

Abteilung für Urologie im Bundeswehrkrankenhaus Ulm
Leitender Arzt Professor Dr. med. Christoph Sparwasser

**Pilotstudie zur Evaluation des Einflusses von
Beschleunigungskräften auf das Auftreten einer
Mikrohämaturie oder Proteinurie als Ausdruck einer
möglichen Schädigung der Niere und der
ableitenden Harnwege mittels Messung auf der
Humanzentrifuge**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der
Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Fabio Cedrone
geboren in Heidenheim

2016

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. C. Sparwasser

2. Berichterstatter: Prof. F. Keller

Tag der Promotion: 19.10.2017

Diese Dissertation widme ich meiner Familie.

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
2	PROBANDEN, MATERIAL UND METHODEN.....	12
2.1	PROBANDEN	13
2.1.1	<i>Rekrutierung.....</i>	<i>13</i>
2.1.2	<i>Fallzahlab-schätzung</i>	<i>14</i>
2.1.3	<i>Ethikvotum</i>	<i>14</i>
2.2	MATERIAL	15
2.2.1	<i>Humanzentrifuge</i>	<i>15</i>
2.2.2	<i>Diagnostika</i>	<i>16</i>
2.2.2.1	<i>Combur-9-Test.....</i>	<i>17</i>
2.2.2.2	<i>Microalbustix.....</i>	<i>19</i>
2.3	STUDIENDURCHFÜHRUNG.....	21
2.3.1	<i>Vorbereitende Untersuchungen.....</i>	<i>21</i>
2.3.2	<i>Zentrifugenfahrt</i>	<i>23</i>
2.3.3	<i>Art und Dauer der Belastung</i>	<i>23</i>
2.3.4	<i>Eingewöhnungsprofil</i>	<i>24</i>
2.3.5	<i>Natürliche G-Toleranz</i>	<i>24</i>
2.3.6	<i>Beispiel-Protokoll</i>	<i>25</i>
2.3.7	<i>Ablauf der einzelnen Messläufe.....</i>	<i>26</i>
2.3.7.1	<i>Ohne Anti-G-Hose.....</i>	<i>26</i>
2.3.7.2	<i>Mit Anti-G-Hose.....</i>	<i>27</i>
2.3.8	<i>Urinproben.....</i>	<i>28</i>
2.3.8.1	<i>Abgabe der Urinproben</i>	<i>28</i>
2.3.8.2	<i>Verarbeitung der Urinproben.....</i>	<i>28</i>
2.3.8.2.1	<i>Teststreifen.....</i>	<i>28</i>
2.3.8.2.2	<i>Sedimentdiagnostik.....</i>	<i>28</i>
2.3.8.2.3	<i>Erythrozytenmorphologie.....</i>	<i>29</i>
2.3.9	<i>Statistik.....</i>	<i>33</i>
3	ERGEBNISSE	34
3.1	PROBANDEN	34
3.2	PROTEINURIE.....	35
3.2.1	<i>Bestimmung mittels Microalbustix</i>	<i>35</i>
3.2.2	<i>Bestimmung mittels Combur-9-Test</i>	<i>40</i>
3.3	ERYTHROZYTURIE	41

3.3.1	<i>Untersuchung mittels Combur-9-Teststreifen</i>	41
3.3.2	<i>Mikroskopische Untersuchung des Urinsediments</i>	42
3.3.3	<i>Mikroskopische Beurteilung der Erythrozytenmorphologie</i>	42
4	DISKUSSION	43
4.1	METHODEN.....	45
4.1.1	<i>Urin-Teststreifen</i>	45
4.1.1.1	Albuminbestimmung	45
4.1.1.2	Nachweis von Erythrozyten.....	46
4.1.2	<i>Mikroskopie</i>	47
4.2	ERGEBNISSE	50
4.2.1	<i>Proteinurie</i>	50
4.2.2	<i>Mikroalbuminurie</i>	50
4.2.2.1	Microalburstix.....	51
4.2.2.2	Combur-9-Teststreifen.....	51
4.2.3	<i>Erythrozyturie</i>	52
4.2.3.1	Combur-9-Teststreifen.....	53
4.2.3.2	Sediment-Mikroskopie	55
4.2.3.3	Erythrozytenmorphologie	57
4.3	SCHLUSSFOLGERUNGEN	58
5	ZUSAMMENFASSUNG	59
6	LITERATUR	61
	ANHANG	67
	DANKSAGUNG	69
	LEBENS LAUF	70

Abkürzungen und Symbole

\vec{a}	Beschleunigungsvektor
ACR	Albumin/Kreatinin-Verhältnis
ADR	Accident Data Recorder
AV	audio-visuell
BUN	Blut-Harnstoff-Stickstoff
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
Cl_{Cr}	Creatinin-Clearance
DIDNTB	5',5''-Dinitro-3',3''-dijod-3,4,5,6-tetrabromphenol-sulfonphthalein
DPOAE	Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen
EKG	Elektrokardiogramm
\vec{F}	Kraftvektor
F&E	Forschung und Entwicklung
g	Erdbeschleunigung
G	Lastvielfaches
G-LOC	G-induced Loss Of Consciousness
HNO	Hals-Nasen-Ohren
m	träge Masse des beschleunigten Körpers
MW	Mittelwert
SD	Standardabweichung
USAF	United States Air Force
$\pm x, y, z$	Raumkoordinaten der Beschleunigungs-Kräfte

1 Einleitung

Im Jahre 1920 veröffentlichte der Medical Research Council of Great Britain eine Monographie mit sieben Berichten seines Air Medical Investigation Committee zu medizinischen Problemen des Fliegens. Einer dieser Berichte beschrieb unter dem Titel "*The sense of stability and balance in the air*" das Phänomen von Ohnmachtsanfällen, die Piloten von Kampfflugzeugen erlitten hatten [30]. Die betroffenen Flugzeuge waren die Sopwith Camel, ein Doppeldecker-Jagdflugzeug, die Sopwith Triplane, ein Jagdflugzeug in Dreidecker-Ausführung und eine DeHavilland (vermutlich) Airco D.H.4, ein Doppeldecker-Bomber. Alle Fluggeräte hatten eine aus heutiger Sicht moderate Höchstgeschwindigkeit von 185 km/h, sie erreichten aber in Kampfmanövern beachtliche Beschleunigungen. Die Ohnmachtsanfälle traten beim 4,5-fachen der Erdbeschleunigung auf und dauerten etwa 20 Sekunden.

Die Zusammenhänge zwischen Beschleunigungen und den dabei wirkenden Kräften werden durch die drei newtonschen Gesetze [41] definiert.

Das erste newtonsche Gesetz (auch Trägheitsgesetz genannt) macht Aussagen über die Bewegung von physikalischen Körpern in Bezugssystemen bei Abwesenheit von äußeren Kräften:

Ein Körper verharrt im Zustand der Ruhe oder der gleichförmigen geradlinigen Bewegung, sofern er nicht durch einwirkende Kräfte zur Änderung seines Zustands gezwungen wird.

Kräfte und Geschwindigkeiten sind vektorielle Größen, d. h. sie werden durch ihren Betrag und ihre Richtung definiert. Wichtige Schlussfolgerung daraus ist, dass sich ein Flugzeug im waagerechten Kurvenflug selbst bei konstanter Fahrt in einer beschleunigten Bewegung befindet, da sich die Richtung des Geschwindigkeitsvektors kontinuierlich verändert. Eine Änderung des

Bewegungszustandes kann nur durch Ausübung einer Kraft von außen erreicht werden.

Das leitet über zum zweiten newtonschen Gesetz (auch Aktionsprinzip genannt):

Die Änderung der Bewegung ist der Einwirkung der bewegenden Kraft proportional und geschieht nach der Richtung derjenigen geraden Linie, nach welcher jene Kraft wirkt.

Formelmäßig wird dieser Zusammenhang zwischen Kraft und Bewegungsänderung ausgedrückt durch die sog. Grundgleichung der Mechanik:

$$\vec{F} = m \times \vec{a}$$

mit \vec{F} = Kraftvektor

m = träge Masse des beschleunigten Körpers

\vec{a} = Beschleunigungsvektor

Das dritte newtonsche Gesetz (auch Reaktionsprinzip genannt) beinhaltet die Aussage

Kräfte treten immer paarweise auf. Übt ein Körper A auf einen anderen Körper B eine Kraft aus (actio), so wirkt eine gleich große, aber entgegen gerichtete Kraft von Körper B auf Körper A (reactio).

Das Reaktionsprinzip wird auch als Prinzip von actio und reactio oder kurz actio gleich reactio bezeichnet.

Das Kräftepaar, das an einem im waagerechten Kurvenflug befindlichen Flugzeug angreift, sind die Zentrifugalkraft, die das Flugzeug in radialer Richtung nach außen

zieht, und eine gleich große entgegengesetzt wirkende Zentripetalkraft in Form der waagerechten Komponente des am Tragflügel wirkenden Auftriebs.

Die Auswirkung von Beschleunigungskräften auf den menschlichen Körper hängt stark von der Richtung der Einwirkung ab. Üblicherweise wird zur Definition der Richtung ein Koordinatensystem verwendet (siehe Abbildung 1).

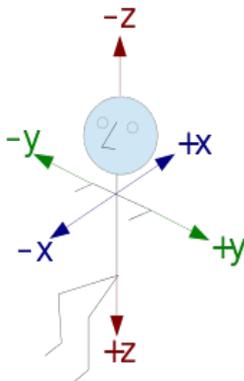


Abbildung 1: Koordinatensystem zur Bestimmung der Richtung der Beschleunigungs-Kraft
(Quelle: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gkraft.svg>) [60]

Kräfte in $+x$ -Richtung treten auf z. B. bei der Beschleunigung im Startlauf eines Flugzeugs, in $-x$ -Richtung beim Abbremsen bei der Landung, ggf. auch akzidentell. Seitliche Kräfte (also in $\pm y$ -Richtung) treten in der Fliegerei nur selten auf (z. B. im Kunstflug oder bei technisch nicht sauber geflogenen Kurven) und sind in ihrer Wirkung auf den menschlichen Körper unbedeutend. Von größerer Wirkung sind Beschleunigungskräfte in $\pm z$ -Richtung, wie sie insbesondere im Kurvenflug bei strahlgetriebenen Flugzeugen in Kampfmanövern auftreten.

Die Gravitation ist eine ubiquitäre Kraft, der sich keine schwere Masse im Universum entziehen kann. Ihre Gegenkraft erzeugt die Last, mit der die Masse auf ihre Unterlage drückt. Diese wird vom Menschen als Gewicht wahrgenommen. An sie ist der menschliche Organismus also adaptiert. Fällt die Gegenkraft weg, wie z. B. im freien Fall, wird der Körper mit der sog. Erdbeschleunigung beschleunigt. Ihr Wert g variiert wegen Zentrifugalkraft, Abplattung und Höhenprofil der Erde regional um

einige Promille und beträgt ungefähr $g = 9,81 \text{ m/s}^2$. Üblicherweise werden Beschleunigungen in Technik und Medizin als Vielfache der Erdbeschleunigung g dargestellt. Diese Größe wird als Lastvielfaches G bezeichnet.

Es gilt also:

$$\vec{G} = \frac{\vec{a}}{g}$$

Die Richtung des Vektors G wird durch sein Vorzeichen und die Koordinatenrichtung durch den Index bezeichnet, also $\pm G_x$, $\pm G_y$ und $\pm G_z$.

Die experimentelle Erforschung der physiologischen Wirkung von Beschleunigungskräften auf den menschlichen Körper setzte verstärkt in den 1940er Jahren ein und war wesentlich stimuliert durch die Entwicklung strahlgetriebener Kampfflugzeuge nach 1944 [58]. Ab 1946 konzentrierte sich die Forschung auf die Wirkung von starken $-G_x$ -Kräften, also solchen, die infolge starker Abbremsung bei Flugunfällen auftreten. Dem Aero Med Lab der US Air Force (heute: USAF School of Aerospace Medicine) ging es z. B. darum, die während des 2. Weltkriegs entwickelte, indes durch keine Fakten belegte, Hypothese zu verifizieren, dass der Mensch nur maximale Lastvielfache bis 18 G überleben könne, denn davon war die Auslegung von Cockpits abhängig. Die Experimente wurden auf einem Raketen-betriebenen Schlitten ausgeführt, mit dem durch hydraulische Bremsen Beschleunigungskräfte bis -100 G erreicht werden konnten. Gegen den Widerstand des Projektleiters Col. John Paul Stapp (1910 – 1999) wurden die Versuche zunächst mit einem 84 kg schweren Dummy durchgeführt, der nur durch einen Sicherheitsgurt gesichert war. Beim ersten Versuchslauf wurde der Schlitten bei einer Geschwindigkeit von 240 km/h einer Beschleunigung von -30 G ausgesetzt. Der Dummy zerriss den Sicherheitsgurt, durchschlug eine 2,5 cm dicke Holzverkleidung und flog danach noch 200 m durch die Luft. Bis Dezember 1947 war die Anordnung soweit optimiert, dass Col. Stapp selbst die ersten Humanversuche damit ausführen konnte. Bis August 1948 wurden die Beschleunigungen von -10 G auf -35 G (also weit über

die magischen – 18 G hinaus) gesteigert, ohne dass der Proband ernsthaften Schaden nahm. Zwischen August 1949 und Juni 1951 fanden insgesamt 74 bemannte Läufe statt, von denen die Probanden bei 19 in rückwärtiger Lage und bei den anderen 55 mit Blick in Fahrtrichtung saßen. Im Jahre 1954 überlebte Col. Stapp eine Beschleunigung von – 46,2 g für mehrere Sekunden. Diese Ergebnisse führten schließlich dazu, die Pilotensitze, das Gurtzeug und die Cockpits entsprechend zu verstärken.

Entsprechende und weiterführende Entwicklungen führten zudem zu einer laufenden Verbesserung von Sicherheitseinrichtungen in Rennsportgeräten. Seitdem in Formel-1-Rennwagen ADRs (Accident Data Recorder) Beschleunigungswerte aufzeichnen, kann auch der experimentelle Nachweis erbracht werden, welche Beschleunigungen bei Rennunfällen überlebbar sind. Die 1981er Ausgabe des Guinness Buch der Rekorde verzeichnet den Formel-1-Piloten David Purley mit – 180 g, die er 1977 bei einem Rennunfall beim Britischen Grand Prix in Silverstone mit 29 Knochenbrüchen und 6 Verrenkungen überlebte, als Rekordhalter [37]. Dieser Rekord wurde im Jahre 2003 in Fort Worth, Texas durch den schwedischen Indy Car-Fahrer Kenny Bräck eingestellt, der laut seiner eigenen Homepage - 214g mit diversen Knochenbrüchen überlebte [16].

Eine andere Forschungsrichtung befasste sich mit der Wirkung von +z-Beschleunigungen, also solchen wie sie z. B. im Kurvenflug in Luftkampfmanövern in Richtung der Körperachse nach unten wirken. Die Beschleunigung presst den Körper in den Sitz und lässt das Blut aus dem Kopf in den unteren Extremitäten versacken. Die Atmung wird schwerer, während die inneren Organe nach unten gezogen werden und die Lunge entleeren [58]. Selbst bei erhöhter Herzarbeit sinkt der arterielle Blutdruck in den oberen Extremitäten. Davon sind insbesondere das Gehirn, die Augen und die Ohren betroffen.

Ein etwaiger Einfluss von Beschleunigungskräften auf Funktionen der Haarzellen des menschlichen Innenohres wurde in einer simultan zu diesem Projekt durchgeführten Studie von einem anderen Forschungsteam an den gleichen Probanden untersucht.

Siehe dazu auch Kapitel 2, Probanden, Material und Methoden, S. 12ff. Zu dieser Thematik gab es zuvor kein veröffentlichtes Erkenntnismaterial.

Die bedeutsamsten Folgen dieser Mangeldurchblutung sind eine Einschränkung des Gesichtsfelds (*gray-out*) bis hin zum temporären Visusverlust und später zum Verlust des Bewusstseins (*black-out*). Die Sehstörungen setzen bereits ab Lastvielfachen von 2 – 3 G ein und äußern sich zunächst in einer von außen nach innen wandernden Sehfeld einschränkung, die sich bei längerer oder höherer Belastung auf das ganze Gesichtsfeld ausdehnt. Die Mangeldurchblutung des Gehirns führt nach kurzer Zeit zum Bewusstseinsverlust. Dieser Effekt wird auch als G-LOC (*G-induced Loss Of Consciousness*) bezeichnet. Wenn die Beschleunigung mit hoher Rate einsetzt (z. B. 6 G/Sekunde), tritt der Verlust des Bewusstseins u. U. ohne Warnzeichen ein [58]. Bewusstseinsverlust oder Erschöpfung werden als prinzipielle Grenzen der Toleranz gegenüber hoher +G_z-Belastung angesehen [17]. Offenbar sind diese Störungen aber rasch reversibel und gehen ohne bleibende pathologische Veränderungen einher [31].

