

Walter Hörl – leidenschaftlicher Wissenschaftler, brillanter akademischer Lehrer und engagierter Arzt

R. Oberbauer¹, A. Heidland² und U. Bahner²

¹Universitätsklinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse Wien, Österreich, ²KfH-Nierenzentrum, Würzburg

Schlüsselwörter

Nephrologie – Wien – Prof. W.H. Hörl

Key words

Nephrology – Vienna – Prof. W.H. Hörl

Einleitung

Walter Hörl hat wissenschaftlich auf fast allen Gebieten der Nephrologie einschließlich der Nierenersatztherapie durch Hämo- und Peritonealdialyse sowie Nierentransplantation gearbeitet. Er war zugleich ein exzellenter akademischer Lehrer und ein engagierter und mitfühlender Arzt. Er hat für die Nephrologie in Deutschland, Österreich sowie im internationalen Raum nachhaltige Akzente gesetzt.

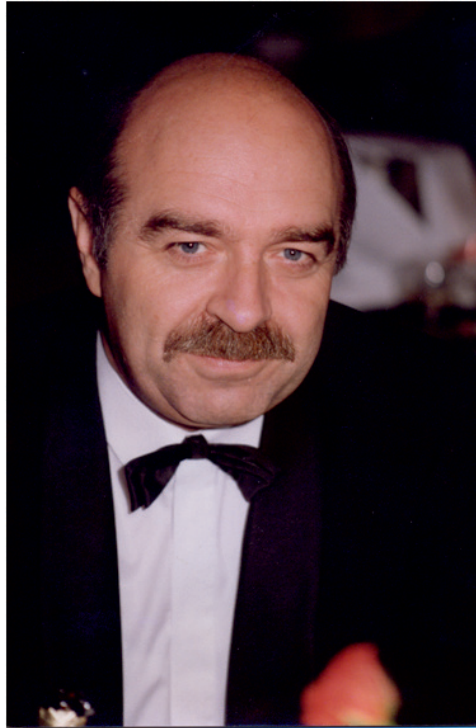
Biographie

Geboren wurde Walter Hörl am 11. Juli 1945 in Dirlewang im Allgäu. Von 1966 – 1973 absolvierte er an der Universität Würzburg ein Doppelstudium der Humanmedizin und Biochemie. Trotz dieser hohen Belastung hat er von 1971 – 1973 eine tierexperimentelle Promotionsarbeit über die Bedeutung des adrenergen Systems für die Wirkung von Salidiuretica durchgeführt. Anstelle des Wehrdienstes war er für ein Dezzennium beim Malteser Hilfsdienst aktiv, zunächst als Rettungshelfer und später als Arzt. Von 1974 – 1976 wirkte er als wissenschaftlicher Assistent am Institut für Physiologische Chemie der Ruhr-Universität Bochum (Direktor Prof. Heilmeyer) und promovierte dort zum Dr. rer. nat. Anschließend erhielt er von 1/1977 – 4/1983 an der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg (Direktor Prof. Kochsiek) eine umfassende Ausbildung in allen Bereichen der Inneren Medizin, einschließlich der Nephrologie (Prof. Heidland). Neben der Ausbildung zum Internisten

und Nephrologen habilitierte er sich 1982 in Innerer Medizin. Von 1/1983 – 1990 wirkte er als Oberarzt an der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg i.Br. bei Prof. Schollmeyer. 1990 wurde er zum Ordinarius für Nephrologie an die Universität Homburg/Saar berufen. Bereits 2 Jahre später folgte er einem Ruf als erster österreichischer Ordinarius für Nephrologie an die Medizinische Fakultät und später Medizinische Universität Wien und leitete dort die Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse des Allgemeinen Krankenhauses. Diese zählt mit 40 Assistenzärzten und 9 Oberärzten zu den größten nephrologischen Abteilungen in Europa. Walter Hörl ist am 25. Juni 2013 kurz vor seiner Emeritierung plötzlich verstorben.

