

Introduction

The symposium was introduced by BOSHAMER (Wuppertal) by pointing to the necessity of the cooperation of all the disciplines, represented at the meeting, in the solution of the problem of urinary calculosis: clinical medicine, chemistry, colloidal chemistry, pathology and mineralogy. He then gave a historical review of the various theories, still current, as well as the problems they raise.

As a mineralogist, VON PHILIPSBORN (Bonn) held that calculosis is purely a problem in crystallization, and rejected the view that the presence of organic material in calculi indicated that the latter was essential in stone formation. On the contrary, he saw a syngensis in which there was simultaneous excretion of crystalline and non-crystalline organic substances. Only in albumin calculi is there primary organic formation. Not the "protective colloids" but magnesium ions guarantee the solubility of calcium oxalate in urine. He discussed the theoretical composition of so-called carbonate apatite, and pointed out that in the structure of apatite, weddellite and whewellite other elements can substitute for calcium. He also described various mineralogical methods for the identification of the constituents of urinary calculi.

GASSER (Vienna) gave a brief review of his work which has already appeared in the *Ztschr. f. Urol.* (49: 148, 1956; 50: 445, 1957). The papers are devoted to the methods of differentiating calculous components, and to studies of the matrix and the urinary colloids. Diurnal and nocturnal variations of urinary pH may account for variations in inorganic and organic layers. In the organic framework of calculi he found an almost constant content of definite proteids.

HERMANN (Homburg/Saar) reviewed the older studies on urinary proteids and then reported on his own research of urinary surface tension in the healthy and in the calculous patient. He questioned the action of the protective colloids in stabilizing the urine.

DULCE (Berlin) also discussed this problem and his studies of the chemical composition of urinary colloids which led to results similar to those reported by BOYCE AND MITA, and GASSER AND MITA. Unlike GASSER, he found that the matrix included the amino-acids, alanine and tryptophane. He emphasized that the carbo-

hydrate portion of the organic matrix of the urate stone differs distinctly from that of the calcium stone. Both the matrix of calcium calculi and the albumin stones of the renal pelvis have the same qualitative composition of amino-acids and carbohydrate. Especially long chromatography paper was used.

As a colloidal chemist, THIELE (Kiel) discussed BOYCE's studies. He reported on calculous synthesis of micellar structures and intermicellar crystallization. Mucopolysaccharides and proteins with reactive groups belong to the polyelectrolytes which, as anisometric colloids in the form of threads and platelets, carry ionic and reactive groups. Colloidal threads or platelets form gels and "galerts": the condition of biologic, organic substances. Ionotropic gels with arranged thread-molecules are synthetic micellar structures. It is possible to imitate bone, for example, in the model. One may also build a structure of two colloidal partners of varied synthetic or native polyelectrolytes (polyurinic acid, mucopolysaccharides, proteins). Such "two-substance systems" have organic matrices in which regularly arranged crystals are deposited. This compares to the collagen/apatite of the bone. Orderly crystallization must not be confused with Liesegang rings, because the latter consist of unarranged crystals. If these researches are to be applied to urinary calculosis, one must assume damage of the renal membrane, thus allowing the passage of proteins, mucopolysaccharides and salt. In this way, even in low concentration as by change of the pH, insoluble salt-like complexes may be formed. In this organic matrix poorly soluble substances may crystallize because of ionic alteration. Nevertheless, it remains unknown how the structures are formed which lead to calculosis.

F. E. KOCH (Cologne) briefly discussed his theory of calculous crisis and colloidal corpuscular excretion as the primary factor.

HAASE (Cologne) reported on the morphology of these primary formed elements and their relationship to calculosis. The developmental triad (colloidal corpuscles, spheroliths, microliths) is typical of experimentally produced calculi. In the human the investigation of these elements is insufficient to draw any conclusions concerning the presence of calculi and their chemical composition.

UEBEL (Cologne) discussed the histologic findings in the human calculous kidneys and those experimentally produced ("crises") in animals. As seen with the MPS stain, a single dose of sulfathiazole is followed by widening of the basement membrane, red-

staining of protein granules in the capsular space, and demonstration of partly confluent granules in the distal tubules; whether the latter are comparable to the ultrafine colloidal particles of SHIMATSU is questionable. Histologic studies in human calculosis are subject to varied interpretation.