Technische Entwicklungen zielten somit darauf ab, dem Versacken des Blutvolumens in die unteren Extremitäten entgegenzuwirken. Die dazu erforderlichen Experimente werden in Humanzentrifugen durchgeführt. Eine solche Zentrifuge stellt im Prinzip ein Karussell dar und besteht aus einer geschlossenen Kabine, die über einen Arm mit einem drehbaren Lager verbunden ist. Wenn diese Anordnung in Rotation versetzt wird, wird durch die Zentrifugalkraft eine erhöhte Gewichtskraft der in der Kabine sitzenden Testperson erzeugt. Die Kabine schwingt bei steigender Beschleunigung passiv nach außen, so dass die resultierende Kraft (Summe aus Zentrifugalkraft und Gravitation) immer senkrecht auf den Sitz wirkt. Es wirken also keine seitlichen Kräfte auf den Probanden. Die erste große Humanzentrifuge für Forschungszwecke wurde 1933 in Deutschland gebaut. Sie hatte einen Radius von 2,7 m und konnte bis zu 15 G erzeugen [38]. Technische Einzelheiten der in dem hier zu beschreibenden Projekt eingesetzten Humanzentrifuge werden im Kapitel 2 Probanden, Material und Methoden, Seite 12ff., spezifiziert.

Eine technische Lösung des G-LOC-Problems besteht in einem Druckanzug, der die untere Körperhälfte des Piloten umschließt und der sich beim Auftreten von G-Kräften in Abhängigkeit von der Beschleunigung automatisch aufbläst und so in den Kapazitätsgefäßen einen Gegendruck erzeugt. Auf diese Weise lässt sich die G-Toleranz für einen längeren Zeitraum bis 8 G erhöhen.

Ein anderes Verfahren - als *anti-g straining* bezeichnet - umfasst eine Reihe von isometrischen Muskelanspannungen und Atemtechniken, die der Pilot anwendet, bevor er sich G-Kräften aussetzt [32]. Allein auf diese Weise kann die G-Toleranz um 2 G erhöht werden [31].

Im Rahmen weiterer F&E-Projekte wurde seit den 1940er Jahren die Auswirkung von G-Kräften auf die Funktionen anderer Organsysteme erforscht. Hervorzuheben sind hier insbesondere die Nieren und das Herz-Kreislaufsystem, letzteres wegen seiner Bedeutung für die Blutversorgung des Gehirns und der Augen.

Convertino fasste in einem Übersichtsartikel [18] Veröffentlichungen zusammen, in denen gezeigt werden konnte, dass wiederholte Exposition höherer $+G_z$ -Beschleunigungen bei den Probanden signifikante physiologische Adaptionen herbeiführt, die mit einer verbesserten Blutdruckregulation und mithin verbesserter Hirndurchblutung unter orthostatischen Belastungssituationen einhergeht. Unter andauernder hoher $+G_z$ -Belastung kann die Herzfrequenz für mehrere Minuten auf 160 – 200/min ohne ernsthafte kardiovaskuläre Gefährdung ansteigen. Herzrhythmusstörungen sind unter diesen Bedingungen allerdings häufig [31].

Der Wissensstand Mitte der 1960er Jahre bezüglich der Effekte von $+G_z$ -Kräften auf die Nierenfunktion ist in dem Lehrbuch *A Textbook of Aviation Physiology* [31] zusammengefasst: Der Körper reagiert auf kurzzeitige $+G_z$ -Kräfte mit Oligurie, die bis zu einer Stunde anhalten kann [54]. Natrium und in geringeren Ausmaß Kalium werden vorübergehend retiniert, aber die Elektrolytausscheidung kehrt rasch zu normalen Verhältnissen zurück. Die Retention von Wasser erklärt sich u.a. durch die Freisetzung von Vasopressin. Die Ergebnisse bezüglich des Einflusses von $+G_z$ -

Kräften auf die Creatinin-Clearance Cl_{Cr} sind widersprüchlich. Während Piemme et al. [42] 1966 nachwies, dass sich dieser Wert unter bis zu +3G (90 Minuten) nicht ändert, zeigten Epstein et al. 1974 in zwei aufeinander folgenden Publikationen [20, 51], dass sich Cl_{Cr} unter +2G (30 Minuten) entweder signifikant erniedrigt [20] oder unverändert bleibt [51].

Spätere Arbeiten befassten sich mit der hormonellen Steuerung der renalen Exkretion in Abhängigkeit von $+G_z$ -Kräften. Epstein et al. [20] fanden unter den o.g. Bedingungen eine hochsignifikante Erhöhung der Plasma-Renin-Aktivität und schlussfolgerten, dass Änderungen in der Nierenfunktion nicht allein durch hämodynamische Veränderungen unter dem Einfluss von $+G_z$ -Kräften bewirkt werden. Neuere Arbeiten der chinesischen Luftwaffe [19] ergaben schließlich unter Beschleunigungen von +2,5 – 3,0 G (10 Sekunden) Erhöhungen der Plasmaspiegel von Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) und Endothelin. Andere Parameter der Nierenfunktion, wie β_2 -Mikroglobulin, Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) und Ca^{2+} , sowie alkalische Phosphatase blieben unverändert.

Während also seit 1950 mehrere Studien zum Einfluss von Beschleunigungskräften auf die Nierenfunktion vorliegen, ergaben ausführliche Datenbankabfragen zum Thema "Organschäden am Urogenitaltrakt durch Beschleunigungskräfte" keinerlei Treffer in der veröffentlichten Literatur. Auch bei der Durchsicht der Forschungsunterlagen der ehemaligen Nationalen Volksarmee der Deutschen Demokratischen Republik, die jetzt im Flugmedizinischen Institut der Luftwaffe (seit 2013: Zentrum für Luft- und Raumfahrtmedizin der Bundeswehr, Außenstelle Königsbrück) aufbewahrt werden, ließen sich keine Arbeiten zum vorliegenden Thema finden. Es war daher das Ziel dieser Arbeit, die mögliche Schädigung der Niere oder der ableitenden Harnwege unter dem Einfluss von Beschleunigungskräften zu überprüfen und ggf. zu quantifizieren. Bei der näheren Ausgestaltung des experimentellen Procedere ging man zunächst von folgenden Überlegungen aus:

Die Niere ist ein stark durchblutetes parenchymatöses Organ. Bei schwerer körperlicher Belastung kommt es zu einem passager auftretenden Phänomen, das als *sports-related hematuria* bezeichnet wird. Hierbei kommt es zu einem erhöhtem physiologischen Durchtritt von gesunden Erythrozyten durch das renale Filtersystem. Durch vesikale und renale Mikrotraumen gelangen weitere Erythrozyten in den Urin. Eine Schädigung oder Funktionsbeeinträchtigung der Niere ist also sowohl durch direkte mechanische Krafteinwirkung (wie z.B. G-Kräfte), als auch indirekt durch Veränderungen der Durchblutungssituation oder des Perfusionsdruckes prinzipiell denkbar.

Die ableitenden Harnwege sind mit vulnerabler Schleimhaut ausgekleidete Hohlorgane. Eine mechanische Schädigung dieser Schleimhaut durch direkte Krafteinwirkung ist ebenfalls prinzipiell denkbar.

Heute ist allgemein akzeptiert, dass sich aufgrund der Erythrozytenmorphologie Rückschlüsse auf den Ursprungsort einer Mikrohämaturie ziehen lassen [3,44,49]. Beim Auftreten einer Mikrohämaturie kann mittels Urinzytologie anhand der Form der gefundenen Erythrozyten zwischen einer Schädigung der ableitenden Harnwege (normale Erythrozyten) und der Niere (dysmorphe Erythrozyten) unterschieden werden. Der gleichzeitige Nachweis einer Proteinurie und die Untersuchung der vorliegenden Molekülgröße lassen weitere Rückschlüsse auf den Ursprungsort der Blutung zu.

In der Folge einer Schädigung der Niere wäre eine Mikrohämaturie mit vermehrt dysmorphen Erythrozyten zu erwarten, gegebenenfalls in Verbindung mit einer signifikanten Mikroproteinurie. Bei einer Organschädigung der ableitenden Harnwege würde man entweder eine Mikrohämaturie mit überwiegend normalen (eumorphen) Erythrozyten ohne signifikante Proteinurie oder eine Panproteinurie erwarten.

Schon im Jahre 1948 konnte die Arbeitsgruppe um Thomas Addis an der Stanford University Medical School einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen dysmorpher Erythrozyten im Urinsediment und glomerulären Erkrankungen des

Nierenparenchyms herstellen [2]. Weitere Untersuchungen in den späten 70er und frühen 80er Jahren des letzten Jahrhunderts bestätigten und präzisierten die gefundenen Ergebnisse und Untersuchungsmethoden unter Anwendung verschiedenster Mikroskopietechniken [21,14,13,50,24,39,27]. In weiteren Untersuchungen zeigte sich ein Zusammenhang zwischen körperlicher Belastung und dem Vorliegen einer symptomlosen Mikrohämaturie. Die mikroskopische Untersuchung des Urinsediments kam hierbei vor allem zur Differenzierung zwischen im Urin gelöstem Hämoglobin/Myoglobin und eumorphen/dysmorphen Erythrozyten zur Anwendung [1,12,21,35].

Der gegenwärtige Wissensstand belegt zwar bislang keine renalen Organschäden durch +G_z-Belastung; allerdings fällt auf, dass der Nachweis oder Ausschluss einer Hämaturie nicht zu den eingesetzten diagnostischen Methoden gehörte.

Bezüglich der diagnostischen und prognostischen Bedeutung des Hämaturie-Screenings werden in der Literatur unterschiedliche Standpunkte vertreten. Während Froom et al. [25] nach einer Screening-Periode von 15 Jahren an 1000 israelischen Luftwaffensoldaten (18 – 33 Jahre alt) schlussfolgern, dass Mikrohämaturie bei dieser Klientel wahrscheinlich nicht als spezifisches Zeichen einer signifikanten Läsion angesehen werden kann und per se keine weitere urologische Untersuchung rechtfertigt, fanden Sparwasser et al. [53] dagegen bei 14,6% von 157 Patienten (18 – 53 Jahre) mit asymptomatischer Hämaturie eine Nierenerkrankung; darunter 2 Patienten mit einem Urothelkarzinom. 16,5 % aller Patienten hatten eine bioptisch nachgewiesene Glomerulopathie. IgA-Nephritis war dabei die häufigste Diagnose. Die Autoren [53] folgern, dass bei diesen Patienten gerade eine sorgfältige Abklärung ihres Zustandes (ggf. durch Nierenbiopsie) erforderlich ist. Sobald eine Diagnose gestellt ist, können so weitere unnötige Untersuchungen vermieden werden [53].

Im Allgemeinen verläuft eine Mikrohämaturie bei jungen gesunden Versuchspersonen symptomlos. Es ist also nicht auszuschließen, dass eine etwaige Mikrohämaturie bei den Versuchspersonen in früheren Studien übersehen worden

ist. Bei Sichtung der bisher vorliegenden Literatur zeigte sich generell, dass bisher nur wenige Veröffentlichungen zu der Fragestellung Mikrohämaturie unter G-Belastung vorliegen [26,56].

Die hier zu beschreibende Studie soll also die Wirkungen von Beschleunigungskräften bei Fahrt in einer Humanzentrifuge bezüglich des Auftretens einer Mikrohämaturie und/oder einer Proteinurie aufzeigen. Bei Nachweis eines Zusammenhangs zwischen Beschleunigungskräften und dem Auftreten einer Mikrohämaturie soll die mikroskopische Untersuchung des Urinsediments Hinweise auf den Ursprungsort der Hämaturie geben.

2 Probanden, Material und Methoden

Die Studie wurde in Zusammenarbeit der Abteilung Urologie des Bundeswehrkrankenhauses Ulm (Lt. Arzt: Prof. Dr. med. Christoph Sparwasser) mit der Abteilung Flugphysiologie des Flugmedizinischen Instituts der Luftwaffe, Außenstelle Königsbrück (Leitung: Oberstarzt Dr. Bernd Brix; seit 2013: Zentrum für Luft- und Raumfahrtmedizin der Bundeswehr) durchgeführt. Die Anlage befindet sich in einem militärischen Sicherheitsbereich. Zur Minimierung des logistischen Aufwands lag es nahe, diese Studie mit einem anderen Projekt mit gleichem Anforderungsprofil der Probanden zu kombinieren. Jene Studie diente u.a. der Evaluation des Einflusses von $+G_z$ -Beschleunigung auf der Humanzentrifuge auf die Funktion der äußeren Haarzellen des menschlichen Innenohres mittels Messung von Distorsionsprodukten otoakustischer Emissionen (DPOAE). Sie wurde von der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Zahnert) durchgeführt. Da die untersuchten Körperareale (Innenohr und Urogenitaltrakt) anatomisch und funktional weit auseinander liegen, gab es keine Einwände dagegen, beide Studien mit denselben Probanden und in der gleichen Sitzung durchzuführen.

2.1 Probanden

2.1.1 Rekrutierung

Laut Prüfplan sollten die Probanden aus Mitarbeitern des Flugmedizinischen Instituts der Luftwaffe und der Klinik und Poliklinik für HNO-Heilkunde des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden (Bundeswehrangehörige und zivile Personen) rekrutiert werden. Zudem wurden Teilnehmer auch aus dem Bundeswehrkrankenhaus Ulm angeworben. Die Teilnahme erfolgte freiwillig und ohne Vergütung.

Für die Teilnahme an beiden Studienteilen galten die folgenden Ausschlusskriterien:

- negatives Ergebnis der Flugtauglichkeitsuntersuchung (z. B. Herzrhythmusstörungen, koronare Herzerkrankung, eingeschränkte Belastbarkeit im Belastungs-EKG, Bandscheibenvorfall etc.)
- chronische Erkrankungen des Ohres in der Anamnese (z.B. chronische Otitis media, Cholesteatom, chronische Tubenbelüftungsstörung, Schwerhörigkeit größer 20 dB (14kHz))
- jede akute Erkrankung
- jegliche Einnahme von Medikamenten.

Für die Teilnahme am urologischen Studienteil galten zusätzlich die folgenden Ausschlusskriterien:

- Mikrohämaturie oder Proteinurie bereits vor Zentrifugenfahrt
- Blasen-tumor in der Anamnese
- operative Eingriffe an den ableitenden Harnwegen oder den Nieren in der Anamnese
- Harnsteinleiden in der Anamnese

- Erkrankungen des Urogenitalsystems mit erhöhter Wahrscheinlichkeit einer daraus resultierenden Hämaturie.

2.1.2 Fallzahlabeschätzung

Die Fallzahlabeschätzung erfolgte auf der Basis der Versuchsstreuung von DPOAE-Werten, die aus Vorversuchen mit 8 Probanden vorlagen. Als Analyseverfahren wurde die univariate einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen verwendet. Als globales Signifikanzniveau wird ein Wert von $\alpha = 5\%$ festgelegt. Die Teststärke (Power) für den Nachweis eines Einflusses der Beschleunigungskräfte auf den Zielparameter wird mit 80% angesetzt. Mit diesen Daten erhält man im günstigsten Fall einen Stichprobenumfang von $n = 35$ und im ungünstigsten Fall einen solchen von $n = 55$ Probanden.

2.1.3 Ethikvotum

Der Prüfplan wurde den Ethik-Kommissionen der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden und der Universität Ulm unter der Antrag-Nummer 26/10 zum Votum vorgelegt. Nach jeweils redaktionellen Änderungen bestanden seitens der Ethik-Kommissionen gegen die Durchführung der Studie keine ethischen Bedenken.

2.2 Material

2.2.1 Humanzentrifuge

Die Humanzentrifuge des Flugmedizinischen Instituts der Luftwaffe in Königsbrück wurde im Jahr 1986 von der österreichischen Firma AMST-Systemtechnik GmbH gebaut und im Jahr 2006 wesentlich erweitert. Die Gesamtansicht der Anlage ist in Abbildung 2 dargestellt.



Abbildung 2: Gesamtansicht der Humanzentrifuge des Flugmedizinischen Instituts der Luftwaffe [5]

Die Zentrifuge kann Lastvielfache von -8 bis $+15 G_z$ erzeugen. Die maximale Anstiegsrate der Beschleunigung beträgt im Mittel $10 G/s$ [6].

Der Arm hat eine Länge von 8 m und kann bis 500 kg Nutzlast tragen.

Eine vergrößerte Darstellung des Gondelsystems befindet sich in Abbildung 3.



Abbildung 3: Das Gondelsystem der Humanzentrifuge des Flugmedizinischen Instituts der Luftwaffe [5]

Eine informative Darstellung des Einsatzes dieser Zentrifuge in der Pilotenausbildung liefert ein Video der Zentralredaktion der Bundeswehr [33].

2.2.2 Diagnostika

Die Untersuchung der im Rahmen der Zentrifugenläufe gewonnenen Urinproben erfolgte zunächst mittels der Teststreifen Combur-9-Test der Firma Roche Diagnostics Deutschland und Microalburstix von Bayer/Siemens.

2.2.2.1 Combur-9-Test

Combur-9-Test ist ein Neunfach-Teststreifen zur semi-quantitativen Bestimmung von Leukozyten, Nitrit, pH, Protein, Glucose, Keton, Urobilinogen, Bilirubin und Blut im Urin mittels visueller Ablesung (siehe Abbildung 4).