Wissenschaftliche Arbeitsprojekte

In seiner Würzburger Zeit und anschließend in Freiburg hat sich Walter Hörl vor allem mit den Folgen des akuten Nierenversagens (ANV) auf den Glykogen- und Eiweißstoffwechsel in Leber und Skelettmuskulatur beschäftigt. Mit einem von ihm entwickelten hoch sensiblen Testsystem (unter Verwendung von Phosphorylase-Kinase) konnten erhöhte proteolytische Aktivitäten im Plasmaulterfiltrat von Patienten mit ANV nachgewiesen werden. Als Testsystem für den Glykogenstoffwechsel in Leber und Skelettmuskulatur diente ein isolierter Protein-Glykogenkomplex. Bei ANV war die hepatische und muskuläre Glykogenolyse erhöht, die Glykogen-Synthese gehemmt und



Walter Hörl (1945 – 2013)

die hepatische Glukoneogenese gesteigert. Ferner wurde an isolierten Hepatozyten von Ratten mit verschiedenen Formen des ANV die glukoneogenetische Fähigkeit nach Gabe differenter Aminosäuren und Hormonen studiert. Der Proteinhyperkatabolismus konnte bei Ratten mit ANV durch Adrenalektomie deutlich gebessert werden.

Angesichts der großen pathogenetischen Bedeutung der Proteasen und ihrer Inhibitoren bei den verschiedensten Erkrankungen wurde 1982 und 1987 ein internationaler Kongress über „Proteases: Potential Role in Health and Disease“ durchgeführt. Gekrönt wurden beide Veranstaltungen durch einen Empfang der Bayerischen Staatsregierung. Die Symposien wurden als Buch publiziert.

Ein weiteres Projekt war die Messung von Granulozyten-Proteinasen in Form des Elastase- $\alpha 1$ Proteinase-Inhibitor-Komplexes im Plasma sowie der zytochemische Nachweis lysosomaler Granulozytenaktivitäten im Blutausschlag durch Messung der Halo-Bildung. In diesen Studien konnten Aktivierungen der Granulozyten bei ANV sowie während der Hämodialyse nachgewiesen werden. Die Gabe von Kalziumantagonisten senkte die Granulozytenaktivierung durch Dialyse. Mit Eberhard Ritz arbeitete Walter

Hörl über die Folgen einer Phosphatdepletion.

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt betraf Störungen des Carnitinstoffwechsels. Hier erfolgten Untersuchungen bei akutem und chronischem Nierenversagen sowie nach Carnitin-Supplementierung zusammen mit Christoph Wanner.

Walter Hörls wissenschaftliche Aktivitäten nach der Übernahme der Abteilungsleitung in Homburg/Saal 1990 und Wien 1992 haben sich vor allem auf drei große Gebiete der Nephrologie erstreckt:

1. Pathophysiologie der Urämie und Immundefizienz von Patienten mit terminaler Nierenerkrankung die mittels Hämo- oder Peritonealdialyse behandelt wurden. Speziell die veränderten Eigenschaften der mononukleären Zellen und vor allem Granulozyten im Blut von Patienten mit terminaler Nierenerkrankung wurden von Hörl und Mitarbeitern eingehend erforscht. Ein besonderes Augenmerk dieser Arbeitsgruppe wurde der Regulation des intrazellulären Kalziums dieser Zellpopulationen gewidmet.
2. Optimale Behandlung der Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen und renaler Anämie durch Eisen und Erythropoietin stimulierenden Agentien (ESAs).
3. Klinische Epidemiologie des sekundären Hyperparathyroidismus und optimales Management dieser prävalenten Erkrankung bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz durch Calcimimetika und/oder Vitamin D Analoga.

