

Die Möglichkeiten der Nierensteinauflösung; klinische und experimentelle Probleme

[Bericht über das Symposium unter dem Vorsitz von Prof. Dr. Dr. W. KOLL am 27. Januar 1962 im Max-Planck-Institut für Kulturpflanzenzüchtung Hamburg-Volksdorf (Direktor: Prof. Dr. rer. nat. R. v. SENGBUSCH)]

Inhaltsübersicht

1. Teilnehmerverzeichnis
2. Chemische Grundlagen der Nierensteinauflösung
I. SÜCKER, Hamburg
3. Therapeutische Verwendung von Chelatbildnern bei Vergiftungen mit stabilen oder radioaktiven Metallionen
A. CATSCH, Karlsruhe
4. Diskussion
5. Klinische Erfahrungen mit der Nierensteinauflösung
A. TIMMERMANN, Hamburg
6. Zur Problematik der Nierenbeckendauerspülung
H. M. LANDECKER, Hamburg
7. Diskussion
8. Zusammenfassung
A. TIMMERMANN, Hamburg
9. Schlußwort
W. KOLL, Göttingen

Am 27. Januar 1962 fand im Max-Planck-Institut für Kulturpflanzenzüchtung in Hamburg-Volksdorf unter dem Vorsitz von Professor Dr. Dr. KOLL eine Arbeitstagung über die experimentelle und klinische Problematik der Steinauflösung statt. Die Zusammensetzung der Teilnehmer aus Klinikern und Theoretikern ermöglichte eine breite und sehr eingehende Diskussion, die hier nur gekürzt wiedergegeben werden kann. Bei der Krankendemonstration wurden stationäre Fälle mit laufender Spülung und 25 Patienten mit abgeschlossener erfolgreicher Behandlung vorgestellt. Die anwesenden Kliniker hatten dabei Gelegenheit, in persönlicher Unterhaltung mit den einzelnen Patienten und an Hand der Krankengeschichten, Kurven und Röntgenbilder sich eingehend über die technische Grundlage und die praktische Anwendung der Spülmethode zu informieren.

1. Teilnehmerverzeichnis

Prof. Dr. C. E. ALKEN, II. Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Urologie u. Direktor der Urol. Universitätsklinik, Homburg-Saar. / Prof. Dr. H. BOEMINGHAUS, Direktor der Klinik Golzheim, Düsseldorf. / Prof. Dr. W. BROSIG, Leiter der Urol. Klinik der Freien Universität Berlin, im Städt. Krankenhaus Westend, Berlin-Charlottenburg 9, Spandauer Damm 130. / Prof. Dr. A. CATSCH, Kernforschungszentrum, Institut für Strahlenbiologie, Karlsruhe, Postfach. / Priv.-Doz. Dr. H. J. DULCE, Physiologisch-Chemisches Institut der Freien Universität Berlin, Berlin-Dahlem, Lentzallee 75. / Dr. O. FENNER, Bakt. Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Rissen, Hamburg-Rissen. / Dr. G. KALLISTRATOS, Max-Planck-Institut für Kulturpflanzenzüchtung, Hamburg-Volksdorf, Waldredder 4. / Prov.-Doz. Dr. KLOSTERHALFEN, Leiter der Urol. Abteilung der Chirurg. Klinik des Universitäts-Krankenhauses Eppendorf, Hamburg 20, Martinistraße 52. / Prof. Dr. Dr. W. KOLL, Medizinische Forschungsanstalt der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V., Pharmakologische

Abteilung, Göttingen, Bunsenstraße 10. / Doz. Dr. H. KRÜGER-MARTIUS, Chefarzt der Chirurg. Abteilung des Israelitischen Krankenhauses, Hamburg 20, Orchideenstieg 14. / Senator H. LANDAHL, Hamburg 20, Woldsenweg 7. / Dr. H. M. LANDECKER, Ärztlicher Leiter und Chefarzt der Medizinischen Abteilung des Israelitischen Krankenhauses, Hamburg 20, Orchideenstieg 14. / Dr.-Ing. IDA NODDACK, Staatliches Forschungsinstitut für Geochemie, Bamberg, Concordiastraße 28. / Priv.-Doz. Dr. SARTORIUS, Medizinische Poliklinik, Freiburg. / Priv.-Doz. Dr. E. SCHMIEDT, Leiter der Urol. Abteilung der Chirurg. Universitäts-Klinik, München, Nußbaumstraße 20. / Dr. W. SELBERG, Chefarzt und Prosektor im Allgemeinen Krankenhaus Barmbek, Hamburg 33, Rübekamp 148. / Prof. Dr. R. v. SENGBUSCH, Direktor des Max-Planck-Institutes für Kulturpflanzenzüchtung, Hamburg-Volksdorf, Waldredder 4. / Prof. Dr. W. STAEBLER, Leiter der Urol. Abteilung der Chirurg. Universitäts-Klinik, Tübingen. / Dr. rer. nat. I. SÜCKER, Dipl.-Chem., Max-Planck-Institut für Kulturpflanzenzüchtung, Hamburg-Volksdorf, Waldredder 4. / Dr. A. TIMMERMANN, Max-Planck-Institut für Kulturpflanzenzüchtung, Hamburg-Volksdorf, Waldredder 4. / Prof. Dr. H. WILLE-BAUMKAUFF, Braunschweig, Moltkestraße 1. / Prof. Dr. Dr. W. WIRTH, Vorstand des Pharmakologischen Laboratoriums der Farbenfabriken Bayer Aktiengesellschaft Wuppertal-Elberfeld, Friedrich Ebert-Straße 217.

2. I. SÜCKER: Chemische Grundlagen der Nierensteinauflösung

Mit 13 Textabbildungen

I. Chemische Zusammensetzung des Objektes

a) Röntgenschattendichte

Voraussetzung für die chemische Auflösung eines Harnkonkrementes ist eine möglichst genaue Kenntnis der physikalischen und chemischen Eigenschaften des Objektes. Da eine exakte chemische Analyse eines Nierensteins in vivo nicht möglich ist, bleibt als einziger Weg die Interpretation von Röntgenaufnahmen. Die Absorption von Röntgenstrahlen ist abhängig von der Wellenlänge der Strahlung, der Schichtdicke des Objektes, dem spezifischen Gewicht und dem Molekulargewicht des Stoffes bzw. dem Atomgewicht des Metallions eines Salzes. Radiographien von Harnkonkrementen zeigen daher deutliche Unterschiede in der Schattendichte. Man kann die häufigsten Nierensteinarten in zwei große Gruppen einteilen und mit einer gewissen Sicherheit röntgenologisch unterscheiden:

1. Eine relativ hohe Schattendichte (bzw. großer Massenabsorptionskoeffizient) ist ein Hinweis auf Calciumsalze (Calciumoxalat, sekundäres und tertiäres Phosphat).

2. Eine sehr geringe Schattendichte zeigen Harnsäure und ihre Salze. Sie sind nur indirekt durch Kontrastmittel sichtbar zu machen.

Die Deutung eines klinischen Röntgenbildes (Leeraufnahme) wird erschwert durch den Einfluß der durchstrahlten Gewebeschichten auf die gesamte Röntgenstrahlenabsorption.

Es wäre also zweckmäßig, ein Auflösungsmittel zu entwickeln, das grundsätzlich auf alle „röntgenaktiven“ Substanzen anwendbar ist. Eine solche chemische Verbindung ist beispielsweise die Äthylendiamintetraessigsäure, die mit Calcium- und Magnesiumionen Komplexe zu bilden vermag.

b) Infrarotspektroskopie

Für die Analyse operativ gewonnener oder spontan abgegebener Harnkonkremente wurde die Infrarotspektroskopie verwendet. Eine geringe Menge der festen Substanz (ca. 1 mg) wird in Form einer Kaliumbromid-Tablette mit einem Infrarotspektralphotometer untersucht. Ein automatisch registrierendes Gerät liefert nach ca. 30 min ein Spektrum, das die Absorptionsbanden des Wellenbereiches zwischen 1 und 16μ zeigt. Das IR-Spektrum beruht auf der Anregung von Molekülschwingungen durch langwelliges Licht und gestattet einen eindeutigen Nachweis von Atombindungen innerhalb eines Moleküls. Für die Anwendung auf die Nierensteinanalyse bedeutet dies, daß nur die Anionen der salzartigen Harnkonkremente bestimmt werden können: Oxalat, Phosphat, Urat.