The changes in crisis of concrement formation are close to the nephroblaptoses (STAEMLER) which are considered as acute toxic or ischemic, chiefly transient disturbances of the tubular epithelial cells; often smallest vacuoles in human renal tubular cells seem to contain a sort of calculus-forming gel.

The PAS reaction in 4 protein stones has demonstrated that mucopolysaccharides are incorporated into the organic portions of the smallest formed elements.

STAEMLER cautions against over-evaluation of histologic and histo-chemical researches and morphologic quantitative results. Microscopy is handicapped by inflammatory changes in the calculous kidney. Certain granuloids are probably given off in the innermost tubular lumen, but their significance in urinary and renal function is still unknown.

To conclude the symposium, DULCE (Berlin) reviewed THIELE's exposition and his own studies. Mineral substances in calculi do not differ from those in the urine, yet mucoproteids in the calculous matrix of calcium stones differs from colloids in the urine; the former has higher values of nitrogen, hexosamine and hexose, while sulfur remains the same. It is likely that the normal mucoproteids of urine are incorporated into the matrix; yet, there must be aberrant mucoproteids.

Calculi form under one of the following conditions: a) calculus-forming mineral substances are excreted in increased amount and are ready for crystallization (super-saturation), or b) there is elective concentration of an organic mineral ground-substance in the sense of an exchange-substance or complex-constructor.

The first condition is probably true of uric acid and cystine stones, the second for concrements built up of inorganic minerals. According to BOYCE there is a complex linkage of the pathologic urinary mucoproteids with calcium; crystallization then follows penetration by phosphates. Still open is how oxalate is caused to crystallize and how calcium phosphate precipitates.

There is another, closer interpretation corresponding to THIELE's, based on the capacity for exchange of protein-polysaccha-

ride sediments (so-called mucin clots or symplexes). Into the clots penetrate calcium or magnesium cations. Anionic diffusion prompts crystallization. In any event, it may be assumed that, in the case of calcium calculi, first the organic matrix appears; this represents an insoluble mucoproteid composed of carbohydrate and protein elements. The different chemical composition of the matrix of uric acid and cystine stones excludes such a process of formation by an exchange-mechanism. In such stones the matrix is probably secondarily incorporated by the appearance of crystallization of the calculous-forming substances now excreted in increased amounts.

Addendum: TSUTOMU INADA et al.: *Statistical Investigation of Urolithiasis in Japan*. A questionnaire was sent to 130 hospitals. Urinary lithiasis is now more common than heretofore in northern Japan; ureteral stones are most common, followed by vesical, renal, urethral and prostatic. In some districts, upper urinary tract calculi are more common, while the reverse is true in other districts. Renal and urethral calculosis increased up to 1939, fell off in 1945, and rose again after 1947 (stone waves); the rise still continues. – Lower urinary tract stones do not show this wave-like increase. The condition is most often encountered in the 3rd decade of life, and is 5–6 times as frequent in men than in women.

Introduction

BOSHAMER, Wuppertal, introduit le sujet en rappelant la nécessité d'un travail de collaboration entre cliniciens, chimistes, chimistes spécialisés en la question des colloïdes, pathologues, biologistes et minéralogues. La composition de ce symposium est faite dans ce sens. Il donne un aperçu des différentes théories actuellement encore admise en ce qui concerne la genèse de la lithiase et délimite le problème.

Le minéralogues v. PHILIPSBORN, Bonn, admet que la formation de calculs est un problème de cristallisation. La substance organique des calculs urinaires ne représente pas selon lui une condition déterminante de la calculose. Il admet qu'il s'agit d'une élimination synergétique de substances cristallines et de substances organiques non cristallines. La formation primaire organique ne se rencontre que dans les calculs albumineux. Ce sont les ions de magnésium et non les colloïdes de protection qui assurent une solubilisation de l'oxalate de calcium dans l'urine. Il parle du problème de la composition de l'apatite carbonatée. D'autres éléments que le calcium se rencontrent dans les mailles de l'apatite, du weddellite et du whewellite. L'auteur mentionne enfin les différentes méthodes employées en minéralogie pour la détermination et l'identification des calculs urinaires.