Pathophysiologie der Urämie und Immundefizienz

Walter Hörl konnte mit seiner wissenschaftlichen Arbeitsgruppe um Marianne Haag-Weber die fatale Kombination aus Urämie und Malnutrition als Hauptursache der ungenügenden „Host defense“ und gestörten Granulozytenfunktion identifizieren. Diese Gruppe isolierte ein zirkulierendes Peptid (GIP) im Serum von urämischen Patienten, das eine Reihe von Granulozytendysfunktionen wie verminderte Glukoseaufnahme, Chemotaxis, oxidativen Metabolismus und Phagozytose sowie intrazelluläre Abtötung verursacht. Etwas später fanden die gleichen Autoren heraus, dass die identifizierten urä-

mieassoziierten Peptide GIP I (Granulocyte inhibitory protein) und GIP II große Homologie zu Immunglobulin-Leichtketten und β 2-Mikroglobulin aufweisen. Ein weiteres aus Ultrafiltrat von Dialysepatienten isoliertes Protein DIP (Degranulation inhibiting protein) zeigte eine Homologie mit Angiogenin. In den Augen der Autoren sind diese drei Proteine zumindest teilweise für die erhöhte Infektanfälligkeit von Patienten an der Nierenersatztherapie verantwortlich. Eine gute Übersicht zu diesem Thema von Haag-Weber und Hörl ist in NDT 1996 zu finden.

Außerdem fanden die Autoren, dass eine Reihe spezifischer Immundefizienzen durch die Urämie verursacht wird. Beispiele sind die verminderte klonale Expansion und IL-2 Produktion von PBMCs und eine verminderte Immunglobulinproduktion von B-Lymphozyten sowie eine fehlende Impfreaktion. Eine gute Übersicht zu diesem weiten Thema ist in einer Übersichtsarbeit aus 1997 zusammengefasst.

Das bei Dialysepatienten abnormal erhöhte intrazelluläre Kalzium in Granulozyten ist offensichtlich eine weitere Ursache für das funktionelle Versagen dieser wichtigen Abwehrzellen. Hörl und Mitarbeiter konnten in einer Reihe von hochrangigen Publikationen zeigen, dass die Normalisierung dieser Pathologie, z.B. mit Medikamenten aus der Klasse der Kalziumantagonisten wie Verapamil, zu einer zumindest teilweisen Restitution der Granulozytenfunktion führt. Da die Erhöhung des intrazellulären Kalziums durch den sekundären Hyperparathyroidismus von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz verursacht wird, war die Evaluation von Calcimimetika in dieser Indikation naheliegend. Bei Patienten nach Nierentransplantation konnten Hörl und Mitarbeiter zeigen, dass durch Cinacalcet das intrazelluläre Kalzium in PMNs sinkt und die Funktion der Granulozyten verbessert wird. In Analogie zu diesen Ergebnissen haben Hörl und Mitarbeiter schon früher entdeckt, dass eine Parathyroidektomie zu einer Verminderung, nicht aber Normalisierung des intrazellulären Kalziums von PMNs bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz führt. Die Autoren schlossen daher korrekterweise, dass andere Urämietoxine für die gestörte Regulation des intrazellulären Kalziums und die ungenügende Granulozytenfunktion verantwortlich sein

müssen. Das pathophysiologische Netzwerk der urämieinduzierten Immundefizienz wurde von Cohen und Hörl kontinuierlich erweitert und in einer rezenten Übersichtsarbeit ausführlich zusammengefasst.

Optimale Behandlung der Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen und renaler Anämie durch Eisen und Erythropoietin stimulierenden Agentien (ESAs)