Die Kationen (Calcium, Magnesium) müssen entweder chemisch oder durch ihr Spektrum im sichtbaren bzw. im ultravioletten Bereich ermittelt werden. Neuerdings werden die Kationen Calcium und Magne-

sium von uns papierchromatographisch nachgewiesen. Der geringe Materialbedarf gestattet eine partielle Analyse der verschiedenen Schichten von Harnsteinen. Das Infrarotspektrum eines Gemisches setzt sich additiv aus den Spektren der Komponenten zusammen. Durch einmalige Messung eines „Mischsteines“ kann eine vollständige Auskunft über alle Bestandteile (oberhalb der Nachweisgrenze) gewonnen werden. Eine einfache mathematische Auswertung

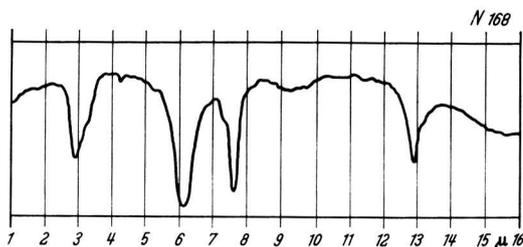


Abb. 1. Bild und Spektrum eines Calcium-Oxalat-Nierensteins $\text{Ca}(\text{COO})_2$. Charakteristische Absorptionsbanden bei $7,5$ und $12,8\mu$

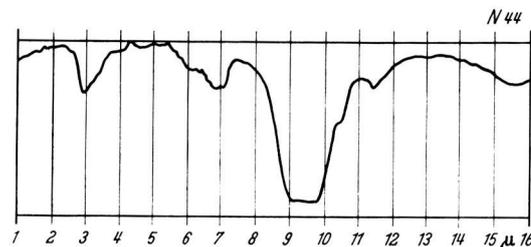
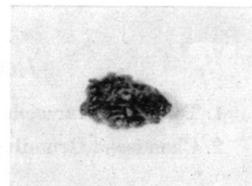


Abb. 2. Bild und Spektrum eines Nierensteins aus tertiärem Calcium-Phosphat $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Charakteristische Absorptionsbanden zwischen 9 und 10μ

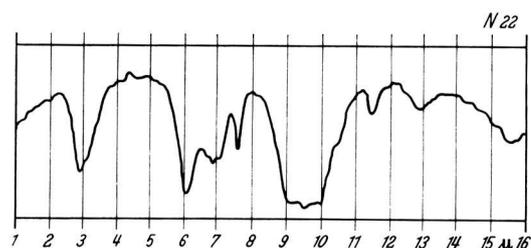
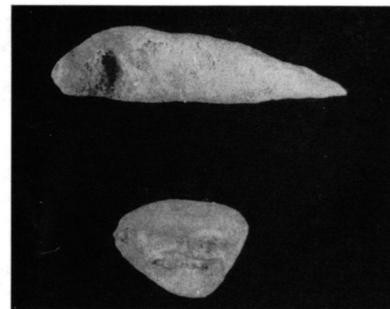


Abb. 3. Bild und Spektrum eines „Mischsteins“ aus Calcium-Oxalat und tertiärem Calcium-Phosphat. Charakteristische Absorptionsbanden siehe Abb. 1 und 2; bei 7μ liegt eine Carbonatbande

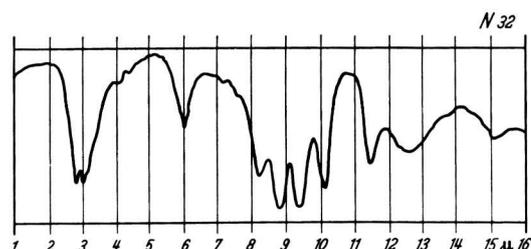
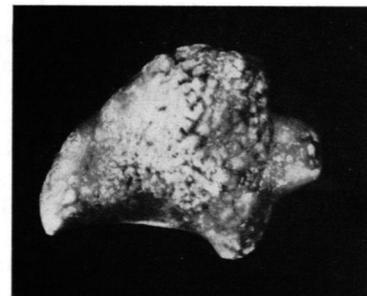


Abb. 4. Bild und Spektrum eines Nierensteins aus sekundärem Calcium-Phosphat CaHPO_4 . Vier charakteristische Absorptionsbanden zwischen $8,2$ und $10,2\mu$



des Spektrums (Planimetrie) gestattet eine halbquantitative Bestimmung der Komponenten. (Sieben typische Infrarotspektren von Nierensteinen: Abb. 1—7.)

c) Statistik

PRIEN u. Mitarb.⁶ veröffentlichten das Ergebnis einer statistischen Arbeit über die Häufigkeitsverteilung der Harnsteinarten: ca. 90% aller Steine bestehen aus Calcium- und Magnesiumsalzen der Oxalsäure und der Phosphorsäure (Abb. 8). Unsere eigenen bisherigen Untersuchungen (182 Steine) ergaben einen Wert von ca. 83% an Calcium- und Magnesiumsalzen.

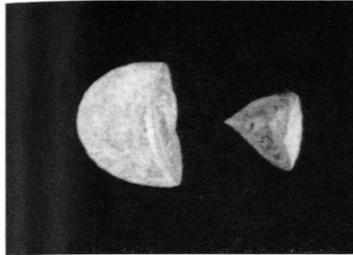


Abb.5. Bild und Spektrum eines Nierensteins aus Harnsäure. Zahlreiche Absorptionsbanden zwischen 7 und 14,3 μ

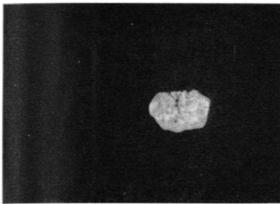
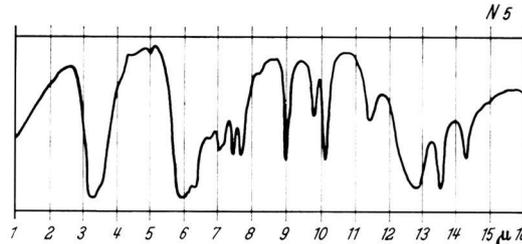


Abb.6. Bild und Spektrum eines Nierensteins aus Ammoniumurat (Ammoniumsalz der Harnsäure). Absorptionsbanden ähnlich Abb.5. Unterschiede besonders bei 7 μ und zwischen 12,5 und 14,3 μ

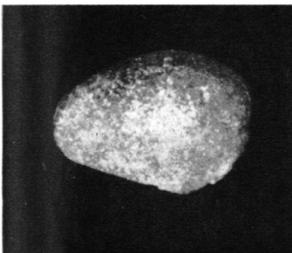
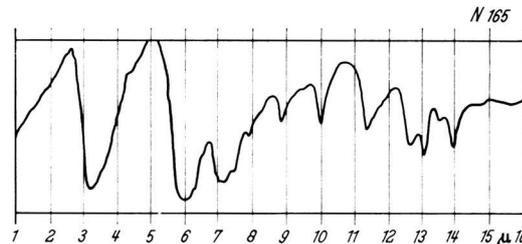
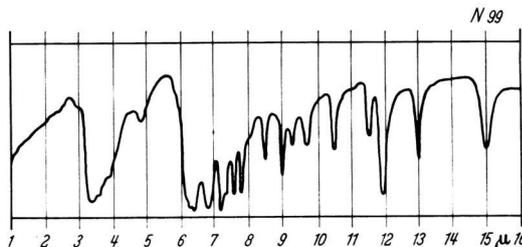


Abb.7. Bild und Spektrum eines Nierensteins aus Cystin. Zahlreiche charakteristische Absorptionsbanden zwischen 6 und 15 μ



II. Reaktionsmechanismus der Calciumkomplexbildung

a) Historischer Überblick

Um ein möglichst vielseitig anwendbares Lösungsmittel zu finden, ist es zweckmäßig, Substanzen zu ver-

Substanz	in Prozent
Ca-Oxalat	32,7
Ca-Oxalat + Ca-Apatit	34,3
Magnesium-ammonium-phosphat (Tripelphosphat)	19,0
Ca-Apatit	3,4
Harnsäure	5,8
Cystin	2,9
sonstige Steine	1,9
	100,0

$\left. \begin{array}{l} \text{Ca}^{++}, \text{Mg}^{++} \\ \approx 90\% \end{array} \right\}$

Abb.8. Häufigkeitsverteilung der chemischen Bestandteile in Harnsteinen nach PRIEN (1949). Etwa 90% aller Steine bestehen aus Verbindungen des Calciums und Magnesiums

wenden, die sowohl Calcium als auch Magnesium in Form eines löslichen Komplexes binden. Ich möchte mich bewußt auf die Besprechung der Arbeit mit dem

Komplexbildner Äthylendiamintetraessigsäure (ADTE) beschränken.

Es sei nebenbei erwähnt, daß von verschiedenen Autoren seit vielen Jahren mit mehr oder minder gutem Erfolg Versuche zur Auflösung von Ca-Phosphatsteinen mittels Säuren unternommen worden sind; Ca-Oxalatsteine haben dem Angriff durch Säure bisher hartnäckig widerstanden.