GASSER, Vienne, donne un court aperçu des ses travaux publiés dans la *Zeitschr. f. Urologie* 49: 148 (1956) et 50: 445 (1957). Il s'agit d'une part des différentes méthodes de différenciation des éléments constituant le calcul, et d'autre part de ses examens sur le noyau du calcul et sur les colloïdes urinaires. Dans toutes les formes de calculs, GASSER admet que l'alternance des couches organiques et inorganiques est en relation avec une modification diurne et nocturne du pH urinaire. Il trouve une teneur sensiblement constante de certaines substances protéiques dans le substratum organique des calculs.

HERMANN, Homburg/Saar, expose les méthodes anciennes d'examen des protéides urinaires et relate son expérience personnelle sur la tension superficielle de l'urine de l'homme normal et du

lithiasique. Il doute également de l'action des colloïdes de protection sur la stabilisation urinaire.

DULCE parle du même problème. Il expose en particulier les résultats de ses examens sur la constitution chimique des colloïdes urinaires. Il arrive à peu près au même résultat que BOYCE-MITA et GASSER-MITA. Par opposition à GASSER, il trouve dans le noyau du calcul en outre des acides aminés: l'alanine et le tryptophan. Il pense que le noyau organique des calculs uratiques se distingue nettement de celui des calculs de calcium surtout en ce qui concerne les éléments hydrocarburés. Il trouve la même composition qualitative en acides aminés et en sucre dans les calculs albumineux du bassin et dans le noyau des calculs de calcium. Ses examens ont été faits sur des papiers chromatographiques particulièrement grands.

THIELE, Kiel, prend position, en tant que chimiste spécialisé en la question des colloïdes, en faveur des examens de BOYCE et expose le mécanisme de synthèse des calculs de structure micellaire et celui de la cristallisation intermicellaire. Les mucopolysaccharides et les protéines avec leurs groupes réactifs forment partie des polyélectrolytes. Ceux-ci portent sous forme de colloïdes disposés en filaments ou en plaques des groupes réactifs et ionisés. Les filaments et les plaques de colloïde donnent naissance aux gels et aux gelées, qui représentent l'état biologique des substances organiques. Les gels ionotropes avec leurs molécules disposées en filaments sont de structure micellaire synthétique. On parvient grâce à eux à former des modèles, des os par exemple. Il est possible par ailleurs de créer une structure organique en associant deux colloïdes différents contenant des polyélectrolytes synthétiques ou naturels (acide polyuronique, mucopolysaccharide, protéines). Les systèmes bimoléculaires de ce genre possèdent un noyau organique qui se divise en cristaux ordonnés. La cristallisation ne s'effectue pas en anneau par le fait qu'elle résulte d'une confluence désordonnée des cristaux. La formation d'un calcul est en relation avec une lésion de la membrane rénale laissant passer les protéines les mucopolysaccharides et le sel. Même à faible concentration, ces éléments sont capables de donner naissance à des composés salés insolubles par simple modification du pH urinaire par exemple. Par échange des ions certaines substances sont susceptibles de se cristalliser dans ce noyau organique. On ne connaît pas le mécanisme de la formation structurale donnant naissance au calcul.

F. E. KOCH, Cologne, expose rapidement sa théorie sur la crise lithiasique et l'élimination des éléments colloïdaux qu'il considère comme un facteur primaire.

HAASE, Cologne, entre dans les détails de la morphologie de ces éléments primaires et de leur propriété lithiasiques. La triade de développement d'un calcul: Élément colloïde-sphérolithé-microlithe est caractéristique dans la lithiasc expérimentale. Chez l'homme, l'examen des éléments est insuffisant pour déterminer la présence de calculs urinaires par un simple examen urinaire, de même qu'il est impossible de connaître le mécanisme de la formation des calculs de nature différente.

UEBEL, Cologne, parle des caractères histologiques des reins calculeux chez les animaux et chez l'homme. Après administration d'une dose unique de sulfathiazol, les colorations permettent de déceler la membrane basale, la coloration rougeâtre des éléments albumineux de la région capsulaire et les cornifications partiellement confluentes au niveau des tubes distaux. On se demande si ces derniers éléments peuvent être comparés aux particules colloïdales ultrafines de SHIMATSU. Les examens histologiques des reins calculeux de l'homme ne permettent pas de se prononcer à cet égard.