Die renale Anämie der Patienten mit Nierenerkrankungen und deren optimale Behandlung stellt bis heute eine Herausforderung für die behandelnden Ärzte dar. Mit der Einführung der Erythropoietin stimulierenden Medikamente/Agentien (ESAs) schien das Problem zunächst gelöst; erst im Laufe der Jahre zeigte sich, dass eine Normalisierung der Hämoglobinwerte mit hohen ESADosen nicht vorteilhaft war. Hörl hat sich schon sehr früh diesem großen und wichtigen Thema angenommen und bahnbrechende Studien dazu geleitet. Als Mitglied der „European Renal Best Practice Guideline Group“ (ERBPG) und der „Kidney Disease: Improving Global Outcomes Guidelines“ hat er sich speziell diesem Thema gewidmet und bis kurz vor seinem Ableben Richtlinien zum sicheren und effizienten Management der renalen Anämie verfasst. Das Gleiche gilt in Bezug auf die notwendige Eisensubstitution. Auch hier sind bis heute die optimale Dosis, das bevorzugte Präparat und die angestrebten Eisenparameter wie Ferritin, Transferrin und Transferrinsättigung unklar. Hörl hat daher auch schon frühzeitig nach anderen Biomarkern für korrekte Eisensubstitution geforscht und zusammen mit Wiener Kollegen die Anzahl der hypochromen Erythrozyten als weiteren wichtigen Parameter etabliert. Die hypochromen Erythrozyten wurden gemeinsam mit anderen Parametern in Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und bei Patienten nach Nierentransplantation untersucht. In Zusammenschau der vorliegenden Evidenz kamen die Autoren zu dem Schluss, dass der Anstieg des Hämoglobins nach intravenöser Eisengabe der wahrscheinlich sensitivste Parameter für eine Eisendefizienz ist.

Walter Hörl hat sich auch eingehend mit der optimalen Verabreichungsform von Ei-

sen und des optimalen Eisen-Komplexbinders sowie mit möglichen Nebenwirkungen wie Infektionen und Neoplasien beschäftigt. Nachdem initial etwas Vorsicht geboten war – Hörl und Mitarbeiter hatten bei Hochdosis-Eisentherapie eine reduzierte „Killing function“ der Granulozytenfunktion entdeckt –, zeigten subsequente Studien dieser Arbeitsgruppe, dass Bolusgaben von höheren Dosen, wie z.B. 300 mg Eisensuccrose sicher sind.

Es hat sich bisher kein Eisenkomplexbinder als ideal herausgestellt. Eisendextran und wahrscheinlich Eisensaccharat sollte aber wegen der höheren Unverträglichkeitsraten, wie sie auch bei Peritonealdialysepatienten beobachtet wurden, laut Hörl nicht mehr verwendet werden.

Zusammenfassend hat Walter Hörl sehr wesentliche Erkenntnisse zu dem wichtigen Thema Eisendefizienz und Eisensubstitution bei Patienten mit renaler Anämie durch seine wissenschaftlichen Arbeiten beigetragen. Dies ist schon durch die rein quantitative Auswertung der Publikationen zu diesem Thema ersichtlich. Seit 1990 hat Hörl 92 Original- und Übersichtsarbeiten zu diesem Thema verfasst.

Klinische Epidemiologie des sekundären Hyperparathyroidismus

Neben den wissenschaftlichen Aktivitäten zur urämieassoziierten Immundefizienz und Malnutrition und der renalen Anämie hat Walter Hörl auch das Gebiet des sekundären Hyperparathyroidismus bearbeitet, womit sich der Kreis zu den unter Pathophysiologie der Urämie dargestellten Arbeiten schließt. Die fortgeschrittene chronische Niereninsuffizienz ist durch eine erhöhte intrazelluläre Kalziumkonzentration und verminderte Glukoseaufnahme in Granulozyten von Patienten mit sekundärem Hyperparathyroidismus gekennzeichnet. Schon sehr bald nach Walter Hörls Start in Wien hat er seinen hohen wissenschaftlichen Output fortgesetzt und herausgefunden, dass eine Normalisierung des intrazellulären Kalziums durch mehrere Interventionen wie z.B. aktivem Vitamin D3 oder Kalziumkanalblocker möglich ist, dies aber nicht zu einer Veränderung der Serumkonzentration von PTH führt. Die Regulation von Phosphat und Kalzium durch die