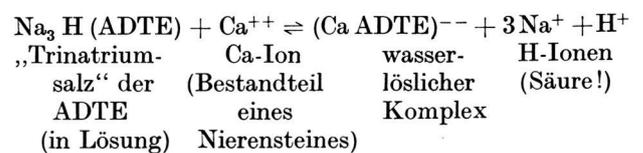
Die Äthylendiamintetraessigsäure ist in ihren chemischen Eigenschaften und bezüglich ihres Komplexbildungsvermögens ausführlich von SCHWARZENBACH u. Mitarb.⁷ untersucht worden. Eine Zusammenfassung darüber, speziell die Anwendung der ADTE im chemischen Laboratorium, ist in der Monographie von SCHWARZENBACH⁷ „Die komplexometrische Titration“ zu finden. Es ist evident, daß ADTE zur Beseitigung der Wasserhärte verwendet wird; denn hier handelt es sich, ebenso wie bei dem Nierensteinproblem, um Calcium- und Magnesium-Ionen. 1951 und 1952 haben die amerikanischen Autoren GEHRES u. RAYMOND⁴, ABESHOUSE u. WEINBERG¹ und SUBY⁸ Versuche zur Harnsteinauflösung mit der ADTE durchgeführt, sind aber zu keinem brauchbaren klinischen Ergebnis gekommen. ELLIOT, ADAMSON u. LEWIS³ zitierten 1959 diese Arbeiten, die offensichtlich nicht weitergeführt sind. Auch sie berichteten über negative klinische Resultate mit der ADTE. Die ersten Arbeiten über Nierensteinauflösung durch Chelatkomplexbildner im Max-Planck-Institut, Hamburg, wurden 1960 publiziert: BROZINSKI, v. SENGBUSCH u. TIMMERMANN², NIEDIECK, v. SENGBUSCH u. TIMMERMANN⁶.

b) Diskussion der Reaktionsgleichung

Unsere Lösungsmittel für Nierensteine (insbesondere die Substanz P 40) sind auf Grund der Kenntnis

und Berücksichtigung des Reaktionsmechanismus zwischen Äthylendiamintetraessigsäure und Calcium- bzw. Magnesium-Ionen entwickelt und sowohl in vitro als auch in vivo mit Erfolg angewendet worden.

Die vierbasige Äthylendiamintetraessigsäure kann in vier Stufen dissoziieren, deren Existenz p_H -abhängig ist. Im alkalischen Milieu (p_H -Bereich 7–9) reagiert die ADTE als $(H ADTE)^-$ -Anion (als Anion des „Trinatriumsalzes“ $Na_3 H ADTE$) mit Calcium-Ionen (als Bestandteil des Nierensteins) nach folgender Reaktionsgleichung:



Es handelt sich hier um eine Gleichgewichtsreaktion. Die Ausgangsstoffe auf der linken Seite sind die Calcium- oder auch Magnesiumionen des Nierensteins und das Trinatriumsalz der ADTE. Auf der rechten

Seite der Gleichung steht der wasserlösliche Calcium-Chelatkomplex, dessen Bildungstendenz verhältnismäßig groß ist (Abb. 9).

c) Stabilitätskonstanten von Komplexen

Die Beständigkeit eines Komplexes wird durch seine Stabilitätskonstante angegeben. Der Calciumkomplex besitzt den Wert $\log K = 10,6$ und der Magnesiumkomplex $\log K = 8,7$. Betrachtet man das Calcium auf der linken Seite der Gleichung als Bestandteil eines Calciumoxalat-Komplexes mit $\log K = 3,0$,

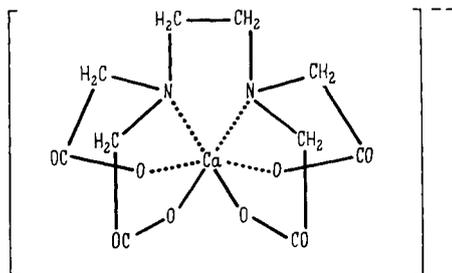


Abb. 9. Wasserlöslicher Chelatkomplex der Äthylendiamintetraessigsäure mit Calcium

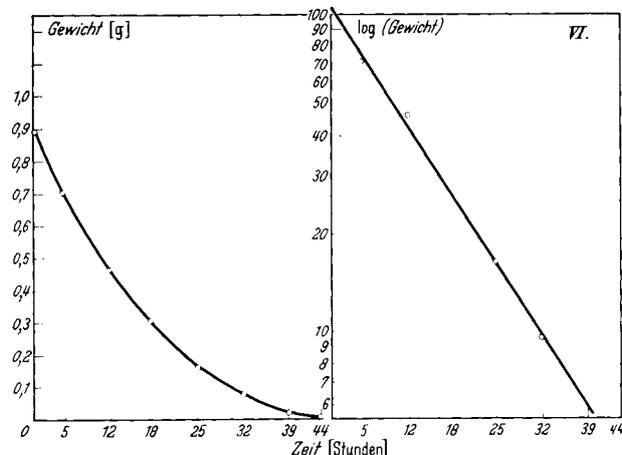


Abb. 10. Auflösung einer Calcium-Oxalat-Tablette mit dem Lösungsmittel P40. Linkes Diagramm: Gewichtsabnahme in Abhängigkeit von der Reaktionszeit. Rechtes Diagramm: Gewichtsabnahme in Abhängigkeit von der Reaktionszeit in halblogarithmischer Darstellung

so ist zu erkennen, daß das Gleichgewicht auf der rechten Seite, nämlich bei dem Ca-ADTE-Komplex liegen muß.

d) Beeinflussung des Reaktionsgleichgewichts durch Pufferung

Eine Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten des Calcium-ADTE-Komplexes wird begünstigt durch die Entfernung der bei der Komplexbildung frei werdenden H^+ -Ionen. Dies erreicht man entweder durch Zugabe von Lauge oder besser durch Pufferung. Wir haben hierfür Triäthanolamin (SCHWARZENBACH⁷; BROZINSKI, v. SENGBUSCH u. TIMMERMANN²) verwendet, ein anderer Puffer befindet sich in der klinischen Erprobung. Da die Stabilität des Ca-ADTE-Komplexes sehr stark pH -abhängig ist, muß unbedingt ein alkalisches Milieu eingehalten werden ($pH > 7$).

e) Physikalisch-chemische Eigenschaften des Harnsteins

Die Auflösung eines calciumhaltigen Harnsteins ist weitgehend abhängig von den Eigenschaften des

Minerals. Es ist einleuchtend, daß sich ein älterer Stein schwerer auflöst wegen seiner „Alterung“, d.h. Veränderung des Kristallgefüges z.B. im Sinne einer Verkleinerung der reaktionsfähigen Oberfläche.

f) Einfluß des Urin-pH

Wesentlich störender als die bei der Komplexbildung entstehenden H^+ -Ionen ist die Ansäuerung des Lösungsmittels durch sauren Urin. Der mit dem Spülmittel in die Niere gebrachte Puffer muß also in den Nierenhöhlräumen sämtliche H^+ -Ionen neutralisieren und für die Alkalität des Milieus sorgen. Es müßte untersucht werden, inwieweit der Urin-pH-Wert durch Diät verändert werden könnte. Eine Alkalisierung des Harns würde die Wirksamkeit des Nierensteinlösungsmittels erhöhen.

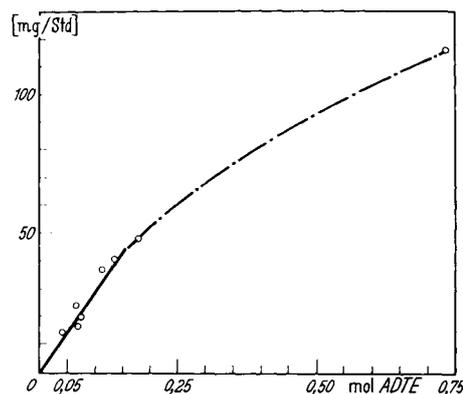


Abb. 11. Abhängigkeit der Auflösungsgeschwindigkeit von der Konzentration der ADTE. Die Auflösungsgeschwindigkeit (mg pro Std) nimmt bis zu einer Konzentration von 0,20 Mol ADTE angenähert linear zu

III. Kinetische Messungen (Laborversuche)

a) Auflösungsgeschwindigkeit (Definition)

In einer Tropfapparatur wurde die Gewichtsabnahme verschiedener chemisch definierter Tabletten und analysierter Nierensteine als Funktion der Tropfzeit gemessen. Es resultierten gekrümmte Kurven des mathematischen Typs $y = e^{-x}$, die bei logarithmischer Auftragung durch Geraden angenähert werden konnten. Wenn man unter Auflösungsgeschwindigkeit das Verhältnis von Gewichtsabnahme zu Zeitintervall definiert, so kann dieser Begriff nur für angenähert geradlinige Teile der Kurve angewendet werden. Allgemein läßt sich sagen, daß die „Auflösungsgeschwindigkeit“ mit kleiner werdendem Stein (Tablette) ebenfalls deutlich abnimmt (Abb. 10).