Les modifications au cours des crises calculeuses sont analogues aux néphroblastoses (STAEMMLER) qui sont caractérisées le plus souvent par des lésions passagères des cellules épithéliales tubulaires. Il arrive que l'on rencontre dans le rein humain de très petites cavités alvéolaires au niveau des cellules tubulaires, qui semblent renfermer une sorte de gel qui donnera ultérieurement naissance à un calcul.

Les examens histo-chimiques par la réaction au PAS dans 4 cas de calculs albumineux ont démontré que les mucopolysaccharides se rencontrent au niveau des substances organiques les éléments les plus fins.

STAEMMLER recommande d'éviter d'accorder une importance exagérée aux résultats des examens histologiques et histo-chimiques de même qu'aux données quantitatives du morphologue. Les examens microscopiques sont difficiles en cas de modifications inflammatoires des reins calculeux. On a trouvé dans les reins certains granulomes qui ont été vraisemblablement déposés à l'intérieur de la lumière des tubes. Leur fonction urinaire ou rénale est encore inconnue.

DULCE, Berlin, fait en fin de compte un résumé du symposium en considérant en particulier les démonstrations de THIELE qu'il compare à ses examens personnels. Les substances minérales du calcul ne se distinguent pas de celles de l'urine. Par contre, on trouve des différences de la structure chimique du noyau calculeux et du sédiment urinaires des malades présentant une calculose si on les compare aux examens de l'homme normal. Dans le premier cas il s'agit de mucoprotéines, dans le second de colloïdes. Ces différences se présentent en cas de calculs de calcium. Le noyau calculeux comparé aux mucoprotéines normales contient plus d'azote, d'héxosamine et d'héxose. La teneur en soufre est analogue. Il est vraisemblable que les mucoprotéines normales de l'urine se rencontrent également dans le noyau calculeux. Il doit s'agir de mucoprotéines d'échange. La formation d'un calcul n'est possible que dans deux conditions:

- a) Les substances minérales calculogènes sont éliminées en quantité augmentée et tendent à se cristalliser par sursaturation.
- b) Une substance de base organique provoque un enrichissement électif de la substance minérale suivant le principe de l'échange ou de la formation de composés complexes.

La première condition est applicable vraisemblablement aux calculs d'urates et de cystéine, la seconde aux calculs formés par des minéraux inorganiques. BOYCE admet que la mucoprotéine urinaire forme avec le calcium un complexe dont la cristallisation serait provoquée par adjonction de phosphates. On ne sait comment s'effectue la cristallisation des oxalates et des phosphates de chaux. Une autre explication analogue à celle décrite par THIELE se base sur les propriétés d'échange des précipités albumine-polysaccharides désignés sur les termes de mucinoclots ou de symplexes. Ces corps prennent naissance par combinaison avec des cations tels que le calcium ou le magnésium. La cristallisation se manifeste par diffusion des anions. Il est certain que les calculs calciques prennent naissance au niveau d'un noyau organique formé par une mucoprotéine insoluble contenant des éléments hydrocarbonés et albumineux. La composition chimique variable des noyaux des calculs d'acide urique et de cystéine semblent cependant s'opposer à la théorie de la formation du calcul par un mécanisme d'échange. Il est vraisemblable que dans un cas de ce genre le noyau du calcul s'est formé secondairement par cristallisation de substances calculogènes éliminées en quantité exagérée.

Au Symposium de Cologne est adjoint un travail japonais de TSU TOMU INADA et collaborateurs sur les données statistiques de la lithiase urinaire au Japon, basé sur un questionnaire rempli par 130 hôpitaux. La lithiase urinaire se rencontre surtout dans les régions nordiques du Japon. Il s'agit le plus souvent de calculs urétéraux, puis viennent les calculs vésicaux, rénaux, uréthraux et prostatiques. La proportion entre les calculs des voies urinaires supérieures et ceux des voies urinaires inférieures varie suivant les districts. En ce qui concerne les calculs rénaux et urétéraux, on constate une augmentation nette jusqu'en 1939 suivie d'une diminution vers 1945 et d'une nouvelle augmentation à partir de 1947. Cette augmentation persiste actuellement. Les calculs des voies urinaires inférieures ne suivent pas les mêmes courbes. La calculose se rencontre le plus souvent au moment de la trentaine. Elle est 5-6 fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme.