

Denkschrift zur Gründung einer Stiftung

für den Bau und Betrieb einer

Klinik

für experimentelle Urologie

I. Einleitung

II. Arbeiten der Gruppe A:

- a) Oxalatausscheidungen im menschlichen Harn und ihre Zusammenhänge mit der Nierensteinbildung
- b) Oxalatgehalt von verschiedenen Nahrungsmitteln
- c) Oxalatausscheidung beim Tier bei Zugabe von Oxalaten, und Hinweise für eine erbgebundene Entstehung der Oxalate

III. Arbeiten der Gruppe B:

- a) Entwicklung der chemischen Nierensteinauflösung
- b) Technik der Nierensteinauflösung im menschlichen Körper
- c) Schlußbericht und Bildmaterial über Methoden und Ergebnisse der Nierensteinauflösung
- d) Programm der zur Bearbeitung vorgesehenen Themen
- e) Schlußfolgerung

I. Einleitung

Seit 1955 wird im Max-Planck-Institut für Kulturpflanzenzüchtung durch die Arbeitsgruppe v. Sengbusch/Timmermann über das Thema Calciumoxalat als Inhaltsstoff von Kulturpflanzen und seine Zusammenhänge mit der menschlichen Nierensteinerkrankung gearbeitet. Die Arbeitsgruppe wurde durch die Hinzuziehung der Mitarbeiter: Niedieck, Brozinski, Noddack, Knothe, Jakovlev, Kallistratos und Sücker in verschiedener Fachrichtung erweitert. Die Ergebnisse wurden in einer Reihe von Veröffentlichungen und Vorträgen (s. Schrifttum) niedergelegt.

Die Arbeiten sind in zwei Gruppen zu unterteilen:

- A) Untersuchungen an Mensch und Tier, die das kristalline Calciumoxalat im Harn betreffen. Diese Beobachtungen suchen Verbindungen zu klären zwischen den Oxalatkristallen und den Oxalatnierensteinen.
- B) Der menschliche Nierenstein und die Möglichkeiten seiner Auflösung in der Niere durch Lösungsmittel verschiedener chemischer Zusammensetzung. Hierbei handelt es sich im wesentlichen um klinische Arbeiten. Zu ihrer Durchführung waren Operations- u. Röntgenanlagen, sowie die Pflegemöglichkeiten eines modernen Krankenhauses erforderlich. Bis Ende 1960 standen uns zwei Betten im Krankenhaus Bethanien, Hamburg zur Verfügung.

Seit dem 1. 1. 1961 wurde diese Arbeitsmöglichkeit um zwei weitere Betten in dem neu erbauten, aber noch nicht voll eröffneten Israelitischen Krankenhaus Hamburg erweitert. Diese klinischen Arbeitsmöglichkeiten sind nach Organisation (2 getrennte Krankenhäuser) und Umfang (4 Betten) nicht ausreichend.

Zur Fortführung der begonnenen Arbeiten und zur Erweiterung der erzielten Resultate wäre die Schaffung einer besonderen klinischen Station von 30 Betten erforderlich.

II. Arbeiten der Gruppe A

a) Oxalatausscheidungen im menschlichen Harn und ihre Zusammenhänge mit der Nierensteinbildung

Auf Grund der vorliegenden Ergebnisse nehmen wir an, daß zwischen den kristallinen Calciumoxalat-Ausscheidungen, den Mikrosteinen verschiedener Größe und den Oxalatnierensteinen ursächliche Zusammenhänge bestehen. (s. Abb. 1) Menschen mit Oxalatnierensteinen zeigen eine gehäufte Ausscheidung dieser großen Calciumoxalat-Einzelkristalle und -Kristallaggregate auch dann, wenn eine alimentäre Aufnahme des Stoffes durch Diät unterbunden wird.

Es ist anzunehmen, daß eine Störung im menschlichen Stoffwechsel, wahrscheinlich im Eiweißabbau, diese vermehrte Calciumoxalat-Ausscheidung bedingt.

Für diese Untersuchungen wurde ein Test-Sieb (s. Abb. 2) entwickelt, das eine Beurteilung der kristallinen Oxalat-Ausscheidungen nach Größe, Form und Menge ermöglicht. Die gleichstarken, kristallinen Oxalat-Ausscheidungen sind auch im Harn nicht steinbelasteter Menschen nach der Aufnahme oxalathaltiger Nahrungsstoffe nachweisbar.

b) Oxalatgehalt von verschiedenen Nahrungsmitteln

Unter den oxalathaltigen Nahrungsstoffen haben die Gemüsearten Spinat und Rhabarber den höchsten Oxalatgehalt. Bei Aufnahme von Spinat oder Rhabarber zeigt der Urin die gleichgroßen Ausscheidungen von kristallinem Calciumoxalat, wie der der oxalatsteinbelasteten Menschen. Nach den bislang üblichen Diätvorschriften für oxalatsteingefährdete Menschen sind diese Nahrungsmittel verboten.

Durch Tiefkühlverfahren der Lebensmittelindustrie ist der Spinatverzehr der Bevölkerung unabhängig von der Vegetationsperiode erheblich gesteigert worden.

Es konnte festgestellt werden, daß durch kurzfristiges Erhitzen des Spinates (Blanchieren) wesentliche Teile der wasserlöslichen, oxalsäuren Salze (Bis zu 90 %) aus den Blättern entfernt werden. Bei der Aufnahme von blanchiertem

Spinat sind praktisch keine Oxalat-Ausscheidungen im Harn zu beobachten.

c) Oxalatausscheidung beim Tier bei Zugabe von Oxalaten,
und Hinweise für eine erbgelinkte Entstehung von Oxalaten

Typische, kristalline Oxalat-Ausscheidungen sind nach Verfütterung und auch nach Injektion von Natriumoxalat im Harn von Versuchstieren nachweisbar.

Reihenuntersuchungen des Katheterharns von einigen Hundert Kaninchen ergaben, daß bei 6 Tieren, auch unter oxalatifreier Ernährung, eine regelmäßige Ausscheidung von kristallinem Calciumoxalat zu finden war.

Durch Kreuzung dieser Tiere untereinander wurde in steigender Generationsfolge (z. Zt. F₃) eine zahlenmäßig nachweisbare Mengen- und Größenvermehrung der Oxalat-Einzelkristalle und das Auftreten von Oxalatrikrosteinen (Aggregaten) im Harn festgestellt. (s. Abb. 3). Es ist anzunehmen, daß eine erbgelinkte Stoffwechselstörung vorliegt. Untersuchungen an Wildformen der Haus- und Feldmaus und des Goldhamsters ergaben, im Unterschied zu den üblichen albinotischen Laborstämmen der Maus, ebenfalls häufig kristalline Oxalat-Ausscheidungen. Nicht alimentäre Oxalatsteinbildungen bei Tieren waren bislang unbekannt. Nierensteinbildungen anderer chemischer Zusammensetzung sind nur beim Pferd und beim Dalmatiner Hund bekannt.

Die Züchtung von Kleintierstämmen mit endogener Oxalatsteinbildung ist für die Klärung der Krankheitsgenese und die Entwicklung der Prophylaxe und Therapie der Oxalatkrankheit des Menschen von entscheidender Bedeutung. Beim Menschen ist neben der erworbenen, pathologischen Oxalose auch eine erbgelinkte, entsprechende Stoffwechselanomalie möglich. In diesem Zusammenhang ist es von Interesse, auf Parallelen mit dem Diabetes mellitus hinzuweisen. Durch amerikanische Untersuchungen konnte in jüngster Zeit ein genetisch gebundener echter Diabetes mell. beim chinesischen Hamster durch Inzucht fixiert werden. Es wird über ein Tiermaterial von 30 000 Stück berichtet.

III. Arbeiten der Gruppe B:

a) Entwicklung der chemischen Nierensteinauflösung

Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Magnesiumsalze auf die kristallinen Oxalat-Ausscheidungen im menschlichen Harn wurden Ausgangspunkt der Entwicklung einer chemolytischen Nierensteinbehandlung im menschlichen Körper. Eine 0.25 %ige $MgCl_2$ -Lösung bewirkte im Tropfversuch eine Teilauflösung der Kristalle des Calcium-Dihydrates (Niedieck). Nach Versuchen mit verschiedenen Salzlösungen wurde eine 2.5 %ige Lösung des Dinatriumsalzes der A.D.T.E. verwendet, die, gepuffert mit 3 % Triäthanolamin, bei einem pH von 8.6 eine totale Auflösung aller calciumhaltigen Steinformen bewirkt (B r o z i n s k i; Laborbezeichnung: "P 8"). Die physiologische Verträglichkeit der Lösung wurde in Tier- und Menschenversuch geprüft und bisher in mehreren tausend Spülstunden ohne nachweisbare Schädigung für die Niere des Menschen erprobt.

In Zusammenarbeit mit W. und I. N o d d a c k wurden neue Lösungsmittel entwickelt, die von einer Lithiumverbindung der A.D.T.E. ausgehen. Die Mittel werden unter der Laborbezeichnung "P 20" und "P 30" in der Klinik verwendet.

("P 20" = Tetralithiumsals der A.D.T.E. 2,5 %, Puffer Triäthanolamin 0.5 %;

"P 30" = Tetralithiumsals der A.D.T.E. 5 %, Puffer Triäthanolamin 1 %).

Die neuen Lösungsmittel zeichnen sich im Unterschied zu den bisher verwendeten "P 8" durch eine besonders gute Verträglichkeit beim Menschen aus. Alle beim Spülen mit "P 8" zu beobachtenden Reizerscheinungen der Harnorgane sind nicht mehr vorhanden. Insbesondere das höher konzentrierte Mittel "P 30" wird nach einstimmiger Aussage der Patienten als geradezu "körperfreundlich" empfunden. Die Laboratoriumsversuche zeigen eine erhebliche Steigerung des Auflösungsvermögens gegenüber "P 8".

S ü c k e r hat das "P40" entwickelt (= Trinatriumsals der A.D.T.E. 5 %, Puffer Triäthanolamin 1 %) und den Nach-

weis erbracht, daß es ein hervorragendes Auflösungsvermögen insbesondere auch für die Phosphatanteile der Steine besitzt. Das "P 40" ist ebenso verträglich wie das "P 20" und "P 30".

Die Statistik über die chemische Zusammensetzung von Nierensteinen von S a r r e zeigt, daß 95 % aller Steinformen mit diesen Salzmischungen auflösbar sein müßten. Unsere Untersuchungen bestätigten diese Annahme.

Das Grundprinzip der Steinlösung ist eine Umwandlung der wasserunlöslichen Calciumverbindungen in wasserlösliche Chelatkomplexe.

Die gleiche Statistik besagt, daß 32.7 % der menschlichen Nierensteine aus Calciumoxalat in reiner Form und 37.5 % aus Calciumoxalat in Verbindung mit anderen chemischen Komponenten (Apatit usw) bestehen. Diese Steinformen, etwa 70 % aller Steine, konnten nach bisher in der Literatur vorliegenden Angaben klinisch in der Niere nicht aufgelöst werden.

b) Technik der Nierensteinauflösung im menschlichen Körper

Die Steinauflösung beim Menschen wird durch eine Nierenbekendauerspülung erreicht. Es wurden doppelläufige Nierenkatheter mit unterschiedlich großen Zu- und Rücklaufkanälen entwickelt, die in einem besonderen Spülkopf enden. Durch diese Katheter werden die Lösungsmittel an der Steinoberfläche in der Niere wirksam (s. Abb. 4 + 5). Die Flüssigkeitszirkulation in den Nierenhöhlräumen wird durch Zwischenschaltung einer Saug- und Druckpumpe durchgeführt (s. Abb. 6). Die Durchlaufgeschwindigkeit kann auf diese Weise 2 000 ccm u. mehr pro Stunde betragen. Das Druckgefälle bei einem Höhenunterschied von 1 - 2 m zwischen der Burette und dem Patienten ermöglicht einen Durchlauf von nur 200 - 300 ccm pro Stunde.

Die von uns durchgeführten klinischen Behandlungen steinkrankter Menschen sind im beiliegenden Ordner zusammengestellt. (s. Abbildungen).

c) Schlußbericht und Bildmaterial über Methoden und Ergebnisse der Nierensteinauflösung

Es kann zusammenfassend gesagt werden, daß eine Auflösung von Nierensteinen unter Anwendung der geschilderten Technik und Lösungsmittel durch Nierenbeckendauerspülung möglich ist. Bleibende Schäden waren bisher weder an den Nieren noch am Gesamtorganismus festzustellen.

Die praktische Bedeutung der Nierensteinerkrankung erhellt aus der Tatsache, daß ungefähr 1 % (0.97 %) des Krankheitsgutes (z. B. der Charité) durch Nieren- bzw. Harnleitersteine gestellt wird. Das ergibt annähernd 1 ‰ der gesunden Bevölkerung. Hinzuzurechnen wäre noch die Vielzahl der ambulant behandelten Patienten.

Die Bearbeitung dieses Fragenkomplexes hat demnach eine große praktische Bedeutung. Es würden sich Wege zur Entwicklung einer causalen Therapie der Oxalatsteinkrankheit oder einer wirkungsvollen Prophylaxe der Steinbildung in der Niere eröffnen. Steinerkrankungen, die mit den bisherigen, therapeutischen Methoden nicht mehr behandlungsfähig waren, könnten einer aussichtsreichen Behandlung zugeführt werden. Insbesondere ist dabei an das Schicksal querschnittgelähmter Menschen (Berufs- und Verkehrsunfälle, Kriegsfolgen, Polio-Myelitis-Lähmungen usw) gedacht.

Es werden z. Zt. Nierensteine aus verschiedenen europäischen und außereuropäischen Gebieten auf ihre Zusammensetzung untersucht. Diese Ergebnisse sollen Ausgangspunkt der Entwicklung spezifischer Lösungsmittel für die verschiedenen Steinarten werden.

d) Programm der zur Bearbeitung vorgesehenen Themen

Von dem derzeitigen Stand unserer Arbeiten ausgehend, ergeben sich nachstehende Fragen und Erfordernisse als Grundlage weiterer Untersuchungen:

1.) Programm der in der Klinik am Menschen zu klärenden Fragestellungen (Arbeitsgruppe B).

Pos. 1: Weiterentwicklung der klinischen Nierensteinauflösung. Entwicklung neuer, chemischer oder biologischer Steinlösungsmittel mit hoher Leistung und guter subjektiver und objektiver Verträglichkeit

- für: a) Calciumoxalate
- b) Calciumphosphate
- c) Calciumcarbonate
- d) Harnsäure
- e) Cystin

Pos. 2: Entwicklung einheitlicher Behandlungsformen durch Standardisierung der technischen Einrichtungen zur Spülung und der notwendigen Röntgen-Anlagen (Bildverstärker und Fernsehübertragung)

Pos. 3: Die Möglichkeit einer chemo-therapeutischen Beeinflussung der Oxalose ist zu prüfen, desgleichen die Chemo-Prophylaxe der Oxalatsteinbildung durch Verhinderung der Oxalat-Ausscheidung in Großkristallen und Mikrosteinen in der Niere.

Pos. 4: Ausarbeitung weiterer Verwendungsmöglichkeiten der Nierenbeckendauerspülung bzw. - Dauersonde für Pyo-Nephrosen, chron. Pyelitiden, chron. Pyelo-Nephritis, evtl. Nieren-Tuberkulose.

Pos. 5: Bearbeitung von Fragen der Entstehung von Nierensteinen anderer chemischer Zusammensetzung (Carbonate, Phosphate, Cystin).

2.) Programm der zur Bearbeitung im Laboratorium vorgesehenen, neuen Themen (Arbeitsgruppe A).

Pos. 1: Die bisherigen, quantitativen, chemischen Oxalat-

bestimmungsmethoden haben sich als zu umständlich und zeitraubend erwiesen. Oxalat-Schnellbestimmungsmethoden für Pflanzenextrakte und tierische Stoffe sind erforderlich. Hierbei sind gelöste und ungelöste Oxalsäure-Verbindungen getrennt zu behandeln.

- Pos. 2: Die pflanzlichen Nahrungsmittel sind auf ihren Gehalt an ungelöstem und gelöstem Oxalat zu prüfen. Die Berechtigung einer diätetischen Nahrungsmittelbeschränkung für Oxalatsteinkranke sollte erneut geprüft werden.
- Pos. 3: Der Krankheitsbegriff der Oxalose ist durch quantitative und qualitative Oxalatbestimmungen im Blut und in den Körperausscheidungen zu klären und festzulegen.
- Pos. 4: Die Art und der Gang der pathologischen Oxalatbildung wäre zu untersuchen:
Gibt es erworbene und erbgebundene Entstehungsursachen? Bestehen Verbindungen zu anderen bekannten Stoffwechselkrankheiten? (Diabetes mellitus, Harnsäure Diathese).
- Pos. 5: Die Beziehungen zwischen einer pathologischen Oxalatbildung im menschlichen Organismus und der Oxalatnierensteinbildung müssen biochemisch im Blut, in den Nieren und im Harn nachgewiesen werden.
- Pos. 6: Die Züchtung und Untersuchung von Laboratoriumstieren (Kaninchen, Hamster, Maus) mit hoher Oxalatausscheidung im Harn muß fortgesetzt werden bis zur nachweisbaren Oxalatsteinbildung in der Niere. Diese Versuche wurden bisher in sehr kleinem Umfang durchgeführt. Nachdem die ersten, positiven Ergebnisse vorliegen, sollte man es verantworten, die Züchtung von Kleintieren mit hoher endogener Oxalatbildung zu intensivieren, damit die Voraussetzungen für die Entwicklung der Prophylaxe geschaffen werden.
- Pos. 7: Studien über die geographische Verteilung verschie-

dener Steinarten und die Lösung der damit zusammenhängenden Fragen der Steinauflösungen.

3.) Bearbeitung von Fragen aus der klinischen Urologie als neue Aufgaben.

Pos. 1: Hormon-Therapie (Dosierung) des Prostata-Carcinoms

Pos. 2: Medikamentöse Therapie der adenomat. Prostata-Hypertrophie.

e) Schlußfolgerung

Die Ausarbeitung der Grundlagen und die Entwicklung allgemein verwendbarer Behandlungswege für eine chenolytische Therapie der Steinkrankheiten erfordern die Zusammenfassung und Bearbeitung aller klinischen Fragen in einer Klinik entsprechenden Umfangs.

Die Max-Planck-Gesellschaft lehnt es aus grundsätzlichen Erwägungen ab, im Rahmen ihrer Institute Kliniken zu bauen und zu betreiben.

Versuche, Untersuchungsstationen dieser Art in öffentlichen, gemeinnützigen Krankenhausbetrieben einzurichten, sind gescheitert.

Es wird hiernit der Vorschlag gemacht:

eine Stiftung zu gründen, die den Bau und Betrieb der Klinik übernimmt. Diese Stiftung soll ein Statut erhalten, demzufolge diese Klinik der Abteilung für experimentelle Urologie zur Verfügung steht. Das Vermögen der Stiftung soll nach Beendigung der Arbeiten der Stadt Hamburg anheim fallen.

Die räumlichen Voraussetzungen für den Bau einer Klinik mit etwa 30 Betten sind in Eppendorf in Anlehnung an die chirurgische Universitätsklinik gegeben.

Herr Oberbaudirektor Seitz hat auf Bitten von Herrn Senator Landahl einen Entwurf für die Erstellung einer Klinik entsprechenden Ausmaßes angefertigt.

Für 20 - 30 Betten würde ein Betrag von etwa 1 - 1,5 Mill. DM notwendig sein.

Ferner wird vorgeschlagen, daß die Abteilung für experimentelle Urologie einen eigenen Etat aufstellt. Der Etat wird auf Grund der vorliegenden Erfahrungen auf 400 000 DM/Jahr geschätzt.

Wir stellen fest, daß die von uns entwickelte Methode in steigendem Maße in großen Kliniken Anwendung findet.

Wir können voraussagen, daß wir, wenn der Klinikplan nicht verwirklicht werden sollte, praktisch von der Weiterentwicklung des von uns inaugurierten Verfahrens ausgeschaltet sein werden.

Ich bitte daher abschließend dringend darum:

1. die Voraussetzungen für den Klinikplan zu schaffen
2. diesen Plan so schnell wie möglich zu verwirklichen.

Es würde eine außerordentlich große psychische Belastung aller Beteiligten verursachen, wenn die Erfinder nicht das Gefühl hätten, daß die notwendige Förderung auch tatsächlich einsetzt.

Ich möchte in diesem Zusammenhang darauf hinweisen, daß Herr Prälat Schreiber bereits vor 2 Jahren die Notwendigkeit einer solchen Klinik auf einer Kuratoriumssitzung herausgestellt hat.

Abb. 1: Kristalline Calcium-Oxalat-Ausscheidungen
beim Menschen

Abb. 2: Test-Sieb

Hersteller: Medizintechnische Werkstätten
Winter & Ibe
Hamburg

Abb. 3: Oxalat-Einzelkristalle und -Mikrosteine bei
Kaninchen

Abb. 4: Katheter

Hersteller: Willy Risch K.G.
Rommelshausen b. Stuttgart

Abb. 5: Anschlußstutzen

Hersteller: Medizintechnische Werkstätten
Winter & Ibe
Hamburg

Abb. 6: Saug-Druck-Pumpe

Hersteller: "Atmos" Fritzscheing & Co.
G. m. b. H.
Viernheim/Hessen

Calcium-Oxalat-Ausscheidungen

Lieferer: Medizintechnische Werkstätten
Winter & Ibe
Hamburg

Kristalle und -Mikrosteine bei

Lieferer: Willy Risch K.G.
Rornelslausen b. Stuttgart

bei
Lieferer: Medizintechnische Werkstätten
Winter & Ibe
Hamburg

bei
Lieferer: "Atmos" Fritzsching & Co.
G. m. b. H.
Viechheim/Hessen

Or
Sch
oor