Beispiel: Die Gewichtsabnahme einer Calciumoxalattablette (während des Betropfens mit P 40) von 0,9 auf 0,7 g dauerte 5 Std. Die Auflösung der gleichen Menge (0,3–0,1 g) dagegen erforderte 14 Std (Abb. 10).

b) Auflösungsgeschwindigkeit als Funktion der Konzentration

Mit der gleichen Tropfapparatur wurde die Geschwindigkeit der Auflösung von Tabletten gleichen Gewichts und gleicher chemischer Zusammensetzung in Abhängigkeit von der Konzentration an ADTE gemessen. Es zeigte sich (bis zu einer Grenze bei ca. 0,20 mol) eine fast lineare Beziehung zwischen der Lösungsgeschwindigkeit und der Konzentration (Abb. 11). Praktisch würde das heißen, daß mit einer hochkonzentrierten Lösung ein Harnkonkrement innerhalb

kurzer Zeit aufgelöst werden könnte; hier sind allerdings in praxi deutliche, physiologisch bedingte Grenzen gezogen.

c) Auflösungsgeschwindigkeit als Funktion der Tropfgeschwindigkeit

Es konnte allgemein festgestellt werden, daß innerhalb der Tropfapparatur eine wesentlich größere Auflösungsgeschwindigkeit erreicht wird als in einer ruhenden Flüssigkeit. Gesteigerte Tropfgeschwindigkeiten beeinflussen den Lösungsvorgang nur wenig. Viel wirkungsvoller ist eine möglichst hohe Konzentration der tropfenden Lösung.

d) Auflösungsgeschwindigkeit als Funktion der chemischen Zusammensetzung

Die Auflösungszeiten natürlicher Nierensteine zeigen außerordentlich streuende Werte, die unter anderem auf den sehr unterschiedlichen mineralogischen Aufbau der Steine zurückzuführen sind. Während bei Calciumoxalatsteinen von 100–200 mg Gewicht mittlere Auflösungsgeschwindigkeiten von 2–5 mg/Std gemessen wurden, zeigten Nierensteine aus tert. Phosphat Werte zwischen den Grenzen 4 und 22 mg/Std. Es lassen sich also selbst bei Kenntnis der chemischen Zusammensetzung eines Steines keine Voraussagen machen über die gesamte Dauer des Auflösungsprozesses.

IV. Auswertung der klinischen Steinauflösungen

a) Mathematische Ermittlung eines „mittleren Volumens“ und der Oberfläche von Nierensteinen

Viele Nierensteine ergeben einen ellipsoähnlichen Schatten im Röntgenbild. Durch Ausmessung der großen und kleinen Halbachse und Anwendung der Integralrechnung kann man die Volumina der beiden möglichen Rotationsellipsoide errechnen. Das arithmetische Mittel aus den beiden Halbachsen ergibt einen „mittleren Radius“, mit Hilfe dessen das Volumen einer Kugel bzw. deren Oberfläche bestimmt werden kann. Da das wahre Volumen des Steines nicht bekannt ist, kann man mit Hilfe der drei Näherungsformeln dem wahren Wert möglichst nahe kommen.

b) Unterschiede der Wirksamkeit verschiedener Lösungsmittel (indirekte Nierensteinanalyse)

Die Abnahme des Volumens bzw. der Oberfläche eines in vivo chemolytisch behandelten Nierensteins wird aufgetragen gegen die Zeit und ergibt im allgemeinen eine mehr oder weniger stetig abfallende Kurve. Bei zwei Patienten konnte folgende auffällige Beobachtung gemacht werden (Abb. 12).

Die Anwendung des auf Calciumoxalat und Harnsäure wirksamen Lösungsmittels P 30 zeigte eine schwache Abnahme des Volumens und der Oberfläche der Nierensteine. Nach Einführung des Mittels P 40, das Calciumoxalat und Calciumphosphat löst, wurden beide Steine relativ schnell verkleinert. Man könnte daraus schließen, daß es sich in beiden Fällen um Konkreme mit einem wesentlichen Anteil an Phosphat handelte (indirekte Nierensteinanalyse).

c) Einfluß der Konzentration auf die Auflösungsgeschwindigkeit in vivo

Ein Patient erhielt im Laufe der Behandlung die beiden Lösungsmittel P 20 und P 30, die sich nur in der Konzentration an ADTE unterscheiden (Verhältnis 1:2). Während die Spülung mit P 20 nur einen unbedeutenden Effekt zeigte, begann mit der Einführung von P 30 eine rapide Verkleinerung des Nierensteins (Abb. 13). Die in vitro festgestellte Bedeutung der Konzentration für das Auflösungs-geschehen konnte somit bestätigt werden. Andererseits könnte man auch

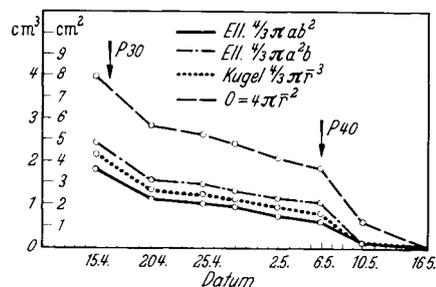


Abb. 12. Abnahme des Volumens und der Oberfläche eines Nierensteins bei der klinischen Behandlung eines Patienten mit P 30 und P 40.

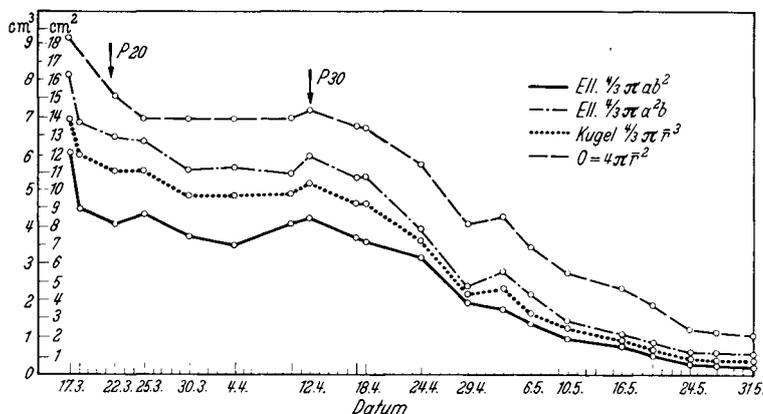


Abb. 13. Abnahme des Volumens und der Oberfläche eines Nierensteins bei der klinischen Behandlung eines Patienten mit P 20 und P 30. Die Konzentration an ADTE verhält sich bei P 20 und P 30 wie 1:2. Der deutliche Abfall der Kurve nach Behandlung mit P 30 bestätigt die in vitro festgestellte Erhöhung der Auflösungsgeschwindigkeit mit zunehmender Konzentration an ADTE

an eine Minimal-Konzentration denken, die für klinische Steinauflösungen unbedingt vorhanden sein muß. Ein Maximum kann es nicht geben; das Optimum wird bestimmt durch die chemische Wirksamkeit und die physiologische Verträglichkeit.

d) Bedeutung der klinischen Bedingungen

Die klinische Auflösung eines Nierensteins kann durch einen chemisch nicht erfaßbaren Faktor beeinflusst werden:

Wenn ein Nierenbeckenstein durch Chemolyse weitgehend verkleinert worden ist, besteht die Gefahr, daß er in einen Kelch abrutscht und von dem Spülmittel nur noch wenig beeinflusst wird. Außerdem wird an dieser Stelle die Lösung durch Harn verdünnt, gegebenenfalls angesäuert und in ihrer Wirksamkeit deutlich gemindert (Abb. 13, rechts unten).

V. Zusammenfassung

Jede chemolytische Behandlung eines Nierensteins ist behaftet mit dem großen Unsicherheitsfaktor der Unkenntnis der chemischen Zusammensetzung. Die

auf der Basis der Äthylendiamintetraessigsäure von uns angewendeten Lösungsmittel sind grundsätzlich in der Lage, calcium- und magnesiumhaltige Steine durch die Bildung eines wasserlöslichen Chelatkomplexes am Kation in Lösung zu bringen.