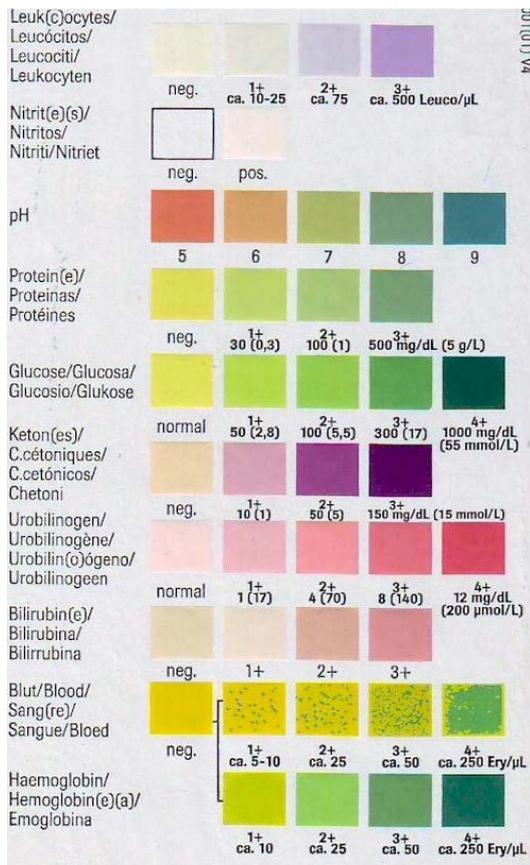


Abbildung 4: Farbskalen des Combur-9-Tests

Das Testsystem arbeitet nach folgenden Testprinzipien:

Leukozyten werden mittels der Esterasenaktivität von Granulozyten nachgewiesen. Es werden intakte und bereits lysierte Leukozyten erfasst. Der spezifische Test auf Nitrit beruht auf dem Prinzip des Griess'schen Reagenz (Azokupplung von Sulfanilsäure mit Naphthylamin). Die semi-quantitative Bestimmung des pH-Werts erfolgt mit Hilfe der Farbindikatoren Methylrot, Phenolphthalein und Bromthymolblau. Protein: Der Test beruht auf dem Prinzip des sog. Proteinfehlers von pH-Indikatoren

und reagiert besonders empfindlich auf Albumin. Der Term beschreibt die Eigenschaft von Albumin, die Farbe von pH-Indikatoren (im Falle des Combur-9-Tests Tetrachlorphenol-tetrabromsulfophthalein) zu ändern, ohne den pH-Wert zu ändern. Der Farbumschlag erfolgt von gelb nach grün. Der Glucose-Nachweis erfolgt nach der spezifischen Glucose-Oxydase-Peroxydase-Methode. Der Nachweis von Ketonen beruht auf dem Prinzip der Probe nach Legal (Violett-färbung mit Nitroprussid-Natrium und Glycin). Urobilinogen: Methoxybenzoldiazonium, ein stabiles Diazoniumsalz, gibt mit Urobilinogen nahezu momentan einen roten Azofarbstoff. Der Test ist spezifisch für Urobilinogen und unterliegt nicht den bekannten Störungen der Probe nach Ehrlich. Bei dieser Probe wird Urobilinogen durch eine Farbreaktion mit para-Dimethylaminobenzaldehyd bestimmt. Falsch-positive Resultate werden u.a. durch Sulfonamide und para-Aminosalicylsäure sowie durch Azofarbstoffe hervorgerufen. Falsch-negative Ergebnisse können auf der Anwesenheit von Formalin beruhen. Bilirubin: Der Nachweis beruht auf der Kupplung von Dichlorbenzoldiazonium-Salz mit Bilirubin zu einem Azofarbstoff. Blut: Auf der Farbskala werden einzelne intakte Erythrozyten als einzelne bis dicht sitzende grüne Punkte dargestellt. Der Test beruht darauf, dass das in den Erythrozyten enthaltene Hämoglobin und Myoglobin die Oxidation des Farbindikators Tetramethylbenzidin durch Cumol (ein organisches Hydroperoxid) katalysiert und so einen Farbumschlag von orange nach grün bis dunkelblau bewirkt. Für intakte Erythrozyten liegt die Nachweisgrenze bei 5 – 20 Erythrozyten/ μ l Urin (dies entspricht 2 –10 Erythrozyten pro Gesichtsfeld bei standardisiertem Sediment). Bis zu 5 Erythrozyten/ μ l Urin sind normal [52]. Nach allgemeiner Lehrmeinung [44] haben die Teststreifen eine hohe Treffsicherheit mit einer Sensitivität (je nach Referenzmethode) zwischen 86 % und 100 % und einer Spezifität zwischen 85 % und 99 %.

Für Erythrozyten und Hämoglobin sind getrennte Farbskalen auf dem Röhrenetikett angegeben. Hämoglobin bzw. hämolysierte Erythrozyten oder Myoglobin werden durch eine homogene Grünfärbung des Testfeldes nachgewiesen [46].

2.2.2.2 *Microalbustix*

Microalbustix™ der Firma Siemens Healthcare Diagnostics (früher: Bayer Healthcare) [11] sind Harnteststreifen zur semi-quantitativen Bestimmung von Albumin und Kreatinin. Sie dienen hauptsächlich der Screening-Diagnose der Mikroalbuminurie. Bei einer Mikroalbuminurie kommt es zu einer mittleren Albuminausscheidung von 30 - 300 mg Albumin pro g Kreatinin.

Bestimmung von Albumin basiert auf einer Farbstoffbildungsreaktion mit einem Sulfonphthalein hoher Affinität zu Albumin. Die bei konstantem pH-Wert entstehende Blaufärbung ist ausschließlich auf das Vorhandensein von Albumin zurückzuführen. Diese Reaktion ist vergleichbar mit dem im vorhergehenden Absatz beschriebenen Proteinfehler. Die Färbung reicht von schwachem Grün bis Wasserblau. Die Ablesung erfolgt durch Farbvergleich mit einer Vergleichsskala (siehe Abbildung 5, S. 20).

Als Empfindlichkeit werden 10 – 30 mg Albumin/l Urin (1 – 3 mg/dl) angegeben. Die Albuminkonzentration sollte wegen starker Ausscheidungsschwankungen immer in Beziehung zur Harnkonzentration betrachtet werden [52].

Kreatinin wird glomerulär filtriert und nicht mehr resorbiert, d.h. die Ausscheidung von Kreatinin im Urin ist daher in der Regel ziemlich konstant (bei konstanter Serumkonzentration). Ist der Harn sehr konzentriert, so findet man mehr Kreatinin pro Liter Urin als bei wenig konzentriertem Harn. Daher kann die Kreatinin-Konzentration im Urin als Maß für die Harnkonzentration verwendet werden, um die Menge an ausgeschiedenen Albumin richtig beurteilen zu können; d.h. es muss der Albumin-Kreatinin-Quotient beurteilt werden[52].

Die semi-quantitative Bestimmung von Kreatinin basiert auf der peroxidase-ähnlichen Aktivität eines Kupfer-Kreatinin-Komplexes, der die Oxidation von Tetramethylbenzidin durch ein Hydroperoxid zu einem blauen Farbstoff katalysiert. Die entstehende Färbung reicht von Orange über Grün bis Blau. Die Ablesung erfolgt ebenfalls durch Farbvergleich mit einer Vergleichsskala (siehe Abbildung 5).

Als Empfindlichkeit werden hier 15 mg Kreatinin/dl Urin angegeben [52].

Testparameter/Ablesezeiten • Tests and Reading Times • Tests/Temps de lecture :						
KREATININ	(mg/dL)	10	50	100	200	300
CREATININE	(mmol/L)	0,9	4,4	8,8	17,7	26,5
CRÉATININE						
60 Sec. (Streifenende • tip of strip • extrém de la bandelette)						
ALBUMIN	(mg/L)	10		30	80	150
ALBUMINE						
50 Sec.						

Abbildung 5: Farbskalen des Microalbustix

2.3 Studiendurchführung

2.3.1 Vorbereitende Untersuchungen

In einem ausführlichen Aufklärungsgespräch wurden die Probanden über das Ziel und die Durchführung der Studie sowie über mögliche Risiken der Zentrifugenfahrt aufgeklärt. Ein Abbruch der Fahrt oder das Ausscheiden aus der Studie waren im Verlauf jederzeit und ohne Angabe von Gründen möglich.

Um ein möglichst homogenes Studienkollektiv zu erhalten und die Risiken der Studienteilnehmer zu minimieren, wurde vor der Zentrifugenfahrt eine ärztliche Flugtauglichkeitsuntersuchung durch einen Fliegerarzt durchgeführt. Die Probanden füllten einen Anamnesebogen aus, der folgende Parameter abfragte: Vorbestehende Erkrankungen der Niere, der Blase oder der Harnröhre und des blutbildenden Systems; Operationen im Bereich der Niere, Blase, Harnleiter oder Harnröhre in der Vorgeschichte; urologische Voruntersuchungen, Hämaturie in der Vorgeschichte und regelmäßige Medikamenteneinnahme. Eine Kopie des Anamnesebogens ist im Anhang, S. 67f, dokumentiert.

Danach folgte eine fliegerärztliche Untersuchung, die im Wesentlichen folgende Untersuchungspunkte umfasste:

- Größe, Gewicht
- Ruheblutdruck und -puls
- Körperliche Untersuchungen:
 - Kopf, Gesicht, Hals, Kopfhaut
 - Mundhöhle, Rachen, Zähne, Ohren
 - Augen, Orbita und Adnexa, Gesichtsfeld, Pupillen, Augenhintergrund, Augen-Beweglichkeit, Nystagmus
 - Lunge, Thorax, Brust
 - Herz

- Gefäßsystem
- Bauch, Hernien, Leber, Milz
- Harn- und Geschlechtsorgane
- obere und untere Extremität, Gelenke
- Wirbelsäule, sonstiger Bewegungsapparat
- neurologische Untersuchung (Reflexe etc.)
- Haut, unveränderliche Kennzeichen, Lymphsystem
- Sehschärfe
- Hörvermögen
- Harnanalyse: Glukose, Eiweiß, Blut
- Lungenfunktion
- Farberkennung
- Begleitbefunde:
 - Audiometrie
 - Lungenfunktionstest

Die individuelle kardiale Belastungsfähigkeit wurde durch eine Belastungsechokardiographie abgeklärt, bevor abschließend eine otorhinolaryngologische Untersuchung erfolgte. Im Rahmen dieser fliegerärztlichen Untersuchung erfolgte auch die erste Abgabe von Urin durch die Probanden.

Während der anschließend durchgeführten Zentrifugenfahrten wurden die Vitalparameter der Probanden laufend mittels Video- und Audiokontakt, Echokardiogramm und Blutdruckmessung überwacht. Die Probanden waren angehalten, jede Form der sich einstellenden körperlichen Empfindungen mündlich per AV-Übertragung zu kommunizieren, um somit eine höhere Versuchssicherheit zu gewährleisten. In der Kontrollkabine der Zentrifuge war stets mindestens ein Fliegerarzt anwesend.

2.3.2 Zentrifugenfahrt

Nach positivem Abschluss der Vorbereitungsuntersuchungen erfolgte die Einweisung der Probanden in die Eigenheiten der Humanzentrifuge und die damit verbundenen Sicherheitshinweise. Die Studienteilnehmer wurden dann durch die Mitarbeiter des Flugmedizinischen Instituts in die Zentrifuge geleitet und im Pilotensitz fixiert. Es erfolgte eine nochmalige Einweisung, insbesondere in das Vorgehen bei Abbruchwunsch. Der Proband hält während der gesamten Fahrt einen Knopf am Steuerknüppel, der sich mittig vor ihm befindet, ständig gedrückt. Möchte er die Fahrt abbrechen, muss er nur den Knopf loslassen. Die Zentrifuge kommt dann langsam zum Stillstand. Sollte es während der Fahrt zu einer Ohnmacht kommen, fungiert dieser Knopf wie eine Totmannbremse als Sicherheitssystem, da in diesem Falle der Knopf auch losgelassen wird.

2.3.3 Art und Dauer der Belastung

Die Schemata für die einzelnen Belastungsprofile waren im otorhinolaryngologischen und im urologischen Studienteil identisch. Jeder Proband durchlief das gleiche, im Folgenden näher beschriebene Programm auf der Humanzentrifuge, außer bei Abbruch.

2.3.4 Eingewöhnungsprofil

Zur Eingewöhnung durchliefen die Probanden das folgende Belastungs-/Zeit-Profil:

Tabelle 1: Belastungsprofil des Messlaufes zur Eingewöhnung

<u>Lastvielfaches (G)</u>	<u>Zeit (s)</u>
1,4	ca. 20
2,0	20
2,5	20
3,0	20
1,4	20
3,0	20

2.3.5 Natürliche G-Toleranz

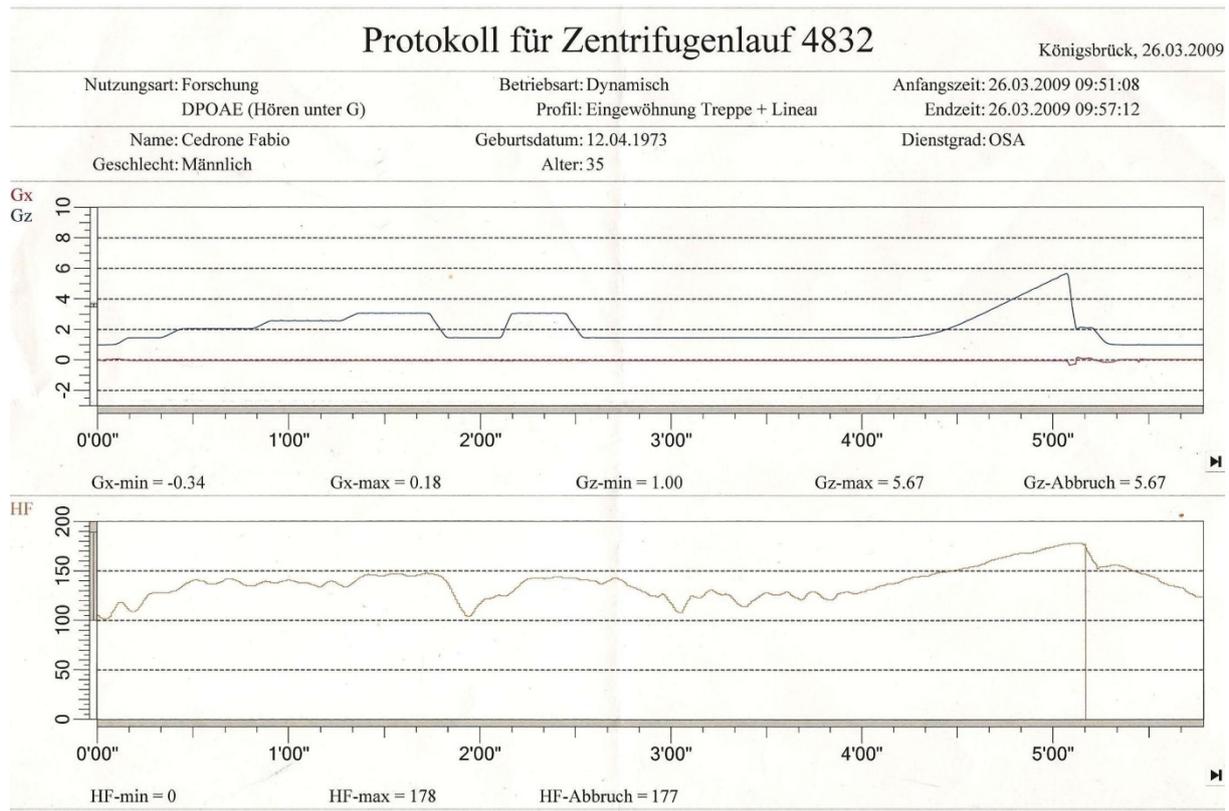
Nach einer kurzen, etwa zweiminütigen Erholungsphase auf dem Basiswert mit 1,4 G, erfolgte die Austestung der natürlichen G-Toleranz des einzelnen Probanden. Hierzu wurde die Zentrifuge linear mit einer Anstiegsrate von 0,1 G/s beschleunigt, bis der Proband durch Lösen des Knopfes am Steuerknüppel die Fahrt beendete.

In der Regel liegt die natürliche G-Toleranz bei ungeübten Probanden auf der Zentrifuge zwischen 4,5 G und 5,5 G. Limitierender Faktor ist in den meisten Fällen die abnehmende Durchblutung des Kopfes durch die strikt nach kaudal gerichteten Beschleunigungskräfte. Es kommt daher oft zu Fehlsehen wie zum Beispiel Schwarz-Weiß-Sehen, Tunnelblick, Gesichtsfeldausfälle, etc. Der Tunnelblick gilt hier insbesondere als positiver Prädiktor für eine drohende Ohnmacht durch Minderdurchblutung des Gehirns.

Die Probanden waren angehalten, bei ersten Anzeichen von Unwohlsein, Übelkeit, Herzrasen oder Palpationen, Fehlsichtigkeit etc. die Fahrt zu unterbrechen.

2.3.6 Beispiel-Protokoll

Ein Beispiel-Protokoll, das den in den Abschnitten 2.3.4 und 2.3.5 beschriebenen zeitlichen Verlauf der Lastvielfachen und parallel dazu den Verlauf der Herzfrequenz des Probanden grafisch darstellt, ist in Abbildung 6 abgebildet:



Abszisse: Zeit (min), Ordinate: oben Lastvielfaches (G), unten Herzfrequenz (/min)

Abbildung 6: Beispiel-Protokoll eines Zentrifugenlaufs

Der Zentrifugenlauf wurde bei einer Beschleunigung von 5,67 G und einer Herzfrequenz von 177/min abgebrochen.

2.3.7 Ablauf der einzelnen Messläufe

Nach Absolvierung des Eingewöhnungsprofils wie in Abschnitt 2.3.4 beschrieben folgten mit Abständen von circa einer Stunde die vier im Prüfplan definierten Messläufe. Sie durchliefen jeweils das folgende Belastungsprofil:

Tabelle 2: Belastungsprofil der vier im Prüfplan definierten Messläufe

<u>Lastvielfaches (G)</u>	<u>Zeit (s)</u>
1,4	90
2,5	90
3,0	90
1,4	60
3,5	90
1,4	60
4,0	90
1,4	60

Die Anstiegs- und Abfall-Rate der Beschleunigung betrug im gesamten Umlauf immer 0,1 G/s.

2.3.7.1 Ohne Anti-G-Hose

Dieser Messlauf wurde zweimal hintereinander in normaler Kleidung ausgeführt. Die Studienteilnehmer waren angehalten, dabei entspannt im Pilotensitz zu sitzen und keine willkürlichen Anti-G-Manöver durchzuführen.

Diese beinhalten spezielle isometrische Muskelkontraktionen und kontrollierte Atemroutinen, die alle im Wesentlichen darauf abzielen, bei dauerhafter maximaler Kontraktion aller Skelettmuskeln tief Luft zu holen und so Druck auf Thorax und Herz auszuüben, um so das Blutvolumen in G-abhängigen Körperarealen zu verringern

und im Gehirn zu erhöhen. Solche Maßnahmen werden vor Eintritt einer G-Belastung ausgeführt. Während der G-Belastung wird ein strenger Atemrhythmus in 2,5 –3-Sekundenintervallen ausgeführt.

Eine Variante der Atemübung besteht darin, den Atem gegen die geschlossene Glottis zu pressen, um den Druck im Thorax zu erhöhen. Diese Variante des Valsalva-Versuchs wird als M-1-Manöver bezeichnet. Mit diesen Übungen kann die individuelle G-Toleranz um 2 – 3 G erhöht werden [31,32].

2.3.7.2 Mit Anti-G-Hose

Nachdem das Eingewöhnungsprofil und die beiden ersten Messläufe in normaler Kleidung absolviert worden waren, wurde das oben unter 2.3.7 skizzierte Profil in zwei weiteren Messläufen durchlaufen, in denen den Probanden auf die jeweilige Größe abgestimmte und eng angepasste Anti-G-Hosen angelegt wurden. Diese Hosen werden bei zunehmender G-Belastung partiell pneumatisch befüllt, um einem Versacken des intravasalen Blutvolumens in die unteren Extremitäten und in die Beckenregion durch Druck von außen entgegenzuwirken. Somit verbleibt mehr Blutvolumen zentral im Körper, was im Sinne einer Vorlasterhöhung die Pumpfähigkeit des Herzens und folglich auch die Ejektionsfraktion und die Durchblutung des Kopfes steigert.

Die auf Seite 6 geschilderten Nebenwirkungen der Zentrifugenfahrt werden dadurch effektiv verzögert, was zu einer weiteren Erhöhung der natürlichen G-Toleranz von bis zu 1,5 G führen kann. Bei den Jetpiloten der Bundeswehr kommt die Anti-G-Hose täglich zum Einsatz, um den Nebenwirkungen von extremen Flugmanövern entgegenzuwirken, bei denen zum Teil Zentrifugalkräfte von bis zu 9 G und mehr entstehen.

2.3.8 Urinproben

2.3.8.1 Abgabe der Urinproben

Die erste Abgabe der für die vorliegende Arbeit benötigten Urinproben erfolgte im Rahmen der vorgeschalteten Untersuchungen. Diese Probe wird im Folgenden als Urinprobe A bezeichnet. Die zweite Urinprobe wurde nach dem Eingewöhnungsprofil und den ersten zwei Messläufen (s. Abschnitt 2.3.7.1) abgegeben. Diese wird im Folgenden als Urinprobe B bezeichnet. Die dritte und letzte Urinabgabe erfolgte nach dem vierten und letzten Messlauf. (s. Abschnitt 2.3.7.2); sie lieferte Urinprobe C.

2.3.8.2 Verarbeitung der Urinproben

2.3.8.2.1 Teststreifen

Die Urinproben wurden umgehend im Labor des Flugmedizinischen Instituts weiterverarbeitet. Im ersten Arbeitsdurchgang erfolgte die Testung der Urinproben mittels Teststreifen (Combur-9-Test und Microalbustix). Diese sind im Kapitel 2.2.2 Diagnostika, S. 16, ausführlich beschrieben. Der Combur-9-Test erlaubt die Unterscheidung von intakten und hämolysierten Erythrozyten bzw. Hämoglobin durch getrennte Farbskalen. Da die Albuminausscheidung durch erhöhte oder erniedrigte Diurese beeinflusst werden kann, kann die Diagnose einer Mikroalbuminurie über die Bestimmung der Albuminkonzentration im Urin falsch positiv oder falsch negativ ausfallen. Der Microalbustix-Teststreifen verwendet daher die Kreatinin-Konzentration im Urin (Messbereich 10 – 300 mg/dl) als Marker für die Urindichte. Auf diese Weise wird die Selektivität des Tests wesentlich verbessert.

2.3.8.2.2 Sedimentdiagnostik

Im zweiten Arbeitsschritt erfolgte die Zentrifugation von 12 ml der Urinprobe für 5 Minuten bei 400 g. Das entspricht 1500 Umdrehungen/min bei einem Rotorradius von 15 cm [9]. Der Überstand wurde verworfen. Das Urinsediment wurde ohne Färbung (nativ) mithilfe der Phasenkontrastmikroskopie quantitativ auf Erythrozyten

untersucht. Andere Korpuskel wurden nicht betrachtet. Dabei wurde standardisiert nach der KOVA-Kammermethode ausgezählt. Ein Ergebnis von 0 - 2 Erythrozyten pro μl gilt als normal (nicht-pathologisch) [52]. Als Grenzbereich gelten 2 - 3 Erythrozyten pro μl [9].

2.3.8.2.3 Erythrozytenmorphologie

In Abhängigkeit vom Ursprungsort innerhalb der Niere und der Harnwege haben die Erythrozyten im Harn ein verschiedenes Aussehen. Die Morphologie der Erythrozyten erlaubt daher eine Unterscheidung in glomeruläre oder postglomeruläre Hämaturie. Erythrozyten, welche den glomerulären Filter passiert haben, sind in einem höheren Anteil dysmorph und weichen in Größe und Aussehen von eumorphen Erythrozyten ab. Sie sind deformiert, fragmentiert, mit Ausziehungen versehen, von unterschiedlicher Größe und wechselndem Hämoglobingehalt.

Zur Beurteilung der Erythrozytenmorphologie wurde der Rest des Urinsediments im nächsten Schritt auf jeweils 3 Objektträgern pro Probe fixiert und nach Papanicolaou gefärbt, um sie transportstabil zu machen. Die mikroskopische Betrachtung der Präparate erfolgte am Bundeswehrkrankenhaus Ulm in Zusammenarbeit mit der Abteilung Pathologie des Bundeswehrkrankenhauses (Leitender Arzt: Oberstarzt Dr. med. Klaus Kraft). Die Präparate wurden dabei immer durch den gleichen Beobachter – den Autor dieser Studie selbst - ausgewertet.

Der visuelle Unterschied zwischen eumorphen und dysmorphen Erythrozyten ist in Abbildung 7 dargestellt:

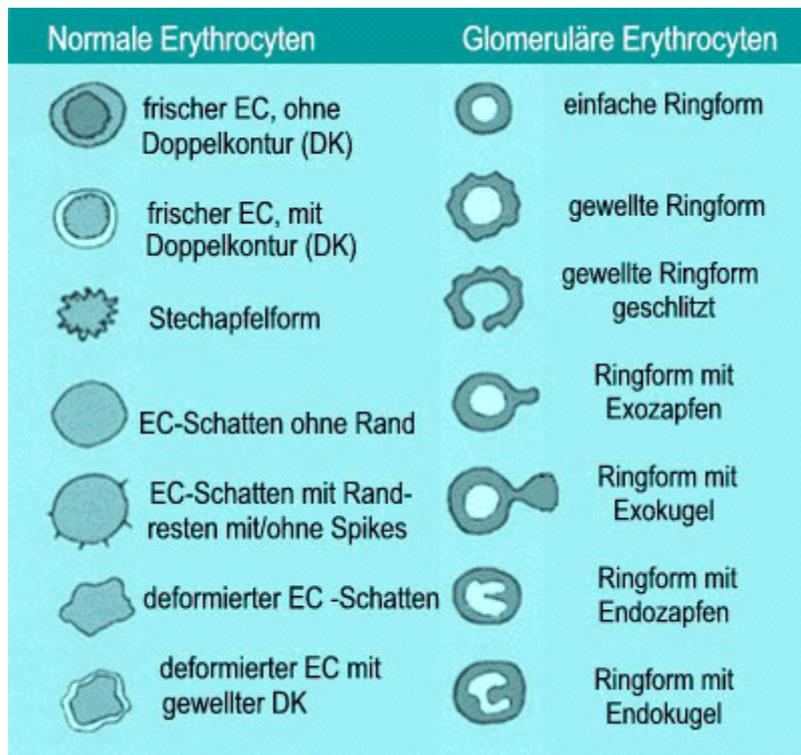


Abbildung 7: Schematische Darstellung zur Unterscheidung von normalen (eumorphen) und glomerulären (dysmorphen) Erythrozyten [57]

Einige Beispiele von realen Erscheinungsformen eumorpher und dysmorpher Erythrozyten im Phasenkontrastmikroskop sind in den folgenden Abbildungen beschrieben.

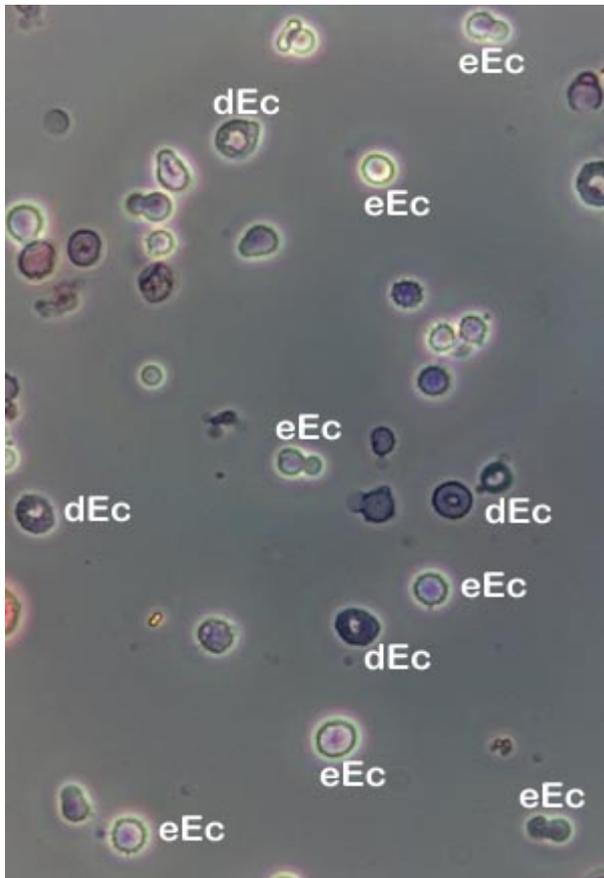


Abbildung 8: Eumorphe (eEc) und dysmorphe Erythrozyten (dEc), Beispiele für eEc mit Spikes, Doppelkonturen sowie Ringformen^[57]

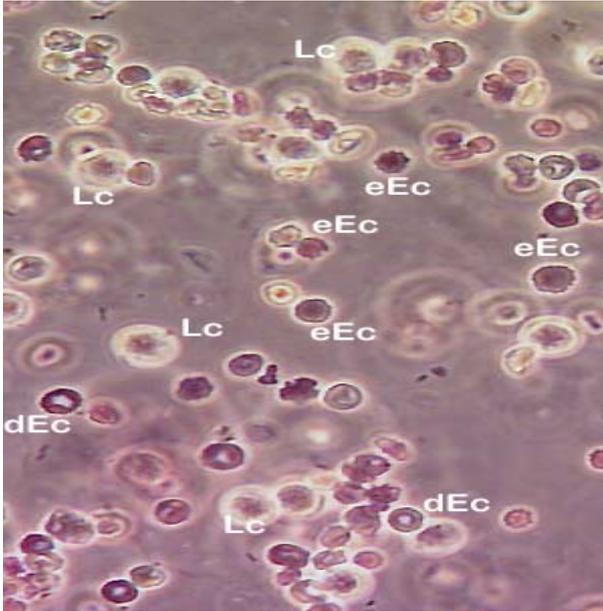


Abbildung 9: Dysmorphie Erythrozyten (dEc), Beispiele für einfache Ringformen (Lc = Leukozyt) [57]

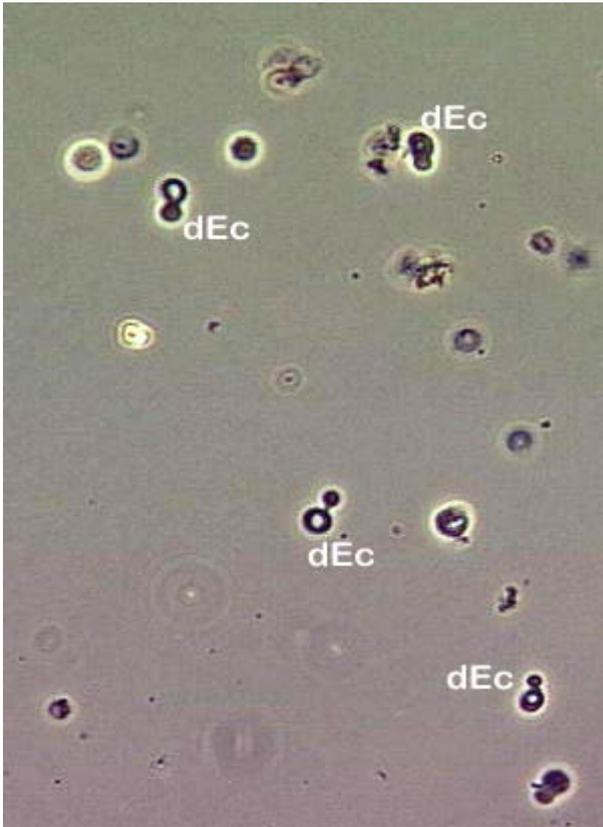


Abbildung 10: Dysmorphie Erythrozyten (dEc), Beispiele für Exozapfen/Exokugeln [57]

2.3.9 Statistik

Die beobachteten physiologischen Effekte wurden mit Hilfe des Student'schen t-Tests für unverbundene Stichproben gleicher Varianz (homoskedastisch) auf Unterschiede zwischen den Prüfperioden geprüft. Als Signifikanzniveau wurde $p = 0,05$ für zweiseitige Fragestellung festgelegt [48].

3 Ergebnisse

3.1 Probanden

67 männliche Probanden im Alter von durchschnittlich 32 Jahren (Bereich 21 bis 52 Jahre) wurden laut Prüfplan auf der Humanzentrifuge des Flugmedizinischen Instituts der Luftwaffe der Bundeswehr in Königsbrück untersucht. Hiervon konnten 62 in diese Studie eingeschlossen werden; 5 erfüllten die zusätzlichen Ausschlusskriterien für die Teilnahme am urologischen Studienteil (siehe Kap. 2.1 Probanden, S. 13ff.).

Von den 62 Probanden waren 60 Urinproben aus der Voruntersuchung, 59 nach den ersten beiden Zentrifugenfahrten und 49 nach der 3. und 4. Zentrifugenfahrt mit den Microalburstixs auswertbar. Für den Combur-9-Test und die mikroskopischen Untersuchungen waren es weitere 11, damit insgesamt 179 Urinproben. Gründe für Ausfälle einzelner Urinproben waren Abbruch des Experiments durch den Probanden, fehlerhafte Verarbeitung oder Verlust des Probengefäßes bei Abgabe oder Verarbeitung. Insgesamt 11 Urinproben konnten mit dem Microalburstix nicht ausgewertet werden, da an zwei Tagen der Studie diese Teststreifen vor Ort nicht verfügbar waren.

3.2 Proteinurie

3.2.1 Bestimmung mittels Microalbustix

Die Teststicks erlauben die semi-quantitative Bestimmung der Kreatinin-Konzentration im Urin in den Stufen 10, 50, 100, 200 und 300 mg/dl und die Ablesung der Proteinkonzentration in den Intervallen 10, 30, 80 und 150 mg/l gemessen als Albumin. Als eigentlicher diagnostischer Parameter gilt das Albumin/Kreatinin-Verhältnis (ACR), das gemäß

$$ACR[mg / g] = \frac{Albumin * 100 [mg / l]}{Kreatinin [mg / dl]}$$

berechnet wird [10].

Die Häufigkeitsverteilung der Basalwerte und der Ergebnisse nach den beiden Testläufen sind in Tabelle 3 und grafisch in Abbildung 11 bis Abbildung 14 dargestellt.

Tabelle 3: Auswertung der Microalbustix

Anzeige auf den Microalbustix		ACR(Albumin/ Kreatinin-Verh.)	Urinprobe A	Urinprobe B	Urinprobe C
Kreatinin (mg/dl)	Albumin (mg/l)	(mg/g)	vor der 1. Zentrifugenfahrt	nach der 1. und 2. Zentrifugen- fahrt	nach der 3. und 4. Zentrifugen- fahrt
300	10	3	-	2	1
200	10	5	17	7	7
100	10	10	8	11	3
300	30	10	5	2	2
200	30	15	17	10	7
50	10	20	6	11	9
300	80	27	3	1	1
100	30	30	1	1	3
200	80	40	-	2	4
300	150	50	-	2	-
50	30	60	1	1	1
200	150	75	-	2	2
10	10	≥100	2	7	9
Summe			60	59	49

Ein Wert von 30 mg/g wird allgemein (so z. B. von der amerikanischen National Kidney Foundation [40] und der American Diabetes Association [4]) als Grenzwert für das Auftreten einer Mikroalbuminurie definiert. Aus diesem Grund sind alle Ergebnisse ≥ 30 mg/g in den Abbildungen schraffiert dargestellt bzw. farblich unterschieden. Daraus ist ersichtlich, dass die Inzidenz einer signifikanten Proteinurie mit zunehmender Gravitationsbelastung auf der Zentrifuge ansteigt. Legt man den Schwellenwert von 30 mg/g als auffällig zugrunde, sind 6 % der Urinproben A, 25 % der Urinproben B und 39 % der Urinproben C im auffälligen Bereich [11].