Niere-Knochen-Nebenschilddrüsen-Achse wurde von Hörl eingehend untersucht. Die Konsequenzen dieser diabolischen Dysregulation bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sind extraosäure, vor allem vaskuläre Verkalkungen, die besonders das Risiko des plötzlichen Herztodes um mehr als eine Zehnerpotenz im Vergleich zu altersgleichen nierengesunden Menschen erhöhen. Diesem Problem haben sich verständlicherweise auch andere führende Nephrologen in Europa angenommen und gemeinsam versucht, Lösungsansätze zu erarbeiten. Ein gutes Beispiel einer synergistischen und lange dauernden wissenschaftlichen internationalen Beziehung ist die Arbeit „Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency with emphasis on the control of hyperphosphataemia“, mit den Koautoren Francesco Locatelli aus Lecco, Jorge B. Cannata Andía aus Oviedo, Tilman B. Drüeke aus Paris, Denis Fouque aus Lyon, Olof Heimbürger aus Stockholm und seinem langjährigen Freund und Weggefährten Eberhard Ritz aus Heidelberg. Das Ziel dieser Arbeit war einen Konsens zwischen den Experten zu erreichen, was die Pathogenese, die klinische Abklärung und das optimale Management dieser Patienten betrifft.

Diese Vorstellungen der Expertengruppe wurden durch die experimentellen und vor allem klinischen Daten der ab Ende der 1990er Jahre verfügbaren Kalzिमimetika eher ergänzt als revidiert. Walter Hörl hat hierzu auch sehr früh einen guten Übersichtsartikel im *Am J Kid Dis* geschrieben. Dieser und andere Übersichtsarbeiten wurden kontinuierlich erweitert und durch die neuesten Erkenntnisse aufgewertet, wie zum Beispiel Erkenntnisse zu FGF23, einem wesentlichen Regulator des Kalzium- und Phosphathaushaltes. Auch der sinnvolle Einsatz und Vorbehalte von Calcimimetika nach Nierentransplantation wurde von Walter Hörls Gruppe erforscht und publiziert. Bei allem Eifer, neue Therapieoptionen zu erforschen und zu publizieren, war Walter Hörl immer auch entsprechend kritisch und ausschließlich den wissenschaftlichen Daten verpflichtet. Er hatte stets eine Äquidistanz zur Pharmaindustrie an den Tag gelegt und war nur seiner Überzeugung verpflichtet. Mit dieser nicht immer selbstverständlichen Cha-

raktereigenschaft war er ein Vorbild für alle Mitarbeiter der Klinik und des Forschungsbereiches.

Selbst die etwas eingehendere Aufarbeitung von drei ausgewählten Themen des wissenschaftlichen Nachlasses von Walter Hörl in den vorigen Absätzen kann nur einen Bruchteil dessen darstellen, was er im Laufe seiner 23 Jahre in Wien geschaffen hat.

Neben den genannten Schwerpunkten hat Walter Hörl noch ein beträchtliches Oeuvre von über 400 Publikationen zu verschiedenen Themen der Nephrologie erarbeitet. In Summe hat Walter Hörl einen beträchtlichen Schatz an wissenschaftlichen Arbeiten auf allen Gebieten der Nephrologie hinterlassen, dessen Wert sich erst Recht auch nach seinem tragischen Ableben für die nephrologische Gemeinschaft erschließt. Viele dieser Publikationen haben heute mehr denn je Gültigkeit, führen zu vertiefter Einsicht in das Syndrom der Urämie und erlauben rationale Therapieansätze. Sie führen letztendlich zu einer Verbesserung der Behandlung der uns anvertrauten Patienten mit Nierenerkrankungen.

Da Walter Hörl in der wissenschaftlichen Gemeinde wegen seines Scharfsinnes aber auch seiner positiven Persönlichkeit sehr geschätzt und beliebt war und daher eine Vielzahl von internationalen Kooperationen gepflegt hat, möchten wir uns hier bei all jenen Kolleginnen und Kollegen entschuldigen, die aus Platzgründen nicht namentlich genannt werden konnten.

Tätigkeiten im Editorial Board von Zeitschriften

Walter Hörl war im Editorial Board vieler nationaler und internationaler Fachzeitschriften aktiv. In der Zeit von 2002 bis 2009 war er Editor-in-Chief des European Journal of Clinical Investigation. Besonders verdienstvoll war von Walter Hörl die Einführung der „Nephro News“ – einem Forum für Nephrologie und Hypertensiologie. Die Zeitschrift erfreut sich aufgrund ihrer Aktualität im deutschsprachigen Raum größter Beliebtheit.

Standespolitische und Kongress-Aktivitäten

Walter Hörl war Präsident verschiedener nationaler und internationaler Fachgesellschaften. Er hat in Wien zahlreiche Kongresse ausgerichtet. Besonders hinzuweisen ist auf den Ninth International Congress on Nutrition and Metabolism 1998, auf den 31. Kongress der Gesellschaft für Nephrologie und auf die EDTA-Kongresspräsidentschaft im Jahr 2001.

Wirken als akademischer Lehrer

Neben der wissenschaftlichen Arbeit war Walter Hörl die Aus- und Weiterbildung von Studenten und Ärzten ein wesentliches Anliegen. Dafür hatte er besonders viel seiner kostbaren Zeit reserviert. Walter Hörl hat es sich nie nehmen lassen, in der Hauptvorlesung Innere Medizin den gesamten Nierenblock selbst zu unterrichten und ist stets nach der Vorlesung noch für alle Anliegen und Fragen der Studenten zur Verfügung gestanden. Mit einer Engelsgeduld hat er selbst den unbegabtesten Studenten die pathophysiologischen Zusammenhänge von Nierenerkrankungen und Therapieoptionen mehrmals erklärt.

Tätigkeit als engagierter Arzt

Walter Hörl war nicht nur ein herausragender Wissenschaftler und Lehrer, sondern vor allem ein Humanist. Er war ein fürsorglicher, empathischer Arzt, der stets für seine Patienten verfügbar war, denen er immer mit Geduld und Fürsorge zugehört hat. Als Leiter einer der größten nephrologischen Abteilungen war Walter Hörl ein toleranter Chef ohne hierarchischen Anspruch und stets der Sache verpflichtet. Diese horizontale Führungs- und Abteilungsstrukturen haben es ermöglicht, dass sich eine Vielzahl von jungen Nachwuchshoffnungen aus seiner Abteilung so blendend entwickeln konnte, um später Chefarztstellen und Ordinariate besetzen zu können. Exemplarisch sei hier die Besetzung aller drei österreichischen Ordinariate für

Nephrologie durch ehemalige Mitarbeiter von Walter Hörl erwähnt.

Als Mensch war Walter Hörl ein Vorbild in Toleranz und Hilfsbereitschaft mit beeindruckendem Berufsethos. Er hatte in seinen Entscheidungen Handschlagqualität und war als aufrechter Kämpfer gegen die überwuchernde Bürokratie stets in bewundernswertem Einsatz. Trotz seiner vielen Erfolge hatte Walter Hörl wenige Neider und Feinde, was schon fast alles über diesen einzigartigen Menschen sagt; zwar hart und kompromisslos in der Sache, aber stets mit der nötigen Wertschätzung und dem ihm eigenen Charme.

Trotz seines gedrängten Terminkalenders blieben die täglichen klinischen Besprechungen der ambulanten, tagesstationären und stationären Patienten ein fixer Bestandteil seines Tagesablaufes. Selbst an den Wochenenden visitierte der Chef seine Patienten, was bei den diensthabenden Assistenzärzten nicht immer nur Freude sondern manchmal auch eine gewisse Belastung hervorrief.

Auszeichnungen und Ehrungen

Seine wissenschaftlichen Leistungen haben sich in zahlreichen Ehrungen und Auszeichnungen niedergeschlagen. Er wurde geehrt mit dem Nils-Alwall-Preis, dem Addis Award, der International Distinguished Research Medal (National Kidney Foundation, USA), der Albert Struyvenberg Medal (European Society of Clinical Investigation) und der Volhard-Medaille der Gesellschaft für Nephrologie. Seit 1998 war Walter Hörl Member of the Royal College of Physicians in London (FRCP).



Prof. Dr. Rainer Oberbauer
Medizinische Universität Wien
Universitätsklinik für
Innere Medizin III
Klinische Abteilung für
Nephrologie und Dialyse
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
Österreich
rainer.oberbauer@meduniwien.ac.at