Über die Tropfgeschwindigkeit läßt sich von vornherein nichts Präzises aussagen. Ebenso ist die Wahl der am besten geeigneten Lösungsmittelkonzentration individuell verschieden. Für die Auflösungs geschwindigkeit eines Steines sind zahlreiche, meist schwer meßbare Faktoren von großer Bedeutung:

1. Chemische Zusammensetzung
2. Volumen
3. Oberfläche
4. Alter des Steines (Alterung des Minerals)
5. evtl. Schleimhüllen
6. schalenartiger Aufbau des Steines (z.B. Phosphatschale um einen Oxalatkern)
7. pH des Lösungsmittels
8. pH des Urins.

Trotz aller dieser Schwierigkeiten können wir aus unserer Praxis heraus sagen, daß unsere Nierenstein-Lösungsmittel, besonders das hauptsächlich angewendete Lösungsmittel P 40, auch in vivo gute Wirkung zeigen. Wir bemühen uns weiterhin darum, die Auflösungszeiten wesentlich zu verkürzen und für jede Steinart ein speziell wirksames Lösungsmittel bzw. ein auf möglichst viele Steinarten anwendbares Lösungsmittelgemisch zu entwickeln.

Literatur. ¹ ABESHUSE, B. S., and T. WEINBERG: J. Urol. (Baltimore) **65**, 316 (1951). — ² BROZINSKI, M., R. V. SENGBUSCH u. A. TIMMERMANN: Urol. int. (Basel) **10**, 307 (1960). — ³ ELLIOT, J. S., J. P. ADAMSON and L. LEWIS: J. Urol. (Baltimore) **81**, 65 (1959). — ⁴ GEHRES, R. F., and S. RAYMOND: J. Urol. (Baltimore) **65**, 474 (1951). — ⁵ NIEDIECK, B., R. V. SENGBUSCH u. A. TIMMERMANN: Urol. int. (Basel) **10**, 291 (1960). — ⁶ PRIEN, E. L., u. C. FRONDEL: J. Urol. (Baltimore) **61**, 821 (1949). — ⁷ SCHWARZENBACH, G.: Die komplexometrische Titration. Stuttgart: Enke 1960. — ⁸ SUBY, H. J.: J. Urol. (Baltimore) **68**, 96 (1952).

3. A. CATSCH: Therapeutische Verwendung von Chelatbildnern bei Vergiftung mit stabilen oder radioaktiven Metallionen

(Kurzreferat)

Komplexbildner, vornehmlich synthetische Polyaminopolycarbonsäuren, werden zum Zwecke der therapeutischen Entfernung toxischer oder radioaktiver Metallionen verwendet. An Hand von tierexperimentellen Befunden werden strukturelle Faktoren besprochen, welche die biologische Effektivität von Komplexbildnern generell bestimmen. Als wesentlich erwiesen sich hierbei neben der Konfiguration des Liganden Art und Zahl der Elektronendonorguppen sowie die Fähigkeit des Liganden, biologische Membranen zu permeieren. Über eventuelle toxische Nebenerscheinungen der therapeutischen Komplexbildner, die durch Entzug biologischer wichtiger Metallionen bedingt sein könnten, ist bisher noch nichts Eindeutiges bekannt.

4. Diskussion zum Vortrag Sücker

CATSCH: Es wäre interessant, andere Chelatbildner mit höheren Stabilitätskonstanten für Ca^{++} in die Untersuchungen einzubeziehen, z.B. 1,2-Diaminocyclohexantetraessigsäure.

In Frage kämen weiterhin Substanzen, die pro Mol Chelatbildner 2 Mol Ca^{++} binden können, z.B. Triäthylentetraminhexaessigsäure.

NODDACK: Ich habe in vitro Versuche mit der Diaminocyclohexantetraessigsäure gemacht. Es gibt Steine, die sich hierin merklich leichter lösen als in ADTE. Ich verwendete das Tetralithiumsalz.

STAEHLER: Zusammensetzung der Nierenbeckensteine (nach Untersuchung H. Haase, Köln-Merheim): Reine Calciumoxalatkonkremente als Nierenbeckensteine sind sehr selten. Meist sind es Mischkonkremente aus Calciumoxalat, Calciumphosphat und/oder Magnesiumammoniumphosphat, wobei der Calciumoxalatanteil zwischen 60–90% schwankt. Harnleitersteine aus Calciumoxalat weisen nur geringe Beimengungen anderer Mineralien auf. Größere Konkremente, die im Nierenbecken liegenbleiben, haben meist nur im Kern fast reines Calciumoxalat, die Mantelschichten enthalten überwiegend Calciumphosphat bzw. Magnesiumammoniumphosphat.

DULCE: Ihre Kurven zeigen, daß

a) die Nutzung des Lösungsmittels mit steigender ADTE-Konzentration relativ schlechter wird,

b) mit abnehmender Steingröße und gleichbleibender Strömungsgeschwindigkeit die Auflösungsgeschwindigkeit exponentiell abnimmt.

Das bedeutet: Limitierender Faktor bleibt die Diffusion an der Steinoberfläche. Demnach ist eine möglichst langsame Strömungsgeschwindigkeit wahrscheinlich auch optimal wirksam (1–2 ml pro Minute).

Aus der Diskussion der PCa -Werte in Calcium-ADTE-Lösung, über Calciumoxalat gemessen, in Abhängigkeit von den pH -Werten bei gleicher Anionenkonzentration ergibt sich, daß man die pH -Werte der Lösungen sicher auf 7,5 erniedrigen kann. Mit pH 7,5 würde man im Bereich physiologisch verträglicher Konzentrationen liegen und bei entsprechender Pufferkapazität des Lösungsmittels wahrscheinlich auch optimalen Lösungseffekt haben. Vielleicht finden sich noch Puffer mit besserer Kapazität (Aminosäurepuffer), ohne gleichzeitig biologisch unverträglich zu sein. Die H^+ -Ionenausscheidung im Harn kann man durch $NaHCO_3$ -Gaben oder alkaliüberschüssige Diät vorübergehend klein halten.

Kann man im Infrarotspektrum Apatit von tert. Calciumphosphat unterscheiden?

NODDACK: Ich habe in vivo festgestellt, daß man langsam spülen darf (Selbstversuch). In vitro habe ich gemessen, daß man bis zu 60 cm^3 pro Stunde zurückgehen darf, um noch gute Lösungsgeschwindigkeit zu haben. Ich empfehle in vivo 80–100 cm^3 pro Stunde.

Durch mehrere Versuchsreihen an künstlichen und an natürlichen Nierensteinen mit ADTE-Lösungen verschiedener pH -Werte konnte ich feststellen, daß eine Abnahme der Lösungsgeschwindigkeit erst bei pH -Werten unter 7,5 eintritt. Ich empfehle daher, der besseren Verträglichkeit wegen, von jetzt an ein pH von 7,8–8,0 statt wie bisher 8,4–8,5 zu verwenden. Eine Herabsetzung des pH -Wertes des Spülmittels durch den Harn ist im allgemeinen sehr gering oder nicht nachweisbar und kann gegebenenfalls durch Diät oder Verabreichung kleiner oraler Gaben von Na-bicarbonat ganz vermieden werden.

TIMMERMANN: 100–200 ml/Std haben sich als zweckmäßigste Strömungsgeschwindigkeit erwiesen (gleichzeitig Reinigungswirkung in der Niere).

KOLL: Die Einführung neuer Puffersubstanzen ist eine sekundäre Frage; die physiologische Verträglichkeit ist bei den augenblicklich angewendeten Lösungsmitteln durchaus befriedigend.

ALKEN: Herr SÜCKER hat angedeutet, daß kleine Kelchkonkremente schlecht bzw. langsam gelöst werden. Durch Filmen des Spülvorganges mit Kontrastmittel haben wir nachweisen können, daß der Rücklauf gut vor sich geht. Bei Lage des Spülkopfes im Nierenbecken sind die Kelchhälse weitgestellt, so daß die Lösung auch die Kelchkonkremente umfließen kann. Eine Verlangsamung des Spülvorganges erscheint mir nach unseren Untersuchungen zweckmäßig.

WIRTH: Hinweis auf Lysidin-ADTE, welches vor etwa 10 Jahren unter der Bezeichnung W 6056 klinisch geprüft wurde. Damals ohne Erfolg, könnte es bei dem modernen Spülvorgang nach v. SENGBUSCH u. TIMMERMANN heute wieder Bedeutung bekommen? W 6056 war örtlich und

allgemein relativ gut verträglich und in vitro wirksamer als Natrium-ADTE.

SÜCKER: Zu STAELLER: Überblick über infrarotspektroskopische Analysen von Harnkonkrementen (eigene Messungen):

Zusammensetzung	Anzahl	Prozent	
tertiäres Phosphat	42	23,1	
sekundäres Phosphat	4	2,2	
Oxalat	61	33,5	
Harnsäure	23	12,6	
Cystin	7	3,9	
Ammoniumurat	2	1,1	
Mischsteine	Oxalat + Phosphat	35	19,2
	Oxalat + Harnsäure	5	2,8
	Phosphat + Harnsäure	3	1,6
	182	100,0	

Zu DULCE: (Infrarotspektrum)

Eine Unterscheidung zwischen Apatit (speziell Carbonatapatit) und tert. Calciumphosphat im Infrarotspektrum ist schwierig; auch das Spektrum des Magnesiumammoniumphosphates („Tripelphosphat“) ist dem Apatitspektrum sehr ähnlich. Man erhält jeweils die charakteristischen Absorptionsbanden für tert. Phosphat (PO_4^{---}). Völlig eindeutig ist dagegen der Unterschied zwischen tert. und sek. Phosphat (HPO_4^-) im Spektrum zu erkennen.

Carbonatapatit und Magnesiumammoniumphosphat haben ein nahezu identisches Spektrum, da sowohl das Ammoniumkation als auch das Carbonatanion in dem Bereich um 7μ eine starke Absorption besitzen.

(pH-Wert des Spülmittels)

Bei langsamer Spülung wurde bei einem Patienten mit sehr saurem Urin eine Ansäuerung des Lösungsmittelrücklaufes durch den Urin bis zum pH-Wert 6,8 beobachtet. Damit war die Grenze der Beständigkeit des Calcium-ADTE-Komplexes erreicht. Unter diesen Bedingungen läßt sich also das AusgangspH des Lösungsmittels nicht beliebig weit zum Sauren verschieben, falls man nicht gleichzeitig die Pufferkapazität des Systems erhöht.

Gegenüber dem früher verwendeten Lösungsmittel P 8 (Dinatriumsalz der ADTE) wird bei der Lösung P 40 (Trinatriumsalz der ADTE) eine geringere Menge des Puffers Triäthanolamin angewendet. Es zeigte sich eine wesentlich bessere Verträglichkeit.

Im übrigen werden Lösungsstoffe mit anderen Puffern im Laboratorium und in der Klinik erprobt.

5. A. TIMMERMANN: Klinische Erfahrungen mit der Nierensteinauflösung

Mit 10 Textabbildungen

Die Versuche zur Nierensteinauflösung beim Menschen wurden im Jahre 1958 begonnen; sie sind das Ergebnis einer Arbeitsgemeinschaft von Biologen, Chemikern und Ärzten.

Die Laboratoriumsuntersuchungen wurden im Max-Planck-Institut für Kulturpflanzenzüchtung in Wulfsdorf durchgeführt, die klinischen Arbeiten im Diakonissenkrankenhaus Bethanien und im Israelitischen Krankenhaus in Hamburg.

Die Methode der Nierensteinchemolyse wurde bei insgesamt 70 Patienten entwickelt, geprüft und routinemäßig zur Anwendung gebracht.

Das Ergebnis dieser Untersuchungen besagt, daß für eine erfolgreiche Nierensteinauflösung bestimmte Behandlungsvorbedingungen erforderlich sind.

1. Die Anwendung von Lösungsmitteln, die für eine größere Anzahl chemisch verschiedenartiger Nierensteine wirksam sind und gleichzeitig eine gute klinische Verträglichkeit besitzen.

2. Die Anwendung von doppelläufigen Nierenspülkathetern aus Kunststoffmaterial.

3. Die generelle Verwendung von Antibiotica mit großer Wirkungsbreite als Bakteriostatica während der gesamten Behandlungszeit.

4. Die Anwendung von mechanischen Pumpaggregaten zur Erzeugung einer ungestörten Flüssigkeitszirkulation in den Nierenhohlräumen.

5. Die Anwendung eines Röntgenbildverstärkers zur Pyeloskopie.

6. Die Verwendung verschiedener technischer Änderungen des urologischen Instrumentariums zur Nierenbeckendauerspülung mittels großkalibriger Sonden.

Durch diese Voraussetzungen ist es möglich, Nierensteinauflösungen beim Menschen durchzuführen ohne entscheidende klinische Schwierigkeiten.

Eine zahlenmäßige Zusammenfassung der gesamten klinischen Behandlungen nach dem Stand vom 15. April 1962 zeigt folgende Tabelle.

Tabelle

Ergebnisse	
1. Totale Steinauflösung	34 Patienten
2. Steinverkleinerung	25 Patienten
3. Behandlung ohne röntgenologisch sichtbare Wirkung	0 Patienten
4. Behandlung abgebrochen infolge Unverträglichkeit des Lösungsmittels	0 Patienten
5. Behandlung abgebrochen infolge sozialer Indikation	2 Patienten
Abgeschlossene Behandlungsfälle	61 Patienten
In stationärer Behandlung	9 Patienten
Gesamtzahl der Behandlungsfälle	70 Patienten

Komplikationen

1. Todesfälle als Folge der Steinchemolyse	0 Patienten
2. Todesfälle aus anderer Ursache:	
a) Urämie bei Niereninsuffizienz	2 Patienten
b) Lungenembolie nach Unterschenkelvenenthrombose	1 Patient
3. Operative Nachbehandlung nach Chemolyse	2 Patienten
4. Klinische Komplikationen (Oberschenkelvenenthrombose)	1 Patient

Eine kritische Auswertung dieser Behandlungsergebnisse erfordert eine Unterteilung in zwei Gruppen:

1. Der erste Teil umfaßt die Patienten, bei denen während der Behandlung die klinische Technik und Methode der Steinchemolyse erarbeitet wurde und die Entwicklung der verschiedenen Lösungsmittel erfolgte. Es handelt sich um 31 Fälle, die bei der folgenden Betrachtung ausgenommen wurden, da die Lösungsmittel und klinischen Behandlungsformen unterschiedlich waren.

2. Die zweite Gruppe bildet solche Behandlungsfälle, bei denen die Spülmethode gleichbleibend war und die mit den Lösungsmitteln P 30 und P 40 ausschließlich behandelt wurden.

Auf diese Gruppe entfallen 30 Patienten, deren Behandlungen abgeschlossen sind. Außerdem befinden sich zur Zeit neun weitere Fälle in stationärer Behandlung. Diese insgesamt 39 Krankheitsfälle haben wir nach der röntgenologischen Form ihrer Steinbildung und nach ihren klinischen Begleitumständen etwa gleichmäßig geordnet:

I. Gruppe: Isolierte Nierenbeckensteine

(siehe Abb. 1—3)

II. Gruppe: Nierenkelchsteine (siehe Abb. 4)

III. Gruppe: Rezidivsteine (siehe Abb. 5—7)

IV. Gruppe: Einzelnieren (siehe Abb. 8—9)

V. Gruppe: Sonderfälle (siehe Abb. 10)

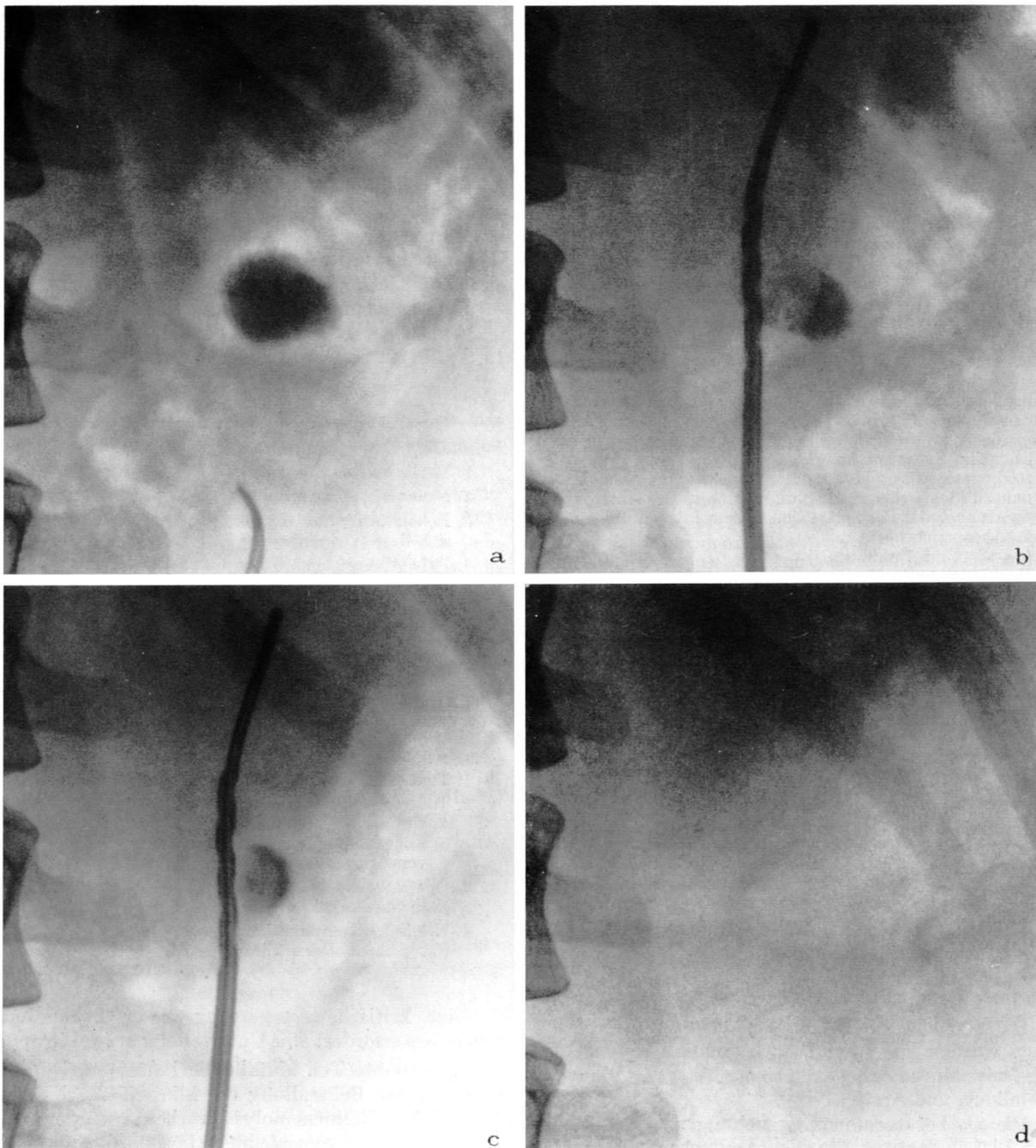


Abb. 1a—d. R., Peter, geb. 22. 1. 1936. *Anamnese*: Juni 1960 linksseitige Nierensteinkolik. *Diagnose*: Nierenbeckenstein links.

Behandlung: Chemolyse, Sonde 9 Charr. *Behandlungsdauer*: 64 Tage (28. 9.—12. 12. 1961)

Spülmittel	Spülmenge	Spülstunden
P 35	4,300 l	
P 40	208,900 l	
P 50	44,950 l	602 (insgesamt)

Behandlungsergebnis: Totale Steinauflösung

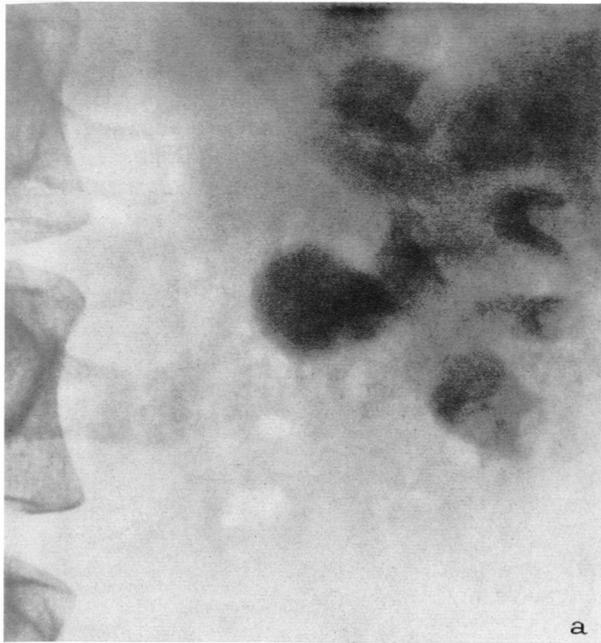
Legenden zu den Abb. 2 und 3 auf nebenstehender Seite

Abb. 2a—b. R., Peter, geb. 22. 1. 1936. Pyelogramm zu Abb. 1. a Pyelogramm vor Chemolyse eines linksseitigen Nierenbeckenkonkretes. b Pyelogramm-Kontrolle nach Steinauflösung

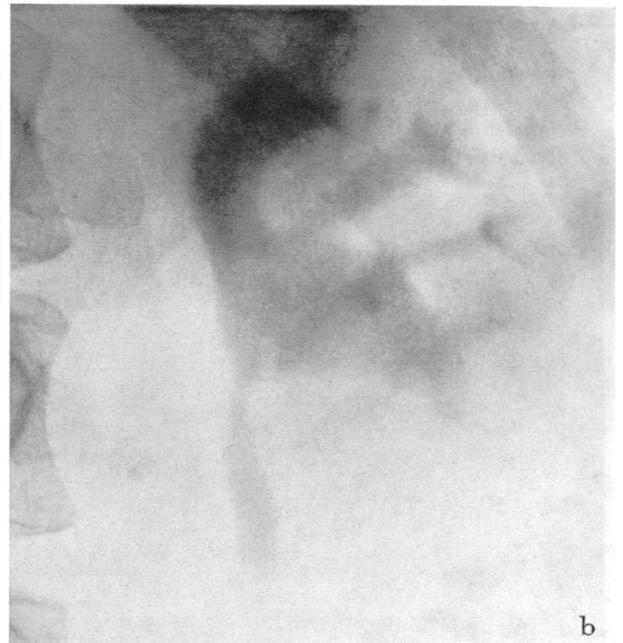
Abb. 3a—d. K., Helmut, geb. 8. 6. 1933. *Anamnese*: Bei urologischer Untersuchung wurde in der linken Niere ein großer ovalärer Stein gefunden. *Diagnose*: Nierenbeckenstein linke Niere *Behandlung*: Chemolyse, Sonde 9 Charr. *Behandlungsdauer*: 33 Tage (11. 4.—20. 5. 1961)

Spülmittel	Spülmenge	Spülstunden
P 20	15,000 l	22 $\frac{1}{2}$
P 30	185,900 l	188
P 40	105,000 l	77 $\frac{1}{4}$