Das gewichtete Mittel des basalen ACR beträgt 16 mg/g, nach der 1. und 2. Zentrifugenfahrt 29 mg/g und nach der 3. und 4. Zentrifugenfahrt 36 mg/g.

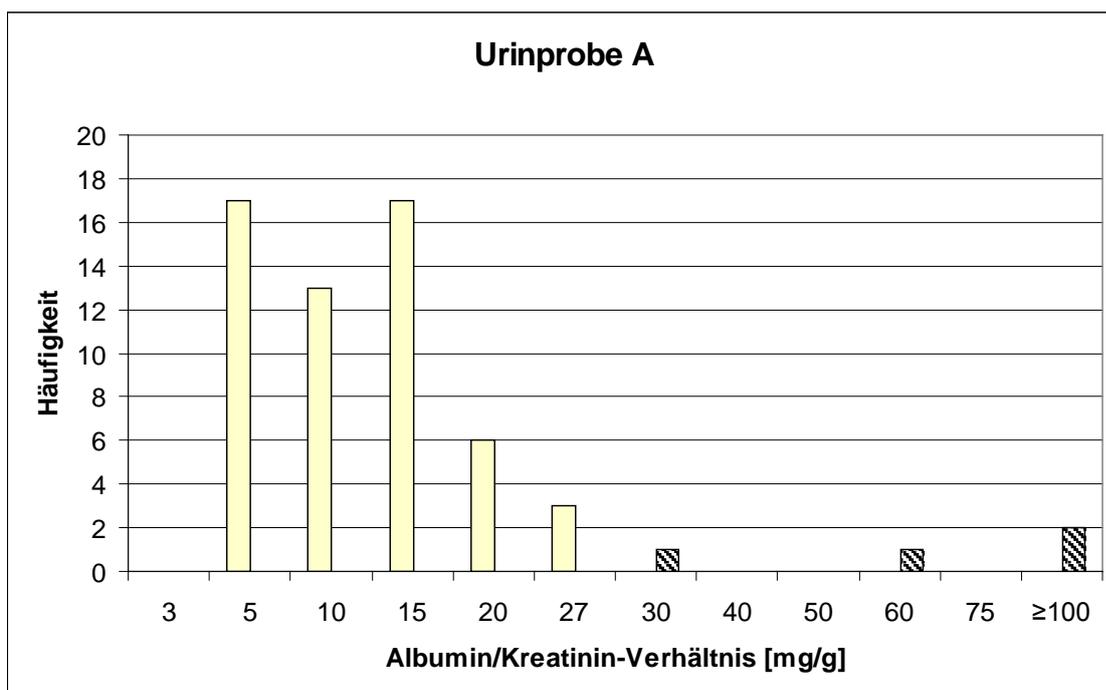


Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung des ACR (Albumin/Kreatinin-Verhältnis) vor der 1. Zentrifugenfahrt; Ergebnisse < 30 mg/g sind gelb dargestellt, Ergebnisse ≥ 30 mg/g sind schraffiert dargestellt

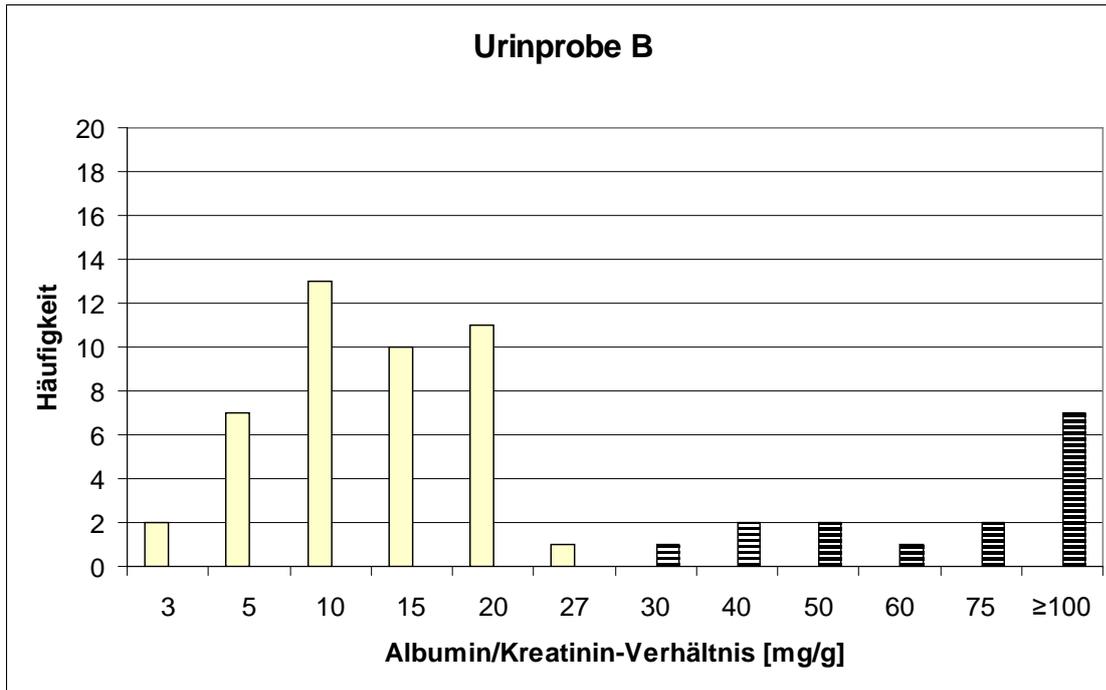


Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung des ACR (Albumin/Kreatinin-Verhältnis) nach der 2. Zentrifugenfahrt; Ergebnisse < 30 mg/g sind gelb dargestellt, Ergebnisse ≥ 30 mg/g sind schraffiert dargestellt

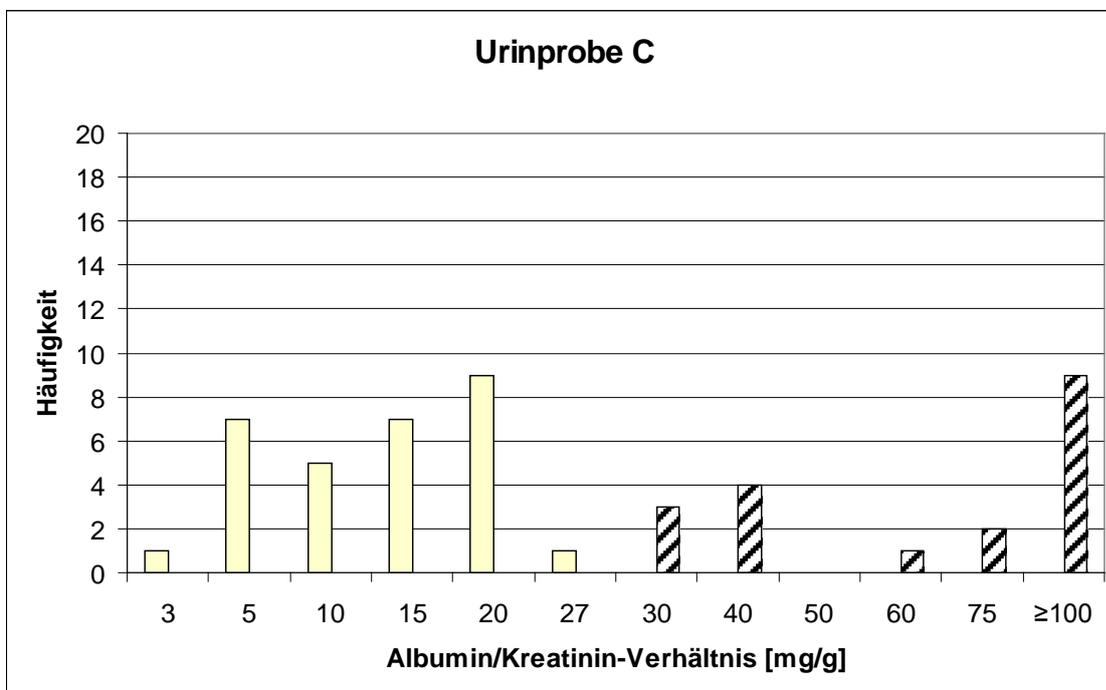


Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung des ACR (Albumin/Kreatinin-Verhältnis) nach der 4. Zentrifugenfahrt; Ergebnisse < 30 mg/g sind gelb dargestellt, Ergebnisse ≥ 30 mg/g sind schraffiert dargestellt

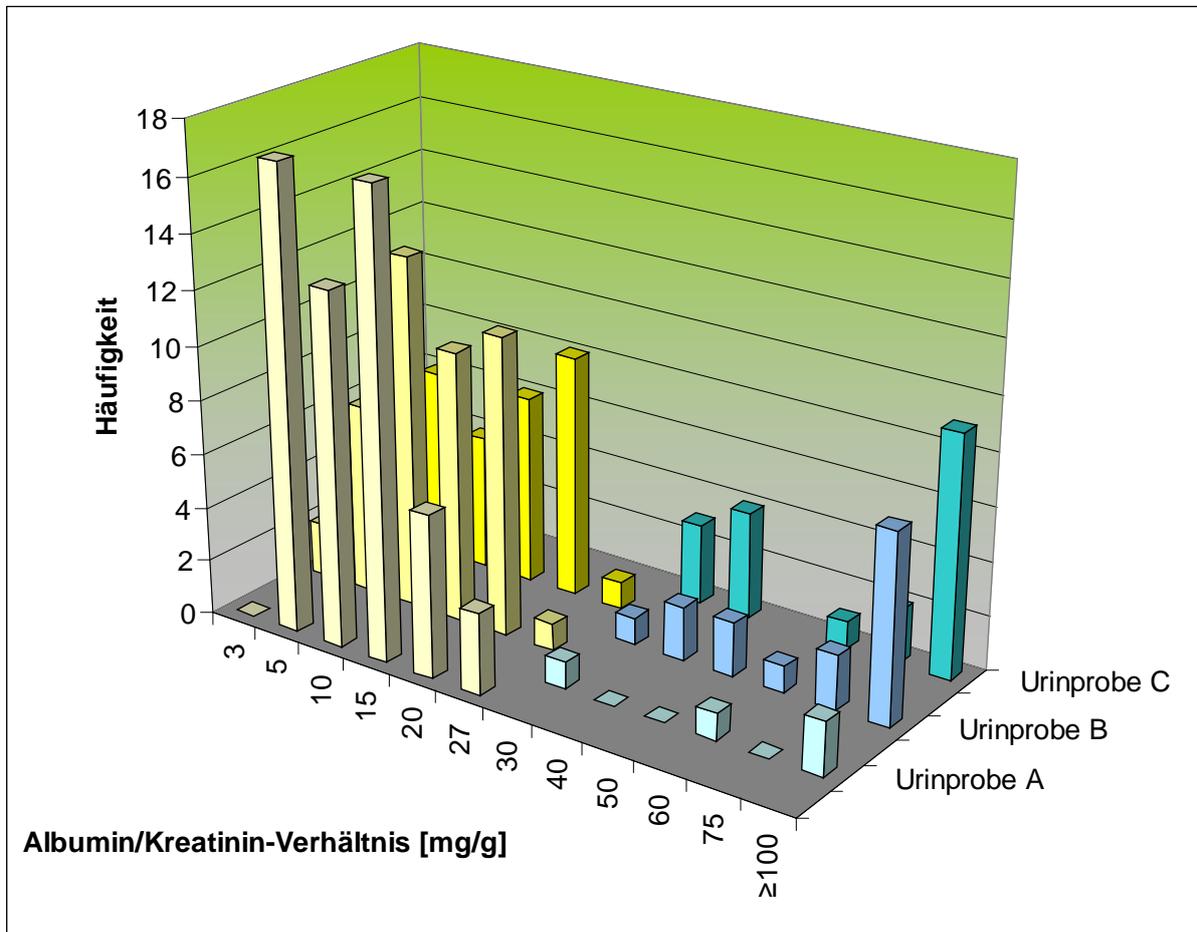


Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung des ACR (Albumin/Kreatinin-Verhältnis) innerhalb der einzelnen Messläufe: vor der 1. Zentrifugenfahrt (Urinprobe A), nach der 2. Zentrifugenfahrt (Urinprobe B), nach der 4. Zentrifugenfahrt (Urinprobe C); Ergebnisse < 30 mg/g sind gelb dargestellt, Ergebnisse ≥ 30 mg/g sind blau dargestellt

Die Abbildung 14 stellt die Abbildungen 11, 12 und 13 zusammenfassend in einem 3D-Säulendiagramm dar. In dieser graphischen Darstellung zeigt sich der Anstieg des ACR im Verlauf der wiederholten G-Belastung deutlich.

3.2.2 Bestimmung mittels Combur-9-Test

Bei der semi-quantitativen Bestimmung von Protein in insgesamt 179 Urinproben mittels Combur-9-Teststreifen zeigte sich prüfplangemäß keine auffällige Urinprobe A; alle Ablesungen waren negativ. In den Urinproben B und C waren jeweils 6 von 59 bzw. 6 von 49 Urinproben auffällig. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Im Combur-9-Test auffällige Urinproben auf Proteinurie

Urinprobe	Gesamtzahl	Ablesung Testfeld	Anzahl
B (nach der 1. und 2. Zentrifugenfahrt)	59	1+ ($\hat{=}$ 30 mg/dl)	5
		2+ ($\hat{=}$ 100 mg/dl)	1
Summe			6 (= 10 %)
C (nach der 3. und 4. Zentrifugenfahrt)	49	1+ ($\hat{=}$ 30 mg/dl)	5
		2+ ($\hat{=}$ 100 mg/dl)	1
Summe			6 (= 12%)

3.3 Erythrozyturie

3.3.1 Untersuchung mittels Combur-9-Teststreifen

179 Urinproben wurden auf Erythrozyturie untersucht. In den Urinproben A (vor der 1. Zentrifugenfahrt) waren prüfplankonform alle Ablesungen negativ. In den Urinproben B und C waren jeweils 4 von 59 bzw. 3 von 49 Urinproben auffällig. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Im Combur-9-Test auffällige Urinproben auf Erythrozyturie

Urinprobe	Gesamtzahl	Ablesung Testfeld	Anzahl
B (nach der 1. und 2. Zentrifugenfahrt)	59	1+ (ca. 5 – 10 Erythrozyten/ μ l)	3
		3+ (ca. 50 Erythrozyten/ μ l)	1
Summe			4 (= 7 %)
C (nach der 3. und 4. Zentrifugenfahrt)	49	1+ (ca. 5 – 10 Erythrozyten/ μ l)	1
		2+ (ca. 25 Erythrozyten/ μ l)	2
Summe			3 (= 6 %)

3.3.2 Mikroskopische Untersuchung des Urinsediments

Ebenfalls 179 Urinproben konnten mit der Phasenkontrastmikroskopie des Urinsediments beurteilt werden.

Es zeigten sich hierbei Prüfplan-bedingt keine Auffälligkeiten bei den A-Proben, da dies zum Ausschluss aus der Studie geführt hätte. Bei den Urinproben B fand sich 6-mal ein abnormer Befund (mehr als 2 Erythrozyten pro μl). Bei den C-Proben gab es nur einen auffälligen Befund.

3.3.3 Mikroskopische Beurteilung der Erythrozytenmorphologie

Alle 179 Urinproben, die mittels Urinsedimentdiagnostik untersucht wurden, sind nach Fixierung und Färbung nach Papanicolaou auf ihre Erythrozytenmorphologie hin untersucht worden. Von jeder Probe wurden drei Präparate angefertigt.

In keinem der Präparate konnte ein im pathologischen Sinne gehäuftes Auftreten von dysmorphen Erythrozyten gefunden werden.

4 Diskussion

Seit der Frühzeit der motorisierten Fliegerei ist das Phänomen des Visusverlustes beim Auftreten starker Beschleunigungskräfte bekannt. Seit den 1930er Jahren wird dieses Phänomen mit dem Ziel, diesen Effekt zu vermindern, klinisch-experimentell untersucht. Das wichtigste Forschungsinstrument ist dabei die Humanzentrifuge, in der die Versuchsperson in einer Rotationsbewegung einer Zentrifugalkraft ausgesetzt wird, die die Beschleunigungskräfte eines Kurvenflugs simuliert. Seither wurde der Einfluss positiver Beschleunigungskräfte nicht nur auf Gehirn, Augen und Kreislauf – die Organsysteme, die für den sog. G-LOC (*G-induced Loss Of Consciousness*) verantwortlich sind – sondern auch auf Atmung, Nierenfunktion und Biochemie sowie auf die Interaktion mit anderen Stressfaktoren untersucht. Ergebnisse der ersten drei Jahrzehnte luftfahrtphysiologischer Forschung sind in dem Standardwerk *A Textbook of Aviation Physiology* [31] zusammengefasst. Der Effekt von Beschleunigungskräften auf die Nierenfunktion nimmt darin nur einen bescheidenen Raum ein (3 von 130 Seiten). Über die direkte Schädigung des Nierenparenchyms oder der ableitenden Harnwege durch starke mechanische Kräfte liegt bislang keinerlei Erkenntnismaterial vor.

In der Sportmedizin ist bei Hochleistungen (z. B. Laufsportarten) eine vorübergehende Mikrohämaturie mit oder ohne Proteinurie bekannt, die ohne Krankheitswert ist. Zu einer physiologischen Sporthämaturie kommt es durch vesikale und renale Mikrotraumen. Vesikal entstehen sie durch scheuernde Bewegungen des Blasendaches im Trigonumbereich. Renale Blutungsquellen entstehen aufgrund direkter Druckeinwirkung, schüttelnder Bewegungsabläufe oder eines erhöhten glomerulären Filtrationsdrucks [44]. Im Urin findet man überwiegend dysmorphe Erythrozyten, sodass eine glomeruläre Genese der Sporthämaturie angenommen werden kann [36,22]. Demnach ist prinzipiell eine Organschädigung der Niere sowohl durch direkte Wirkung von Beschleunigungskräften als auch indirekt durch Veränderungen des Perfusionsdruckes denkbar. Eine mechanische Schädigung der Schleimhäute des Harnhohlsystems durch direkte Krafteinwirkung ist ebenfalls prinzipiell denkbar.

In dieser Studie wurde der Frage nachgegangen, welche Wirkungen Beschleunigungskräfte in einer Humanzentrifuge bezüglich des Auftretens einer Mikrohämaturie und/oder einer Proteinurie entwickeln. Dazu standen dem Untersucher folgende Methoden zur Verfügung:

- Urin-Teststreifen der Marken Combur-9-Test (Roche Diagnostics [46]) und Microalburstix (Bayer/Siemens [11])
- Phasenkontrastmikroskopie zur Sedimentdiagnostik und Untersuchung der Erythrozytenmorphologie.

4.1 Methoden

4.1.1 Urin-Teststreifen

Von den 9 Testfeldern der Combur-9-Teststreifen wurden nur die semi-quantitative Bestimmung von Protein und der semi-quantitative Nachweis von Erythrozyten ausgewertet. Die Microalburstix dienen hauptsächlich der Screening-Diagnose der Mikroalbuminurie und haben dazu Testfelder zur semi-quantitativen Bestimmung von Albumin und Kreatinin.

4.1.1.1 Albuminbestimmung

Obwohl die Testprinzipien der Albuminbestimmung beim Combur-9-Test und den Microalburstix in den dazugehörigen Firmenschriften textlich sehr unterschiedlich dargestellt werden [11,46] sind die zugrundeliegenden chemischen Reaktionen bei beiden Systemen sehr ähnlich. Die Bestimmung beruht auf der Eigenschaft von Albumin, die Farbe von manchen Säure/Base-Indikatoren in einer Weise zu verändern, die eine pH-Wert-Änderung vortäuscht, ohne dass ein entsprechender pH-Wert in der Untersuchungslösung vorliegt. Bei der spektrophotometrischen pH-Wert-Bestimmung mittels solcher Farbindikatoren wird dieser Effekt als Proteinfehler bezeichnet. Bei den Urinteststreifen wird der Effekt zur Albuminbestimmung ausgenutzt, da er spezifisch für Albumin und die Farbänderung eine eindeutige Funktion der Albuminkonzentration ist, vorausgesetzt der pH-Wert der Analysenlösung entspricht dem Wert, für den der Teststreifen kalibriert wurde.

Die in den verwendeten Teststreifen eingesetzten Farbindikatoren sind chemisch sehr ähnlich: Tetrachlorphenol-tetrabromsulphthalein im Falle des Combur-9-Tests und 5',5''-Dinitro-3',3''-dijod-3,4,5,6-tetrabromphenol-sulfonphthalein (DIDNTB) im Falle der Microalbustix.

Die Tests unterscheiden sich im Wesentlichen in ihren Nachweis- und Bestimmungsgrenzen. Für den Combur-9-Test werden 6 mg/dl als sog. praktische Nachweisgrenze angegeben [46]. Die Untergrenze des quantitativen Ablesebereichs liegt bei 30 mg/dl. Der physiologische Normalwert liegt bei < 2 mg/dl. Von Mikroalbuminurie spricht man bei Albuminwerten zwischen 2 und 20 mg/dl [52]. Dieser Bereich kann mit dem Combur-9-Test also nicht mit der für eine Diagnose erforderlichen Sicherheit erfasst werden. Dazu kann indes der Microalbustix-Teststreifen eingesetzt werden. In den Firmenschriften des Herstellers Siemens Healthcare Diagnostics (ehedem Bayer Healthcare) wird die Empfindlichkeit mit 10 – 30 mg Albumin/l Urin (1 – 3 mg/dl) angegeben [52].

Um den Aussagewert dieser Testmethode zu verbessern, soll die Dichte des Urins – indirekt bestimmt über die Kreatinin-Konzentration – mitberücksichtigt werden. Kreatinin wird in den Microalbustix-Teststreifen über die Kreatinin-katalysierte Oxidation von Tetramethylbenzidin zu einem blauen Farbstoff bestimmt. Als Empfindlichkeit werden vom Hersteller 15 mg Kreatinin/dl Urin angegeben [52].

4.1.1.2 Nachweis von Erythrozyten

Der semi-quantitative Nachweis von Erythrozyten mit den Combur-9-Teststreifen beruht auf der gleichen Farbstoff-Bildungsreaktion wie die oben beschriebene Bestimmung von Kreatinin, nämlich die Oxidation von Tetramethylbenzidin zu Tetramethylbenzochinondiimin, das mit unverändertem Ausgangsprodukt einen sog. Charge-Transfer-Komplex von intensiv blauer Farbe bildet. Während die Oxidation bei der Kreatinin-Bestimmung durch einen Cu^{2+} -Kreatinin-Komplex katalysiert wird, wirken beim Erythrozyten-Nachweis das in den Erythrozyten enthaltene Hämoglobin und Myoglobin als Katalysatoren. Intakte Zellen stellen sich als einzelne oder dicht

gepackte grüne Punkte auf gelbem Untergrund dar. Hämolytierte Zellen setzen Hämoglobin und Myoglobin frei, die die Oxidation des Tetramethylbenzidin in homogener Lösung ebenfalls katalysieren. Auf diese Weise entsteht eine gleichmäßige grüne Färbung des Testfeldes. Hämoglobin und Myoglobin werden bei diesem Nachweis gleich empfindlich angezeigt. Zur Unterscheidung von intakten und hämolytierten Erythrozyten sind zwei verschiedene Testfelder vorhanden (siehe Abbildung 4, S. 17).

Da Hämoglobin und Myoglobin keine Reaktanden, sondern Katalysatoren der Nachweisreaktion sind, ist die Intensität der Farbreaktion zeitabhängig. Deswegen müssen die Teststreifen nach 60 Sekunden abgelesen werden [46].

4.1.2 Mikroskopie

Die Phasenkontrastmikroskopie des Urinsediments diene dem Nachweis und ggf. der Auszählung von Erythrozyten. Obwohl die Nieren und die ableitenden Harnwege für Erythrozyten physiologisch nicht durchgängig sind, kommt es auch bei Gesunden immer wieder zur Passage in den Urin. Als Mikrohämaturie wird das mikroskopisch nachweisbare Auftreten von Erythrozyten im Urin bei makroskopisch unauffälligem Befund definiert [44].

Als klassische mikroskopische Nachweismethode wurde bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts die Fuchs-Rosenthal-Zählkammer entwickelt. Sie wird auch heute noch als Referenzmethode angesehen. Gegenwärtig sind im Wesentlichen zwei andere Methoden in Gebrauch, nämlich die Sediment-Gesichtsfeld-Methode und das KOVA-System. Laut einer im Jahre 1993 veröffentlichten Umfrage sind beide Methoden bei niedergelassenen Urologen in Deutschland gleich weit verbreitet [47].

Die Sediment-Gesichtsfeld-Methode ist ein semi-quantitatives Verfahren, da die Auszählung der Erythrozyten unabhängig von den Faktoren Urinvolumen und Sammelperiode erfolgt. Eine Probe des Sediments wird auf einem Objektträger unter 400-facher Vergrößerung untersucht. Es wird die Zahl der Erythrozyten pro

mikroskopischem Gesichtsfeld bestimmt, wobei mehrere Gesichtsfelder ausgezählt werden sollen [44]. Die veröffentlichten pathologischen Grenzwerte dieser Methode reichen von 1 bis 8 Erythrozyten pro Gesichtsfeld, wobei sich in neuerer Zeit ein Bereich von 1 – 3 Erythrozyten pro Gesichtsfeld herauskristallisiert [44,59]. Obwohl sich die Fachkritik gegen die Eignung der Sediment-Gesichtsfeld-Methode, zwischen Mikrohämaturie und Normalbefund zu unterscheiden, wendet, ist sie wegen ihrer Praktikabilität insbesondere in den angelsächsischen Ländern als Referenzmethode in Gebrauch. Wegen dieser Defizite wurde diese Methode in der vorliegenden Arbeit aber nicht eingesetzt.

Bei der quantitativ arbeitenden KOVA-Methode werden die korpuskulären Bestandteile von 12 ml Urin durch Zentrifugieren und Resuspendieren auf 1 ml konzentriert. Davon werden Aliquote in Zählkammern von exakt 6,6 μ l Volumen pipettiert und unter 400-facher Vergrößerung ausgezählt. Bei dieser Arbeitsweise kann auf die Erythrozytenzahl pro ml oder μ l hochgerechnet werden. Kurz nach ihrer Einführung um 1980 wurde die KOVA-Methode anhand von 287 Urinproben von gesunden Probanden und Patienten mit Harnwegsentzündungen, Neoplasmen im Urogenitaltrakt oder Steinen gegen die Fuchs-Rosenthal-Zählkammer kreuzvalidiert [8,9]. Im Bereich 0–48 Erythrozyten pro μ l betrug der Korrelationskoeffizient zwischen den Ergebnissen beider Methoden 0,94 ($p < 0,01$). 31 Proben lagen im Grenzbereich von 1 – 3 Erythrozyten pro μ l. Hier betrug der Korrelationskoeffizient immerhin noch 0,72 ($p < 0,01$).

Die Phasenkontrastmikroskopie des nach Papanicolaou angefärbten Urinsediments wurde zudem zur Untersuchung der Erythrozytenmorphologie eingesetzt. Erythrozyten, die aus dem Glomerulum in den Tubulus übertreten, werden bei diesem Vorgang deformiert und imponieren im mikroskopischen Bild durch von der Norm abweichende Formen (dysmorphe Erythrozyten). Erythrozyten, die aus den Gefäßwänden des Tubulus und der ableitenden Harnwege austreten, weisen diese Eigenart nicht auf (eumorphe Erythrozyten).

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Proteinurie

Albumin macht ungefähr 60 % aller Plasmaproteine aus. Nur kleine Proteinmengen werden im Glomerulus durch die Basalmembran in die Bowmansche Kapsel filtriert und im normalen Urin nachgewiesen (40 – 80 mg pro Tag). Die Proteinurie kann bei Fieber, ausgeprägter körperlicher Aktivität, Exazerbationen von kongestiver Herzinsuffizienz oder Bluthochdruck ansteigen. Protein im Urin enthält typischerweise 30 – 40 % Albumin, 50 % Tamm–Horsfall-Protein (Uromodulin), 5 – 10 % Immunglobuline und 5 – 10 % Leichtketten-Proteine. Außerdem kommen im Humanurin Proteinfragmente vor, die von Standardnachweismethoden für Proteine nicht entdeckt werden (2 – 3 g pro Tag) [34].

4.2.2 Mikroalbuminurie

Der Begriff Mikroalbuminurie bezeichnet im Allgemeinen eine urinäre Albuminausscheidungsrate von 30 – 300 mg pro Tag. Mikroalbuminurie gilt als Risikofaktor für das Auftreten einer diabetischen Nephropathie und für kardiovaskuläre Mortalität in diabetischen und nicht-diabetischen Populationen. Diese niedrige Ausscheidungsrate wurde früher von gängigen Proteinurie-Tests nicht erfasst und bedurfte spezieller Messmethoden. Seit einigen Jahren sind aber geeignete Teststreifen-Systeme kommerziell verfügbar. In dieser Studie wurden die Microalbustix von Siemens Healthcare zur Verlaufskontrolle einer etwaigen Mikroalbuminurie verwendet. Ihre diagnostische Anwendung beim Screening von Patienten mit Diabetes mellitus und/oder Hypertonie wird in Abschnitt 2.2.2.2, S. 18 beschrieben, der zugrundeliegende Chemismus in Abschnitt 4.1.1, Seite 45.

4.2.2.1 *Microalbustix*

Der Basalwert des ACR von 16 ± 18 mg/g (MW \pm SD, n = 60) erhöht sich nach der 1. und 2. Zentrifugenfahrt um 78 % auf 29 ± 31 mg/g (n = 59). Dieser Anstieg ist signifikant (p = 0,01). Nach der 3. und 4. Zentrifugenfahrt, wo das gleiche Beschleunigungsprofil wie in den ersten beiden Durchgängen aber mit einer Anti-G-Hose abgearbeitet worden ist, steigt dieser Wert auf 36 ± 35 mg/g (n = 49) weiter an. Dieser Anstieg (26 %) ist zwar gegenüber den ersten beiden Durchgängen nicht signifikant (p = 0,25). Der Gesamtanstieg gegenüber dem Ausgangswert beträgt allerdings 123 % und ist hochsignifikant (p = 0,0002).

Fazit:

Beschleunigungskräfte bis zu 4 G, wie sie in Abschnitt 2.3.7 Ablauf der einzelnen Messläufe, S. 26, beschrieben worden sind, bewirken einen signifikanten Anstieg der Mikroproteinurie. Dieser Effekt ist unabhängig davon, ob die Probanden eine Anti-G-Hose tragen oder nicht.

4.2.2.2 *Combur-9-Teststreifen*

Die Combur-9-Teststreifen, die in erster Linie zur Verlaufskontrolle einer etwaigen Erythrozyturie eingesetzt wurden, erlaubten auch eine semi-quantitative Bestimmung von Protein, zumindest im oberen Konzentrationsbereich. Von 59 Urinproben nach der 2. Zentrifugenfahrt (Probe B) lagen 5 in Kategorie 1+ (entsprechend 300 mg/l). Bei vieren von diesen lagen auch Ergebnisse der Microalbustix vor. Bei dreien davon entsprach die Albuminkonzentration dem Ablesefeld 150 mg/l, also der Obergrenze des Ablesebereichs. Auch die ACR-Werte dieser 3 Urinproben waren erhöht (50 – 75 mg/g). Lediglich die Ergebnisse einer Probe waren widersprüchlich, indem das Microalbustix-Ergebnis für Albumin (30 mg/l) deutlich niedriger lag als dasjenige der Combur-9-Teststreifen (entsprechend 300 mg/l). Zudem lag deren ACR im Normalbereich (10 mg/g).

Von diesen Urinproben nach der 2. Zentrifugenfahrt (Probe B) lag eine in Kategorie 2+ (entsprechend 1000 mg Albumin/l). Der dazugehörige Wert auf den Microalbumin war 150 mg/l. Dieses Ergebnis ist offenbar deswegen zustande gekommen, weil 150 mg/l der höchste Wert des Ablesebereichs ist und alle etwa höheren Werte auf diesen Grenzwert gedeckelt werden. In dieser Probe wurden außerdem Erythrozyten in Kategorie 3+ (ca. 50/µl) nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.2.3.1, S. 53 unten).

Von 49 Urinproben nach der 4. Zentrifugenfahrt (Probe C) waren ebenfalls 5 in Kategorie 1+ (entsprechend 300 mg/l). Zu allen diesen Proben lagen auch Ergebnisse der Microalbumin vor, die hier allerdings uneinheitlich und widersprüchlich waren. Nur eine Probe hatte einen Albuminspiegel von 150 mg/l oder höher. Bei dieser war auch das ACR erhöht (75 mg/g). Drei Proben lagen im Bereich 80 mg/l und eine bei 30 mg/l. Das ACR dieser 4 Proben war normal bzw. leicht erhöht (10 – 40 mg/g).

Von diesen Urinproben nach der 4. Zentrifugenfahrt lag wiederum eine in Kategorie 2+ (entsprechend 1000 mg Albumin/l). Der dazugehörige Wert auf den Microalbumin lag auffälliger Weise nur bei 30 mg/l. Allerdings wurden in dieser Probe Erythrozyten in Kategorie 2+ (ca. 25/µl) nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.2.3.1, S. 53 unten).

Fazit:

Bei denjenigen Proben, wo paarweise Ergebnisse beider Teststreifen-Methoden vorliegen, ist die Korrelation der Daten zwar eher unbefriedigend. Gleichwohl konnte aber auch mit Hilfe des Combur-9-Tests ein Trend zu höherer Albuminurie unter G-Belastung gezeigt werden.

4.2.3 Erythrozyturie

Zum Nachweis von Erythrozyten standen zwei Methoden zur Verfügung, nämlich semi-quantitativ arbeitenden Combur-9-Teststreifen, deren Wirkungsweise in

Abschnitt 2.2.2.1, S. 17, beschrieben und in Abschnitt 4.1.1.2, S. 46, diskutiert wurde, und die quantitativ arbeitende Sediment-Mikroskopie nach der KOVA-Methode, deren Technik in Abschnitt 2.3.8.2.2, S. 28, beschrieben und in Abschnitt 4.1.2, S. 47, kritisch evaluiert wurde. Die Morphologie der Erythrozyten wurde nach Papanicolaou-Färbung mikroskopisch beurteilt (siehe dazu Abschnitte 2.3.8.2.3, S. 29, und 4.1.2, S. 47).

