oxalatablagerungen

In den Lungen und in den Nieren waren Oxalatkristalle auch intracapillär zu finden. Die Capillaren waren erweitert und das Lumen vollständig mit Oxalatkristallen ausgefüllt (Abb. 5).

Die Nierenveränderungen hatten offensichtlich zur Hypertonie geführt, die seit Mai 1968 bekannt war. Als morphologisch nachweisbare Folge fand sich eine Herzhypertrophie (Hypertrophie und Dilatation der linken Herzkammer, Dilatation der rechten Herzkammer und Dilatation beider Herzvorhöfe) mit einem Herzgewicht von 670 g.

Als weitere Folge der Nierenveränderungen war eine Urämie aufgetreten. Morphologische Äquivalente der Urämie wurden in Form einer fibrinösen hämorhagischen Perikarditis, einer fibrinösen Pleuritis und einer Blutungsneigung nachgewiesen.

Nachdem diese Befunde festgestellt waren, wurde das Muskelbiopsiepräparat des verstorbenen Bruders (JN K 3381/64, Patholog. Institut der Justus Liebig-Universität Gießen) nochmals untersucht. Dabei konnte jetzt auch in diesem Material die Diagnose Oxalose gestellt werden. Während die Fasern der quer-gestreiften Muskulatur selbst keine pathologischen Veränderungen zeigten, fanden sich einzelne Oxalatkristalle in der Media der Blutgefäße.

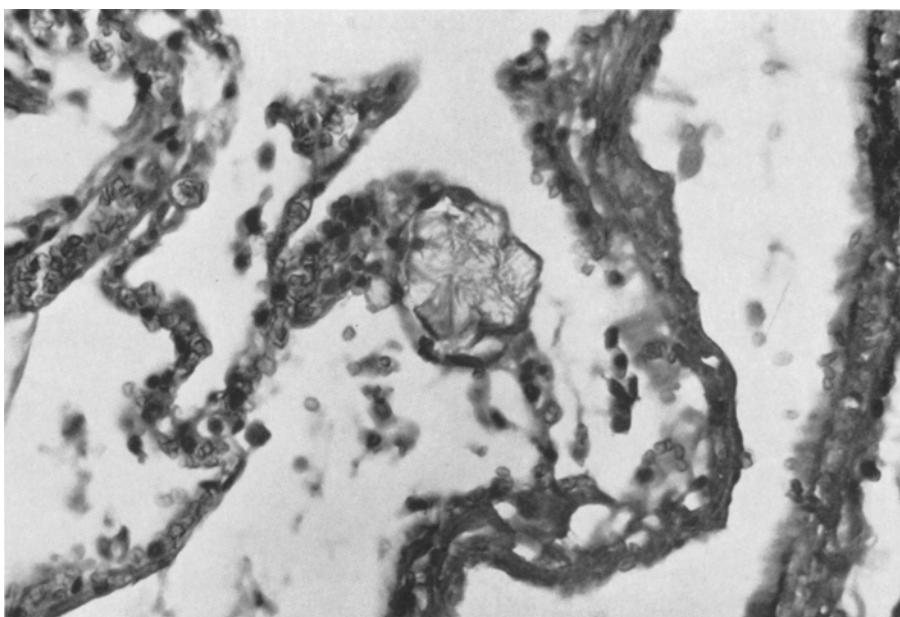


Abb. 5. Lunge bei primärer Oxalose: Intracapilläre Oxalatkristallablagerungen.
Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergr. 1320×

Diskussion

Bis zum Jahre 1964 konnten HOCKADAY u. Mitarb. (1964) 125 Fälle von Oxalose zusammenstellen, von denen 16 die erste Manifestation von Krankheitserscheinungen nach dem 30. Lebensjahr zeigten. COCHRAN u. Mitarb. (1968) betrachteten 4 ihrer 5 Oxalosefälle als leichte Verlaufsformen, da sich die Erkrankung erst im Erwachsenenalter manifestierte.

Die klinischen Symptome unseres Falles, die denen eines Raynaud-Syndroms entsprechen, deuten auf eine generalisierte Bindegewebserkrankung hin. Erst durch die Obduktion konnte das zugrunde liegende Leiden, die endogene Oxalose, erkannt werden. Die erneute Untersuchung des Muskelbiopsiepräparates des 4 Jahre vorher verstorbenen Bruders ließ die Annahme zu, daß dieser auch an einer Oxalose gelitten hatte und daran gestorben war.

Pathologisch-anatomisch zeigten sich 5 verschiedene Systemlokalisationen der Oxalatablagerungen. Im Vordergrund standen die Kristallansammlungen im Ausscheidungssystem der Niere. Über die primäre Lokalisation der Kristallablagerungen in der Niere besteht in der Literatur keine Einigkeit. DOERR wies schon 1949 bei der Äthylenglykolvergiftung, bei der im Organismus Äthylenglykol zu Oxalsäure umgewandelt wird, in der Niere Oxalatkristalle nach, die im Inneren der Harnkanälchenepithelien, größtenteils jedoch im Lumen der Harnkanälchen lagen. In einem Fall von Oxalsäurevergiftung fand DVORACKOVA (1966) Calcium-

oxalatkristalle in den Tubulusepithelien. Auch BANKL und REGELE (1967) konnten die ersten Kristalle im Cytoplasma der Tubulusepithelien nachweisen. Bei der experimentellen Oxalose (LARGIARDER, 1960) sammeln sich die ersten Kristalle im Cytoplasma der Tubulusepithelien an. ZOLLINGER und ROSEN MUND (1952) konnten dagegen bei ihren Fällen in den Epithelien keine Kristalle mehr finden. Auch unsere Untersuchungen ließen keine intracytoplasmatischen Kristalle mehr erkennen. Wir können jedoch diese primäre Manifestation nicht ausschließen, da in unserem Falle die Oxalatansammlungen in den Tubuli weit fortgeschritten und im Bereich der starken Kristallanhäufungen keine Epithelzellen mehr vorhanden waren.

In den verdickten Basalmembranen der Glomerula konnte KIEF (1964) Oxalatkristalle nachweisen. Von KOTEN u. Mitarb. (1965) wird das Erscheinen von Oxalatkristallen innerhalb der Glomerula, wie wir es auch in einzelnen Bereichen finden konnten, als Seltenheit bezeichnet.

Im Interstitium der Niere fanden sich Rundzellinfiltrate sowie eine Vermehrung des Bindegewebes. Die interstitiellen Veränderungen sind wohl als Reaktion auf die nekrotischen Tubulusepithelien aufzufassen. Nach den klinischen und morphologischen Befunden handelt es sich jedoch nicht um das Bild einer chronischen Pyelonephritis. LARGIARDER und ZOLLINGER (1960) nehmen für die Genese der interstitiellen Entzündung sowohl eine mechanische Wirkung durch die Kristalle als auch einen toxischen Effekt der Oxalsäure an. Bei der experimentellen Kaliumoxalatvergiftung konnte DOERR (1949) durch die Parenchymenschädigung an Leber, Herz und Niere den toxischen Effekt der Oxalsäure demonstrieren.

Pathologisch-anatomisch steht bei der Oxalose die Schrumpfniere im Vordergrund (LARGIARDER und ZOLLINGER, 1960).

Die makroskopisch gut erhaltenen Nieren sprechen in unserem Falle für eine relativ späte Manifestation der Krankheit an den Nieren. Wohl ist der Nierenbefund aus dem Jahre 1961 retrospektiv als Folge der Oxalose aufzufassen. Von Bedeutung ist in diesem Zusammenhang der Befund von SCOWEN u. Mitarb. (1959), die 6 Jahre vor dem Tode in einer Nierenbiopsie eines Falles von endogener Oxalose keine Oxalatkristalle nachweisen konnten. Bei diesem Kranken muß zur Zeit der Biopsie die Nierenfunktion für die Oxalsäureausscheidung noch ausreichend gewesen sein.

Wir möchten annehmen, daß das Leiden bei unserer Beobachtung zumindest bis zum 27. Lebensjahr kompensiert war. Bis zu diesem Zeitpunkt bestand möglicherweise eine Hyperoxalämie sowie eine erhöhte Oxalsäureausscheidung (SCOWEN u. Mitarb., 1959). Obgleich LARGIARDER (1960) für die Oxalose grundsätzlich einen erhöhten Oxalsäureblutspiegel annimmt, ist die Frage, ob immer eine Hyperoxalämie vorliegt, nach neueren Untersuchungen (BANKL und REGELE, 1967) noch nicht endgültig geklärt.

Der Stoffwechseldefekt dürfte nach HOCKADAY u. Mitarb. (1965) und DEAN u. Mitarb. (1966) in einer Störung des Glyoxylsäuremetabolismus zu finden sein. WYNGAARDEN und ELDER (1966) konnten nachweisen, daß nach Gabe von markiertem Glyoxylat und Glykolat beim Oxalosekranken erheblich weniger markiertes Kohlendioxyd und Glycin entstehen. Diese

Autoren schließen daraus auf eine Blockierung der Glyoxylat-Glycyl-Transaminase, müssen dabei aber voraussetzen, daß das markierte Kohlendioxyd über das Glycin entsteht. Für eine Hemmung der Glyoxylat-Transaminase spricht auch die durch einen Pyridoxin-Mangel induzierbare Hyperoxalurie (RICHARDSON, 1967). WILLIAMS u. Mitarb. (1967) sehen den Defekt im Mangel der löslichen 2-oxo-Glutarat-Glyoxyl-Carboligase, der zu vermehrtem Anfallen von Oxalat führt.

Trotz des genetischen Stoffwechseldefektes war es vor dem 27. Lebensjahr nicht zu klinischen Erscheinungen der Stoffwechselstörung gekommen. Erst nach dem Auftreten von Funktionsstörungen der Nieren traten allgemeine klinische Symptome der Krankheit auf. Im 27. Lebensjahr manifestierte sich die Krankheit wahrscheinlich erstmals als Nephrolithiasis und war in den folgenden Jahren wieder völlig kompensiert. Ein Jahr vor dem Tode kam es zur endgültigen Dekompensation des Stoffwechselleidens. Diese ist als Folgeerscheinung einer Funktioneinschränkung der Nieren aufzufassen, wobei die Ursache der Funktionseinschränkung jedoch nicht mehr völlig geklärt werden kann. Diese Nierenfunktionsstörung führte zum Ausfall von Oxalatkristallen in den Nieren. Sind einmal Oxalatkristalle in der Niere ausgefallen, kommt es mit der reduzierten Nierenfunktion zu einem schnellen Fortschreiten des Krankheitsprozesses.

Die extrarenalen Oxalatablagerungen sind als Folgeerscheinungen des Nierenversagens anzusehen. Erst die im Stadium der Urämie auftretende Acidose stellt die Voraussetzung für das Ausfallen des Calciumoxalates auch in anderen Organen dar (SCOWEN u. Mitarb., 1959). Zudem kann die Lokalisation der Kristallbildung durch eine am Orte des Ausfalles besonders ausgeprägte stoffwechselbedingte Acidose determiniert sein. Mit der endgültigen Manifestation stellt sich ein Circulus vitiosus ein, der über die durch die renale Oxalatablagerung bedingte Acidose zu weiteren Oxalatablagerungen führt und somit die schnelle Progredienz des Leidens bedingt.

Dieser Mechanismus der Oxalatablagerung genügt wahrscheinlich jedoch nicht allein für die Deutung der Kristallansammlung in der Muskulatur der Blutgefäße, der Hohlorgane und der Herzmuskelatur. TRAMPETTI u. Mitarb. (1948) gelang es, die Fähigkeit von Herzmuskelpräparaten zur Umwandlung von Glycin in Glyoxylsäure und Oxalsäure *in vitro* nachzuweisen. Man müßte somit in diesen Fällen an eine direkte intracelluläre Entstehung der Oxalatkristalle denken, wie auch SCOWEN u. Mitarb. (1959) die Kristallablagerungen in der Media der Blutgefäße erklären.

Interessant erscheint in diesem Zusammenhang der Befund von FISHER und WATTS (1968), die keinen Unterschied in der Fähigkeit der Erythrocyten, Glyoxyl in Oxalat abzubauen, zwischen Normalpersonen und Oxalosekranken fanden. Auch GIBBS und WATTS (1967) fanden in der Leber der Patientin mit Hyperoxalurie einen normalen Glyoxylmetabolismus.

Die Herzsymptome sind einmal auf Kristallablagerungen im Cytoplasma der Herzmuskelzellen zurückzuführen. KIEF (1964) beschrieb einen Fall von endogener Oxalose im Erwachsenenalter mit besonders starken, schon makroskopisch sichtbaren, Kristallablagerungen in den Herzmuskelzellen. Daneben sind die bindegewebigen Narben in der Umgebung untergegangener Herzmuskelzellen für Krankheitserscheinungen von seiten des Herzens verantwortlich zu machen. Die Bindegewebsvermehrung als Folge des Herzmuskelzelluntergangs wurde von

ORF (1965) als fibroblastische Myokarditis bezeichnet. In einem Fall von KAISER (1962) fanden sich Kristalle bevorzugt im Reizleitungssystem des Herzens, die zu Herzrhythmusstörungen führen können. Auch in unserem Falle trat zweimal Herzstillstand mit nachfolgend schweren Reizleitungsstörungen auf.

Von besonderer Bedeutung sind die Raynaud-artigen Erscheinungen an den Extremitäten, die sowohl bei der 34jährigen Frau als auch bei ihrem verstorbenen Bruder aufgetreten waren. Diese Form der Durchblutungsstörung führte einerseits zur diagnostischen Fehldeutung und andererseits ist sie bis jetzt in der Literatur bei Fällen von endogener Oxalose nicht erwähnt worden. KOTEN u. Mitarb. (1965) fanden bei 2 Fällen von Oxalose (66 bzw. 62 Jahre alte männliche Patienten) ebenfalls periphere Durchblutungsstörungen, jedoch im Sinne einer Claudicatio intermittens. In unseren Fällen sind die Oxalatkristallablagerungen in den Blutgefäßen der Haut der Extremitäten für die klinische Symptomatik verantwortlich zu machen.

Literatur

- BANKL, H., u. H. REGELE: Zur Frage der sekundären Oxalose. Virchows Arch. path. Anat. **342**, 97—102 (1967).
- BEDNAR, B., A. JIRASEK, J. STEJSKAL u. M. CHYTIL: Die sekundäre urämische Oxalose. Zbl. allg. Path. path. Anat. **102**, 289—297 (1961).
- COCHRAN, M., A. HODGKINSON, P. A. ZAREMSKI, and C. K. ANDERSON: Hyperoxalurie in adults. Brit. J. Surg. **55**, 121—128 (1968).
- DEAN, B. M., W. J. GRIFFIN, and R. W. E. WATTS: Primary hyperoxaluria. Lancet **1966 I**, 406.
- DOERR, W.: Pathologische Anatomie der Glykolvergiftung und des Alloxandiabetes. Sitzungsber. Heidelberg. Akad. Wissen. **1949**, 245—354.
- DVORACKOVA, J.: Tödliche Vergiftung nach intravenöser Verabreichung von Natrium-Oxalat. Arch. Toxikol. **22**, 63—67 (1966).
- FISHER, V., and R. W. E. WATTS: The metabolism of glyoxylate in blood from normal subjects and patients with primary hyperoxaluria. Clin. Sci. **34**, 97—110 (1968).
- GIBBS, D. A., and R. W. E. WATTS: Oxalate formation from glyoxylate in primary hyperoxaluria: Studies on liver tissue. Clin. Sci. **32**, 351—359 (1967).
- HOCKADAY, T. D. R., J. E. CLAYTON, E. W. FREDERICK, and L. H. SMITH JR.: Primary hyperoxaluria. Medicine (Baltimore) **43**, 315—345 (1964).
- —, and L. H. SMITH JR.: The metabolic error in primary hyperoxaluria. Arch. Dis. Childh. **40**, 485—491 (1965).
- KAISER, H.: Nierenoxalose mit Herzbeteiligung. Zbl. allg. Path. path. Anat. **103**, 574 (1962).
- KIEF, H.: Oxalose beim Erwachsenen mit starker Kristallablagerung im Herzmuskel. Zbl. allg. Path. path. Anat. **106**, 471—477 (1964).
- KOTEN, J. W., C. VAN CASTEL, E. J. DORHOUT MEES, L. W. J. HOLLEMANN, and R. D. SCHUILING: Two cases of primary oxalosis. J. clin. Path. **18**, 223—229 (1965).
- LARGIARDÉS, F.: Oxalose, II. Teil. Experimentelle Untersuchungen an der Ratte. Virchows Arch. path. Anat. **333**, 390—404 (1960).
- , u. H. U. ZOLLINGER: Oxalose, I. Teil. Virchows Arch. path. Anat. **333**, 368—389 (1960).
- LEPOUTRE, C.: Calculs multiples chez un enfant; infiltration du parenchyme rénal par des dépôts cristallins. J. Urol. méd. chir. **20**, 424 (1925).
- ORF, S.: Kasuistischer Beitrag zum Krankheitsbild der Oxalose. Med. Welt **1965**, 2603—2604.
- RICHARDSON, K. E.: Effects of vitamin B₆, glycolic acid, testosterone, and castration on the synthesis, deposition, and excretion of oxalic acid in rats. Toxicol. appl. Pharmacol. **10**, 40—53 (1967).

- SCOWEN, E. F., A. S. STANSFIELD, and R. W. E. WATTS: Oxalosis and primary hyperoxaluria. *J. Path. Bact.* **77**, 195—205 (1959).
- TRAMPETTI, G., e L. VANTAGGI-COZZARI: Metabolism della glicina. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* **24**, 1100—1102 (1948). Zit. nach E. F. SCOWEN u. Mitarb.
- WILLIAMS, H. E., M. WILSON, and L. H. SMITH: Studies on primary hyperoxaluria. III. Transamination reactions of glyoxylate in human tissue preparations. *J. Lab. clin. Invest.* **70**, 494—502 (1967).
- WYNGAARDEN, J. B., and T. O. ELDER: Primary hyperoxaluria and oxalosis in: The metabolic basis of inherited disease (ed. by I. B. STAUBURY, J. B. WYNGAARDEN), p. 449. New York: McGraw-Hill Book Co. 1960.
- ZOLLINGER, H. V., u. H. ROSENMUND: Urämie bei endogen bedingter subakuter und chronischer Calcium-Oxalat-Niere. *Schweiz. med. Wschr.* **49**, 1261—1266 (1952).

Dr. W. MOHR
Abteilung für Pathologie II der Universität
79 Ulm, Steinhövelstr. 9