4.2.3.1 Combur-9-Teststreifen

Prüfplangemäß wurden mit dieser Methode keine Erythrozyten in 62 untersuchten Proben vor der ersten Zentrifugenfahrt nachgewiesen (Urinproben A). Von den 61 untersuchten Proben nach der 1. und 2. Zentrifugenfahrt (Urinproben B) hatten 4 ein positives Ergebnis. Drei davon lagen in Kategorie 1+ (ca. 5 – 10 Erythrozyten/ μ l) und eine in Kategorie 3+ (ca. 50 Erythrozyten/ μ l). Diese Befunde konnten allerdings mit Hilfe der KOVA-Methode nicht bestätigt werden. Hier waren alle Befunde in diesen Proben negativ.

Von den 51 untersuchten Proben nach der 3. und 4. Zentrifugenfahrt (Urinproben C) lag ein Ergebnis in Kategorie 1+ (ca. 5 – 10 Erythrozyten/ μ l). In dieser Probe fand sich auch Protein in Kategorie 1+ (entsprechend 300 mg/l). In 2 Proben wurde Erythrozyten der Kategorie 2+ (ca. 25/ μ l) nachgewiesen. Eine davon enthielt Albumin der Kategorie 2+ (entsprechend 1000 mg/l). In der anderen wurden im Sediment mikroskopisch Erythrozyten in Kategorie 1+ (ca. 5 – 10 / μ l) gezählt, d.h. in nur einer von 3 dipstick-positiven Proben wurden mikroskopisch Erythrozyten gefunden.

Diese Befunde erscheinen auf den ersten Blick uneinheitlich und widersprüchlich. Jedoch werden falsch positive Teststreifen-Ergebnisse bei der Bestimmung von Erythrozyten in Urin in einer Reihe von Original-Veröffentlichungen [15,28,29,45] und zwei Übersichtsartikeln [43,55] beschrieben.

Giudicelli et al. [28] haben 272 Teststreifen-positive Proben aus einer Screening-Studie mit 95200 Patienten mit Hilfe der Addis-Hamburger-Zählung nachuntersucht

und dabei 35 % falsch positive Teststreifen-Ergebnisse nachgewiesen, was einer Spezifität der Methode – also der Fähigkeit, negative Resultate richtig zu erkennen - von 65 % entspricht. – Gleeson et al. [29] haben ein Produkt, das sie als B.M. test (Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, Germany) identifizieren, an 1000 Urinproben von ambulanten urologischen Patienten gegen eine Mikroskopie mit dem KOVA Glasstic Slide System (Hycor Biomedical, Garden Grove, USA) als Referenzmethode getestet. Sie fanden 98 falsch positive und 30 falsch negative Proben. Das entspricht einer Spezifität von 90 % und einer Sensitivität – d.h. der Fähigkeit positive Proben richtig zu erkennen - von 97 %. Bonnardeaux et al. [15] haben eine automatisierte Teststreifen-Ablesung auf 5486 Urinproben angewandt (Clinitek 200 Reader + Multistix 9 Teststreifen, ein System, das seinerzeit in den USA von Ames Co. vertrieben wurde) und mit den Ergebnissen einer mikroskopischen Reanalyse verglichen. In der Einleitung ihrer Arbeit zitieren sie Literatur-Ergebnisse von 65 % bis 97,8 % für die Sensitivität und 71 % bis 90,2 % für die Spezifität der Bestimmung von Erythrozyten. Ihre eigenen Ergebnisse belaufen sich auf 75,3 % für Sensitivität und 88,6 % für Spezifität. Sie schlussfolgern, dass die Korrelation zwischen der Teststreifen-Methode und der Mikroskopie bei niedrig gradiger Mikrohämaturie (1-10 Erythrozyten pro Gesichtsfeld) schlecht ist und dass dieses hauptsächlich durch falsch positive Werte bedingt wird. Allerdings wurde hier mit Hellfeld-Mikroskopie und ohne Verwendung einer Zählkammer gearbeitet [55]. – Ein Anteil von 30 % falsch positiven Teststreifen-Ergebnissen wurde von Robbiani et al. [45] in Urinproben von 20 asymptomatischen Kindern entdeckt.

Die ausführlichste, teils populär-wissenschaftlich vorgetragene Kritik an diesen Verhältnissen stammt von Rao & Jones aus dem Jahre 2008 [43]. Diese Autoren zitieren frühere Arbeiten mit Werten von 65 % bis 99 % für die Spezifität des Nachweises von Erythrozyten (bzw. freiem Hämoglobin oder Myoglobin), was im ungünstigeren Falle bedeutet, dass 35 % der Patienten einer unnötigen urologischen Diagnostik wegen eines falsch positiven Teststreifen-Ergebnisses unterzogen werden. Sie postulieren, dass die Diagnose Mikrohämaturie nicht auf der Grundlage einer Teststreifen-Untersuchung allein gestellt werden kann und dass der Begriff Mikrohämaturie unangebracht ist, solange Erythrozyten nicht mikroskopisch

nachgewiesen werden. Sie schlagen für falsch positive Teststreifen-Ergebnisse den Begriff Teststreifen-Pseudohämaturie vor.

Alle Autoren sind sich in der Ansicht einig, dass (Phasenkontrast-)Mikroskopie die zuverlässigere diagnostische Methode zum Nachweis einer Hämaturie, insbesondere an der Grenze zum Normalbereich, darstellt.

4.2.3.2 Sediment-Mikroskopie

In 61 vor der ersten Zentrifugenfahrt untersuchten Proben wurden in 8 mikroskopisch 1 Erythrozyt/ μl im Sediment nachgewiesen. Dieses Ergebnis liegt im Normalbereich der Methode.

Nach der 1. und 2. Zentrifugenfahrt wurden in diesen Proben zweimal je 1 Erythrozyt/ μl im Sediment nachgewiesen. Diese liegen also auch im Normalbereich. Zwei Proben enthielten je 2 Erythrozyten/ μl . Laut Arbeitsvorschrift der KOVA-MD-Methode liegen diese Ergebnisse ebenfalls noch im Normalbereich. Fünf Proben enthielten jeweils 3 Erythrozyten/ μl . Laut Arbeitsvorschrift liegen diese Ergebnisse im Grenzbereich der Methode. Nur eine der Proben enthielt eine Erythrozytenkonzentration im pathologischen Bereich, nämlich 16/ μl .

Nach der 3. und 4. Zentrifugenfahrt wurden 51 Proben mikroskopiert. Fünf davon enthielten jeweils 1 Erythrozyt/ μl im Sediment, also im Normalbereich der Methode. In einer von diesen wurden mit Hilfe der Combur-9-Teststreifen Erythrozyten der Kategorie 2+ (ca. 25/ μl) nachgewiesen. Eine Probe enthielt 3 Erythrozyten/ μl . Diese lag also im Grenzbereich der Methode, war im Übrigen aber unauffällig.

Die Ergebnisse der Combur-9-Teststreifen im Abschnitt 4.2.3.1 konnten mit Hilfe der Sediment-Mikroskopie zum Teil nicht verifiziert werden. Ähnlich wie bei dem im vorhergehenden Abschnitt diskutierten Phänomen falsch positiver Ergebnisse, also

geringer Selektivität der Teststreifen, ist das Auftreten falsch negativer Werte, also geringer Sensitivität der Methode, Gegenstand einer Reihe von Publikationen.

In ihrem Übersichtsartikel [55] schildern Tomson und Porter 2002, dass falsch negative Werte sogar häufiger auftreten als falsch positive. Bereits 1985 hatte Fraser [23] einschlägige ältere Daten zusammengetragen. In einem Ringversuch mit drei gespikten Urinproben und 66 Teilnehmern waren 18 % der Ergebnisse für den Nachweis von Blut falsch negativ. Ein ähnliches Bild lieferte 1978 ein groß angelegter Ringversuch mit 81 Labors und 26 Kliniken in Australien. 30% der Laborergebnisse und 8 % der Ergebnisse in Kliniken waren falsch negativ. Ein 1983 ebenfalls in Australien durchgeführtes Labor-Screening-Programm mit Qualitätskontrollproben, die laut Herstellerangaben u.a. einen Blut-Gehalt von 2+ - 3+ aufwiesen, lieferte 6 % falsch negative Ergebnisse.

Arm et al. [7] haben das Produkt N-Multistix-SG (eine heutzutage von Siemens Healthcare Diagnostics vertriebene Variante des in dieser Studie eingesetzten Combur-9-Tests von Roche Diagnostics) einer Zuverlässigkeitsprüfung unterzogen. Dabei wurden in 24 % der Teststreifen-negativen Proben ≥ 10 Erythrozyten/ μl nachgewiesen.

Auch hinsichtlich der Sensitivität der Teststreifen-Methode gilt also die Schlussfolgerung, dass ein mikroskopisches Zählkammerverfahren die zuverlässigere Diagnostik der Mikrohämaturie liefert, wenngleich Tomson und Porter in ihrem Review-Artikel [55] die Bedeutung dieser Methodik als Goldstandard in Zweifel ziehen. Sie weisen darauf hin, dass Hämaturie zwar in der überwiegenden Mehrzahl der modernen Studien als Erythrozyten pro Haupt Gesichtsfeld (*high power field*) in zentrifugierten Urinproben quantifiziert wird, dass jedoch kaum je die Zentrifugenparameter, das Resuspensions-Volumen, das Volumen der untersuchten Probe oder selbst die Vergrößerung und die Fläche des Hauptgesichtsfelds angegeben werden. Entsprechend groß ist die Variabilität der Werte, die als normal angesehen werden können. Diese Einschätzung deckt sich im Übrigen auch mit einer kritischen Lehrbuchmeinung von Rathert und Roth [44, S. 162ff].

4.2.3.3 Erythrozytenmorphologie

In keiner der 179 untersuchten Urinproben konnte ein im pathologischen Sinne gehäuftes Auftreten von dysmorphen Erythrozyten gefunden werden.

Fazit:

Beide Untersuchungsmethoden weisen auf einen leichten Anstieg der Erythrozyturie unter dem Einfluss von Beschleunigungskräften hin, obgleich die mit den beiden Methoden an den einzelnen Proben jeweils gewonnenen Ergebnisse nicht immer miteinander korrelieren. Da sowohl die Selektivität als auch die Sensitivität der Teststreifen-Methode im internationalen Schrifttum kritisiert werden, stützt sich die Kernaussage dieses Kapitels auf die Sediment-Mikroskopie. Diese besagt:

- Beschleunigungskräfte bis zu 4 G bewirken einen geringfügigen Anstieg der Erythrozyturie. Der Effekt bewegt sich jedoch im Normal- bzw. im Grenzbereich der Untersuchungsmethodik. Dieser Effekt ist unabhängig davon, ob die Probanden eine Anti-G-Hose tragen oder nicht.

- Alle beobachteten Erythrozyten waren eumorph. Sie sind also wahrscheinlich aus den Gefäßwänden des Tubulus und/oder der ableitenden Harnwege ausgetreten.

4.3 Schlussfolgerungen

- Beschleunigungskräfte bis zu 4 G, die z. B. in Luftkampfmanövern bereits zu Sehstörungen führen können, bewirken bei nicht an G-Kräfte adaptierten Versuchspersonen im Mittel einen signifikanten Anstieg von Mikroproteinurie. Dieser Effekt ist unabhängig davon, ob die Probanden eine Anti-G-Hose tragen oder nicht.
- Dieselben Beschleunigungskräfte bewirken im Mittel einen geringfügigen Anstieg von Erythrozyturie. Der Effekt bewegt sich jedoch im Normal- bzw. im Grenzbereich der mikroskopischen Untersuchungsmethodik. Dieser Effekt ist ebenfalls unabhängig davon, ob die Probanden eine Anti-G-Hose tragen oder nicht. Die Erythrozyten stammen wahrscheinlich aus den Gefäßwänden des Tubulus und/oder der ableitenden Harnwege.
- Über die zu erwartenden Effekte gab es in der Literatur keinerlei Empirie. Deswegen war diese Studie als Pilotstudie konzipiert. Es zeigte sich, dass die angewandten diagnostischen Methoden bei der Effektverfolgung für einen Trendnachweis ausreichend sensitiv und selektiv waren. Für die weitere Verfolgung der Thematik wird die Anwendung klinisch-chemischer Methoden anstelle der Teststreifen empfohlen.

5 Zusammenfassung

Die physiologischen Wirkungen von Beschleunigungskräften in Richtung der Körperlängsachse (+G_z-Kräfte) sind seit dem Ersten Weltkrieg bekannt. Sie wurden seit den 1930er Jahren auch medizinisch-wissenschaftlich erforscht und bewirken in erster Linie einen Durchblutungsmangel im Kopfbereich. Davon sind insbesondere das Gehirn und die Augen betroffen. Die Auswirkungen von +G_z-Kräften auf andere Organsysteme wurden weit weniger beforscht. Über die direkte Schädigung des Nierenparenchyms oder der ableitenden Harnwege liegen bislang keinerlei Erkenntnisse vor. Diese Studie untersuchte daher, welche Wirkungen +G_z-Kräfte in einer Humanzentrifuge bezüglich des Auftretens einer Proteinurie und/oder einer Mikrohämaturie bei gesunden jungen Versuchspersonen ausüben.

Die Studie wurde in einer Kooperation der Abteilung Urologie des Bundeswehrkrankenhauses Ulm und der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Dresden durchgeführt, wobei die gleichen Probanden an beiden Studienteilen partizipierten. Der andere Studienteil untersuchte u.a. den Einfluss von +G_z-Beschleunigung auf das Innenohr. Die Messläufe fanden auf der Humanzentrifuge des Zentrums für Luft- und Raumfahrtmedizin der Bundeswehr in Königsbrück statt. 62 männliche Probanden im Alter von durchschnittlich 32 Jahren wurden in die Studie eingeschlossen. Es waren insgesamt 179 Urinproben auswertbar. Zunächst wurde ein Eingewöhnungsprofil gefahren, anschließend durchliefen die Probanden in Abständen von ca. einer Stunde ein Belastungsprofil, in dem sie stufenweise einer Zentrifugalbelastung bis zu 4G ausgesetzt wurden.

Die erste Urinprobe wurde vor den Messläufen auf der Zentrifuge abgegeben. Nach dem Eingewöhnungsprofil und den ersten zwei Messläufen in normaler Kleidung erfolgte die Abgabe der zweiten Urinprobe. Nach Beendigung der weiteren zwei Messläufe mit Anti-G-Hose wurde die dritte Urinprobe abgegeben. Die Urinproben wurden mithilfe von Teststreifen semi-quantitativ auf das Albumin/Kreatinin-Verhältnis (ACR) sowie auf Erythrozyten, Hämoglobin und auf Protein untersucht. Das Urinsediment wurde unter Anwendung der Phasenkontrastmikroskopie

quantitativ nach der KOVA-Kammermethode auf Erythrozyten untersucht. Die Beurteilung der Erythrozytenmorphologie erfolgte nach Fixierung und Anfärbung.

Das ACR stieg von einem Basalwert von 16 ± 18 mg/g nach Eingewöhnungsprofil und zwei Messläufen um 78 % auf 29 ± 31 mg/g an. Dieser Anstieg war signifikant ($p = 0,01$). Das gleiche G-Belastungsprofil führte nach zwei weiteren Messläufen sogar zu einem hochsignifikanten Anstieg von 123 % auf 36 ± 35 mg/g ($p = 0,0002$). Beide Ergebnisse waren voneinander nicht signifikant verschieden ($p = 0,25$).

Ein gehäuftes Auftreten von dysmorphen Erythrozyten konnte in keiner der 179 Urinproben nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung: Beschleunigungskräfte bis zu 4 G bewirken einen signifikanten Anstieg der Mikroproteinurie. Dieser Effekt ist unabhängig davon, ob die Probanden eine Anti-G-Hose tragen oder nicht. Beschleunigungskräfte bis zu 4 G bewirken auch einen geringfügigen Anstieg der Erythrozyturie. Der Effekt bewegt sich jedoch im Normal- bzw. im Grenzbereich der Methodik. Er ist unabhängig davon, ob die Probanden eine Anti-G-Hose tragen oder nicht. Alle beobachteten Erythrozyten waren eumorph. Sie sind also wahrscheinlich aus den Gefäßwänden des Tubulus und/oder der ableitenden Harnwege ausgetreten.

Die Ergebnisse der Teststreifen korrelierten bezüglich der Mikrohämaturie nicht in befriedigender Weise mit denen der Sediment-Mikroskopie. In der Literatur sind sich alle Autoren einig, dass (Phasenkontrast-)Mikroskopie die zuverlässigere diagnostische Methode zum Nachweis einer Hämaturie, insbesondere an der Grenze zum Normalbereich, darstellt.

Diese Studie war als Pilotstudie konzipiert. Die angewandten diagnostischen Methoden erwiesen sich generell als hinlänglich sensitiv und selektiv für eine Trendanalyse der beobachteten physiologischen Effekte. Für die weitere Bearbeitung dieser Thematik wird die Anwendung klinisch-chemischer Methoden anstelle der Teststreifen empfohlen.

6 Literatur

1. Abarbanel J, Benet AE, Lask D, Kimche D: Sports hematuria
J Urol 143, 887 - 890 (1990)
2. Addis T.: Glomerular nephritis, diagnosis and treatment
MacMillan, New York, 41 - 42 (1948)
3. Althof S, Kindler J: Das Harnsediment : Atlas - Untersuchungstechnik –
Beurteilung, Thieme Stuttgart New York, 1-21 (2005)
4. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes –
2012 Diabetes Care 35 (suppl 1), 11 – 63 (2012)
5. AMST: Human training center
Verfügbar unter <http://www.amst.co.at/gallerys/HUMAN%20CENTRIFUGE%20GERMAN%20AIRFORCE%20Upgrade-2005/index.html> (05.03.2014).
Inzwischen ersetzt durch: <http://www.amst.co.at/en/training-simulation-products/human-training-centrifuge/> (10.01.2016)
6. AMST: Human training center
Verfügbar unter <http://www.amst-germany.de/products/centri.htm>
(05.03.2014). Inzwischen ersetzt durch: <http://www.amst.co.at/en/training-simulation-products/human-training-centrifuge/> (10.01.2016)
7. Arm JP, Peile EB, Rainford DJ, Strike PW, Tettmar RE: Significance of
dipstick haematuria. 1. Correlation with microscopy of the urine
Br J Urol 58, 211 - 217 (1986)
8. Bauer HW, Haase W, Sieck R: Neue diagnostische Möglichkeiten der
Urinsedimentanalyse mit dem MD-KOVA-System
Urologe 21, 295 – 299 (1981)
9. Bauer HW: MD-KOVA-System zur Analyse des Harnsediments
Med Lab 35/2, 31 – 35 (1982)
10. Bayer Vital GmbH Diagnostics: Albumin/Kreatinin - Was steckt hinter diesem
Verhältnis?
Bayer Vital GmbH Diagnostics, Fernwald (2002)

11. Bayer Vital GmbH Diagnostics: Clinitek® Microalbumin und Microalbustix™ - Die Kombination für klare Verhältnisse
Bayer Vital GmbH Diagnostics, Fernwald (2006)
12. Bellinghieri G, Savica V, Santoro D: Renal alterations during exercise
J Ren Nutr 18, 158 - 164 (2008)
13. Birch DF, Fairley KF, Whitworth JA, Forbes I, Fairley JK, Cheshire GR, Ryan GB: Urinary erythrocyte morphology in the diagnosis of glomerular hematuria
Clin Nephrol 20, 78 - 84 (1983)
14. Birch DF, Fairley KF: Haematuria: glomerular or non-glomerular?
Lancet 2, 845 - 846 (1979)
15. Bonnardeaux A, Somerville P, Kaye M: A study on the reliability of dipstick urinalysis
Clin Nephrol 41, 167 - 172 (1994)
16. Bräck Kenny
Verfügbar unter <http://www.kennybrack.com/pages/personal-info/2003.html> (05.03.2014). Inzwischen ersetzt durch https://de.wikipedia.org/wiki/Kenny_Br%C3%A4ck (10.01.2016)
17. Burton RR, Leverett SD Jr, Michaelson ED: Man at high sustained +Gz acceleration: a review
Aerosp Med 45, 1115 - 1136 (1974)
18. Convertino VA: High sustained +Gz acceleration: physiological adaptation to high-G tolerance
J Gravit Physiol 5, 51 - 54 (1998)
19. Dai Y, Ji G, Dai D, Wang X, Xiao L: Effect of +Gz on plasma levels of calcitonin gene related peptide, endothelin and renal function in pilots
Space Med Eng (Beijing) 11, 8 - 10 (1998)
20. Epstein M, Shubrooks SJ Jr, Fishman LM, Duncan DC: Effects of positive acceleration (+Gz) on renal function and plasma renin in normal man
J Appl Physiol 36, 340 - 344 (1974)
21. Fassett RG, Horgan BA, Mathew TH: Detection of glomerular bleeding by phase-contrast microscopy
Lancet 1, 1432 - 1434 (1982)

22. Fassett RG, Owen JE, Fairley J, Birch DF, Fairley KF.: Urinary red-cell morphology during exercise
Br Med J (Clin Res Ed) 285, 1455 - 1457 (1982)
23. Fraser CG: Urine analysis: current performance and strategies for improvement
Br Med J (Clin Res Ed) 291, 321 - 323 (1985)
24. Froom P, Gross M, Froom J, Caine Y, Margalio S, Benbassat J: Factors associated with microhematuria in asymptomatic young men
Clin Chem 32, 2013 - 2015 (1986)
25. Froom P, Ribak J, Benbassat J: Significance of microhaematuria in young adults
Br Med J (Clin Res Ed) 288, 20 - 22 (1984)
26. Froom P, Ribak J, Tendler Y, Cyjon A, Gross M: Asymptomatic microscopic hematuria in pilots
Aviat Space Environ Med 58, 435 - 437 (1987)
27. Fünfstück R, Stein G: Erythrocytes in the urine: glomerulonephritis or other source of bleeding. Answer with the microscope [Article in German]
MMW Fortschr Med 142, 30 - 32 (2000)
28. Giudicelli CP, Larroque P, Nedelec G, Talarmin F, Castanet F: Étude critique des hématuries microscopiques découvertes par examens de dépistage [Critical study of microscopic hematuria disclosed by screening tests]
Ann Med Interne Paris 135, 557 - 560 (1984)
29. Gleeson MJ, Connolly J, Grainger R, McDermott TE, Butler MR: Comparison of reagent strip (dipstick) and microscopic haematuria in urological out-patients
Br J Urol 72, 594 - 596 (1993)
30. Head H: The sense of stability and balance in the air.
In: Medical Research Council (Great Britain),
The medical problems of flying, including reports nos. 1-7 of the Air medical investigation committee H.M. Stationery Office, London (1920)
31. Howard P: The Physiology of Positive Acceleration.
In: Gillies JA: A Textbook of Aviation Physiology
Pergamon Press, Oxford (1965)

32. Integrated Publishing Inc.: Flight Training Instruction Chapter 8 Aerobatics, 802: The Anti-G Straining Manöver
Verfügbar unter <http://navyflightmanuals.tpub.com/P-868/P-8680094.htm>
(05.03.2014)
33. Interessengemeinschaft Deutsche Luftwaffe e.V.: Härtetest für angehende Jet-Piloten
Verfügbar unter <http://www.idlw.de/haertetest-fuer-angehende-jet-piloten/>
(05.03.2014)
34. Jefferson JA, Shankland SJ, Pichler RH: Proteinuria in diabetic kidney disease: A mechanistic viewpoint
Kidney Int 74, 22–36 (2008)
35. Jones GR, Newhouse I: Sport-related hematuria: a review
Clin J Sport Med 7, 119 - 125 (1997)
36. Kincaid-Smith P: Haematuria and exercise-related haematuria
Br Med J (Clin Res Ed) 285 , 1595 - 1597 (1982)
37. McWhirter M: Guinness Book of Records 1981
Sterling Publishing Co London, 24 (1981)
38. Meeker LJ: Human Centrifuges in Research and Training
Armstrong Laboratory, Brooks Texas (1991)
Verfügbar unter <http://www.dtic.mil/dtic/tr/fulltext/u2/a236267.pdf>
(05.03.2014)
39. Nagy J, Csermely L, Tóvári E, Trinn C, Burger T: Differentiation of glomerular and non-glomerular haematurias on basis of the morphology of urinary red blood cells
Acta Morphol Hung 33, 157 - 160 (1985)
40. National Kidney Foundation: KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Part 5. Evaluation of laboratory measurements for clinical assessment of kidney disease (2002).
Verfügbar unter http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/toc.htm (05.03.2014)
41. Newton I: Philosophiæ naturalis principia mathematica
Royal Society, London (1687)
Verfügbar unter: <http://cudl.lib.cam.ac.uk/view/PR-ADV-B-00039-00001/1>
(05.03.2014)

42. Piemme TE, McCally M, Hyde AS: Renal response to +Gz gradient acceleration in man
Aerosp Med 37, 1253 - 1256 (1966)
43. Rao PK, Jones JS: How to evaluate 'dipstick hematuria': what to do before you refer
Cleveland Clin J Med 75, 227 - 233 (2008)
44. Rathert P, Roth S: Urinzytologie : Praxis und Atlas
Springer Berlin Heidelberg, 4. Aufl., 1-13,47-88, 157-184 (2007)
45. Robbiani JH, Simonetti GD, Crosazzo L, Ferrarini A, Pronzini F, Bianchetti MG: False positive dipstick for urinary blood in childhood
J Nephrol 19, 605 - 606 (2006)
46. Roche Diagnostics: Combur-9-Test® Gebrauchsanweisung
Roche Diagnostics, Mannheim (2006)
47. Roth S, Rathert P, Hertle L: Diagnostik der Mikrohämaturie. Ergebnisse einer Umfrage
Z Urol Poster 3, 51 – 52 (1993)
48. Sachs L.: Statistische Methoden
Springer Berlin Heidelberg New York, 7. Auflage, 3-196 (1993)
49. Schmelz HU, Sparwasser C, Weidner W: Facharztwissen Urologie : Differenzierte Diagnostik und Therapie
Springer Medizin Verlag Heidelberg, 1-374,411-502, 601-656 (2006)
50. Schuster FX, Schramek P, Schmidbauer CP: Differenzierung glomerulärer und nichtglomerulärer Hämaturie im Hellfeldmikroskop
Aktuelle Urol 16, 73 - 75 (1985)
51. Shubrooks SJ Jr, Epstein M, Duncan DC: Effects of an anti-G suit on the hemodynamic and renal responses to positive (+Gz) acceleration
J Appl Physiol 36, 345 - 349 (1974)
52. Siemens Healthcare Diagnostics GmbH: Harnanalyse – praktisch zusammengefasst
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Auflage (2010)

53. Sparwasser C, Cimniak HU, Treiber U, Pust RA: Significance of the evaluation of asymptomatic microscopic haematuria in young men
Br J Urol 74, 723 - 729 (1994)
54. Stauffer FR, Errebo-Knudsen EO: Positive acceleration and urine output
J Aviat Med 21, 500 - 506 (1950)
55. Tomson C, Porter T: Asymptomatic microscopic or dipstick haematuria in adults: which investigations for which patients? A review of the evidence
BJU Int 90, 185 - 198 (2002)
56. University of Bern: Urosurf 2009
Verfügbar unter http://e-learning.studmed.unibe.ch/UroSurf/images_db/compare_cells1.html?urosurf|images_db|compare_images|compare_cells|1
(05.03.2014)
57. Voge VM, Salmond R: IgA nephropathy in a student naval aviator
Aviat Space Environ Med 59, 655 - 656 (1988)
58. Voshell M: High Acceleration and the Human Body
The Ohio State University, College of Engineering, Cognitive Systems Engineering Laboratory, Columbus OH (2004)
Verfügbar unter <http://csel.eng.ohio-state.edu/voshell/qforce.pdf>
(13.11.2011)
59. Wawroschek F, Roth S: Hämaturie beim Harnblasenkarzinom [Hematuria in cases of bladder cancer]
Urologe A 42, 902 - 907(2003)
60. Wikimedia: Gkraft
Verfügbar unter:
<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gkraft.svg>(05.03.2014)

Anhang

Anamnesebogen

Anamnesebogen zur Studie „Einfluss der +G_z – Beschleunigung auf die Niere und die ableitenden Harnwege“

Dieser Fragebogen soll erfragen, ob Sie Erkrankungen durchgemacht haben oder sich Operationen unterziehen mussten, die Einfluss auf die Ergebnisse der o.g. Studie haben könnten. Dies soll verhindern, dass falsche Rückschlüsse gezogen werden.

Wir bitten Sie den Fragebogen sorgfältig durchzulesen und die gestellten Fragen zu beantworten.

Die gemachten Angaben werden nur zur Auswertung der Ergebnisse verwendet. Sie werden streng vertraulich behandelt und haben keinerlei Einfluss auf Begutachtungen oder z.B. auf die Vergabe von Gesundheitsziffern etc.. Selbstverständlich ist die Beantwortung der Fragen ebenso wie die Teilnahme an der o.g. Studie freiwillig.

Sollten Sie noch Fragen zum Ablauf oder zum Fragebogen selbst haben, wenden Sie sich bitte an die Mitarbeiter vor Ort.

Bestehen bei Ihnen Erkrankungen der Niere, der Blase oder der Harnröhre?
Wenn ja, welche?

Ja Nein

Bestehen Voroperationen im Bereich der Niere, Blase, Harnleiter oder Harnröhre?
Wenn ja, welche?

Ja Nein

Bestehen Voruntersuchungen auf dem urologischen Fachgebiet?
Wenn ja, wann? Welche Untersuchungen?

Ja Nein

Bestehen Erkrankungen des blutbildenden Systems?
Wenn ja, welche?

Ja Nein

Wurde bei Ihnen schon einmal Blut im Urin festgestellt?
Wenn ja, wann?

Ja Nein

Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein?
Wenn ja, welche?

Ja Nein

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Sparwasser für die Überlassung des Themas, für die wissenschaftliche und geduldige Betreuung der Arbeit und für seine ständige Präsenz bei auftretenden Fragen und Problemen. Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Dr. Martinschek und Dr. Kühn für die ersten Schritte und Überlegungen, beide Studien (HNO/Urologie) zu verbinden. Ferner gilt mein Dank dem Flugmedizinischen Institut der Luftwaffe unter der Leitung von Herrn Dr. Brix, in dessen Räumlichkeiten der Versuchsteil der Studie stattgefunden hat. Den Mitarbeitern vor Ort in Königsbrück danke ich für Ihre Motivation und ihr Engagement, insbesondere sind hier das Laborpersonal und die Mitarbeiter an der Zentrifuge zu nennen. Ein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Zahnert und Frau Prof. Ledderhos, unter deren Leitung der otorhinolaryngologische Teil der Studie stand. Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Kraft, Leiter des pathologischen Institutes des BWK Ulm. Seine Hilfe und Unterstützung waren bei der Auswertung der gewonnenen Urinproben unerlässlich. Mein weiterer Dank gilt Frau Claudia Dillmann, MFA, für Ihre tatkräftige Unterstützung im Versuchsteil.

Mein herzlichster Dank gilt meinen Eltern, meiner Familie und meinen Kindern Chiara und Lorenzo. Abschließend bedanke ich mich in ganz besonderem Maße bei meiner Frau Kristina.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Fabio Cedrone

Geboren am 12.04.1973
in Heidenheim a. d. Brenz

Facharzt für Urologie

Schulbildung

1979-1983	Ostschule Heidenheim
1983-1992	Hellensteingymnasium
1992	Abitur

Wehrdienst

07/1992 - 09/1992	Grundausbildung zum Sanitätssoldaten im Sanitätsbataillon Horb
10/1992 - 06/1993	Stationierung im Rahmen der Sportfördergruppe Sanitätsbereich der Rommelkaserne, Dornstadt

Studium

10/1993	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität Ulm
03/1997	1. Staatsexamen
03/1999	2. Staatsexamen
04/2000	3. Staatsexamen

Berufspraxis

09/1997 – 10/1997	Hospitation European Hospital der II. Universität in Rom/Italien, Herzchirurgie
04/1999 - 03/2000	Praktisches Jahr, Klinikum Heidenheim
04/2000 - 11/2001	AiP Unfallchirurgie, Klinikum Heidenheim
12/2001 – 07/2008	Assistenzarzt Urologie, Klinikum Heidenheim
07/2008	Facharzt für Urologie
11/2008 – 07/2012	Oberarzt Urologie, Bundeswehrkrankenhaus Ulm

01/2013 – 12/2013	Assoziierter Facharzt, Urologische Facharztpraxis Prof. Paiss / Dr. Stoschek in Ulm
Seit 01/2014	Niedergelassener Facharzt für Urologie mit eigener Praxis in Heidenheim

Weitere Tätigkeiten

Seit 2001	Dopingarzt und zeitweise Mitglied des medizinischen Ausschusses des Deutschen Fechterbundes
Seit 2001	Medizinischer Betreuer und Turnierarzt des Heidenheimer Sportbundes
Seit 2001	Unterricht an der Krankenpflegeschule Heidenheim und Aalen: Anatomie, Chirurgie, Physiologie und Urologie
2008 - 2012	Studentenbeauftragter sowie Verantwortlicher für Hygiene, Transfusionsmedizin, interne und externe Fortbildung sowie minimalinvasive Chirurgie am BWK Ulm
2009 und 2010	Zweimaliger Auslandseinsatz im Rahmen des 20. und 21. deutschen Einsatzkontingentes ISAF, Mazar-i Sharif, Afghanistan
2010-2014	Konsiliarärztliche operative Tätigkeit im Bereich Endoskopie und Laparoskopie in Ansbach und München

Fortbildungen

Seit 2000	Fortbildungen in verschiedenen Bereichen: Notfallmedizin, Transfusionsmedizin, Strahlenschutz, Herzchirurgie, Unfallchirurgie, Psychosomatik, Aging Male, Urologie, etc.
Seit 2003 02/2012 – 04/2012	Fortbildungsschwerpunkt urologische Laparoskopie Erwerb der „Medizindidaktischen Qualifikation“ des Kompetenzzentrum für Hochschuldidaktik in Medizin Baden-Württemberg, Universität Tübingen
03/2014	Erwerb der Zusatzbezeichnung „Medikamentöse Tumorthherapie“

Fremdsprachen

- Deutsch und Italienisch als Muttersprache
- Englisch, Französisch, Spanisch in Wort und Schrift