Behandlungsergebnis: Totale Steinauflösung

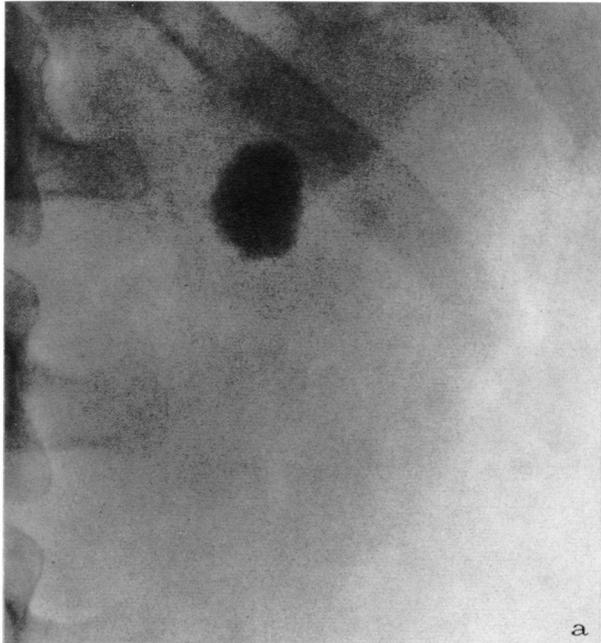


a

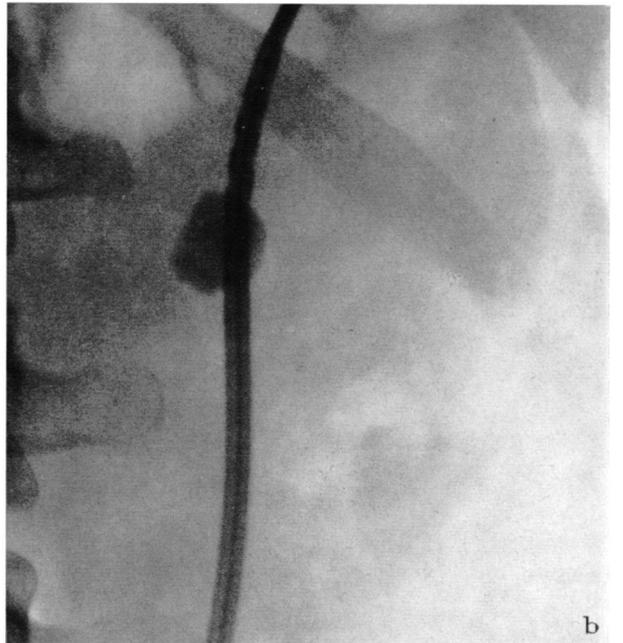


b

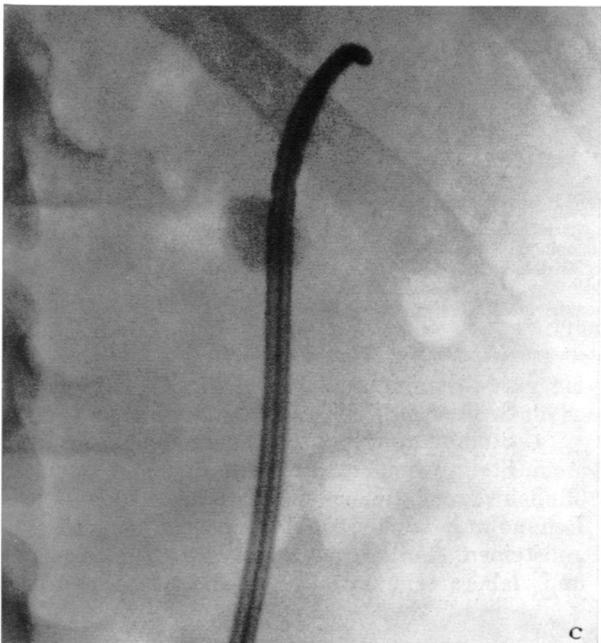
Abb. 2



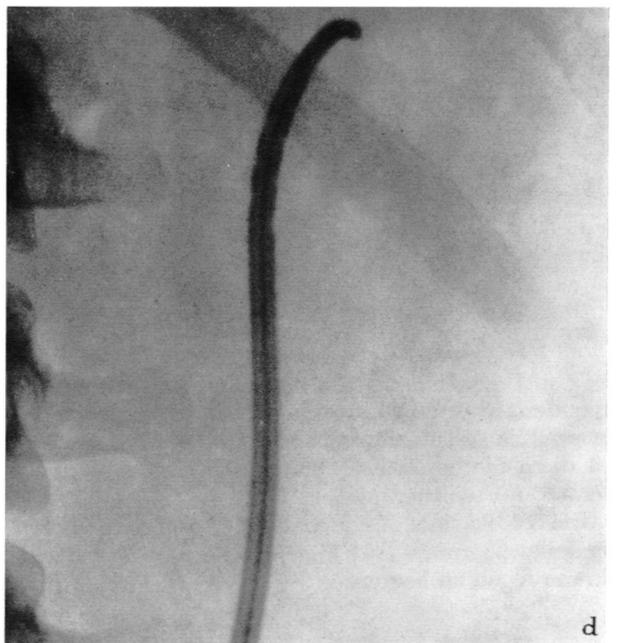
a



b



c



d

Abb. 3

Auf Grund des vorgelegten Bildmaterials kann behauptet werden:

Steinbildungen in der menschlichen Niere sind chemolytisch zu entfernen. Die systematische Anwen-

1. Isolierte Nierenbecken- und Nierenkelchsteine mit breiter Verbindung der Kelche zum Nierenbecken.

2. Junge Rezidivsteine nach vorangegangener operativer und chemolytischer Behandlung.

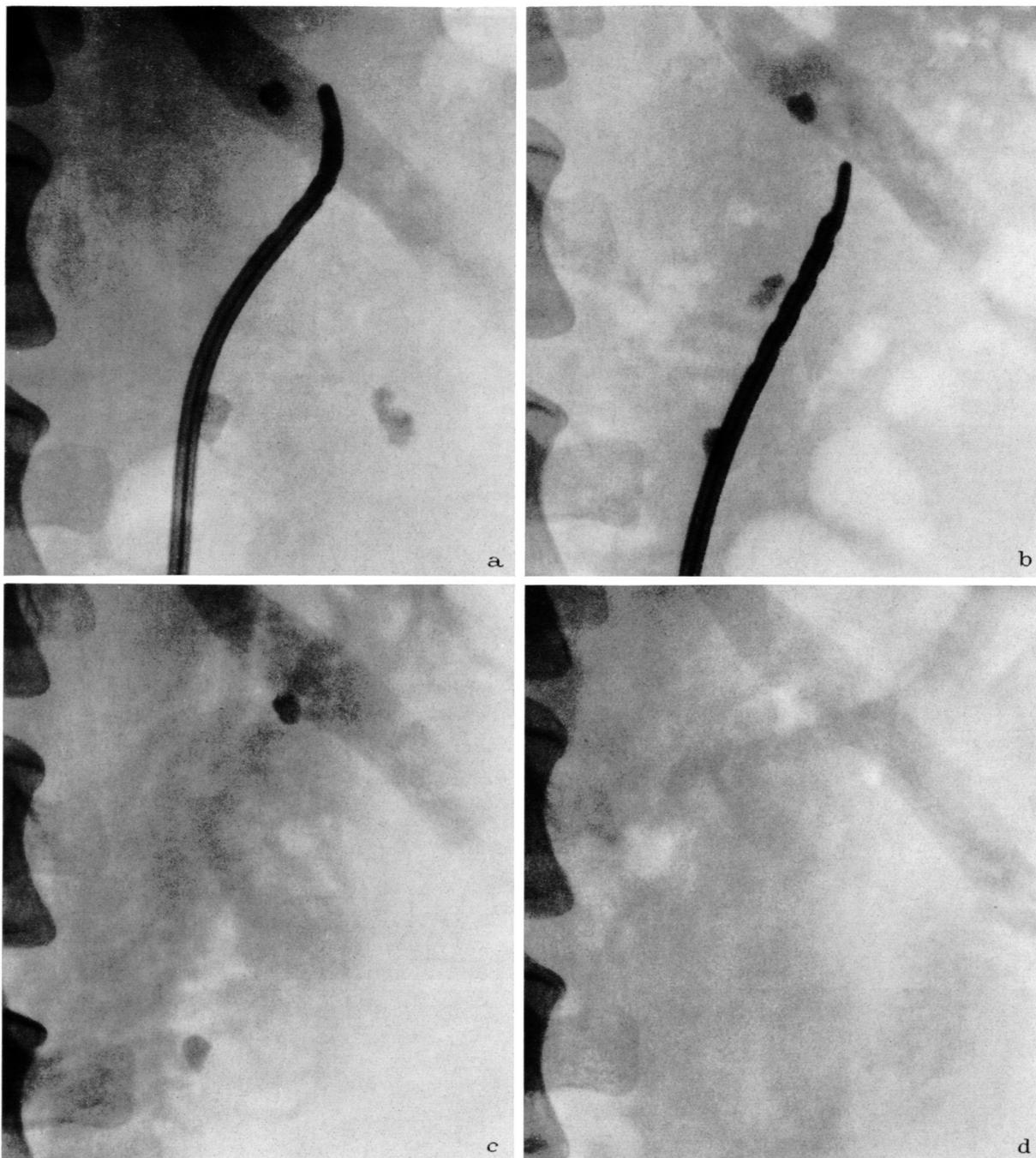


Abb. 4a—d. B., Hans, geb. 15.3.1926. *Anamnese:* Seit 1951 rezidivierende Nierenbeckensteine links und rechts. Zweimal Operation links mit Stein-entfernung (Pyelotomie und Ureterotomie). *Diagnose:* Rezidivsteinbildung links in den Nierenkelchen und im Nierenbecken.

Isolierter Nierenbeckenstein rechts

Behandlung: Chemolyse, Sonde 9 Charr., links
Spülmittel P 8 Spülmenge 49,050 l

Behandlungsdauer: 37 Tage
Spülstunden 277

Behandlungsergebnis: Totalauflösung von zwei Nierenkelch- und -beckensteinen, spontaner Abgang eines verkleinerten Kelchsteines

dung der eingangs genannten Behandlungsbedingungen und die erzielten Ergebnisse erlauben den Schluß, daß diese Methodik eine brauchbare Ergänzung der operativen Steintherapie ist.

Die Indikation zur Behandlung ist nach diesen Ergebnissen vorerst auf folgende Formen der Steinerkrankungen zu begrenzen:

3. Steinerkrankungen bei Einzelnieren.
4. Steinbildungen in funktionsgeschädigten Nieren.
5. Steinpyonephrosen.

Schwierig und noch unbefriedigend in bezug auf die Behandlungsdauer ist die Chemolyse bei großen Ausgußsteinen. An diesem Problem wird zur Zeit klinisch und laboratoriumsmäßig gearbeitet. Die Mineral-

substanz dieser Steine erfordert die Schaffung anderer Lösungsmittel, die in Vorbereitung und klinischer Erprobung sind.

Des weiteren ist die Bedeutung der Harnwegsinfektion noch nicht vollständig geklärt worden. Die Krankheitsfälle hatten vor und während der Behandlung

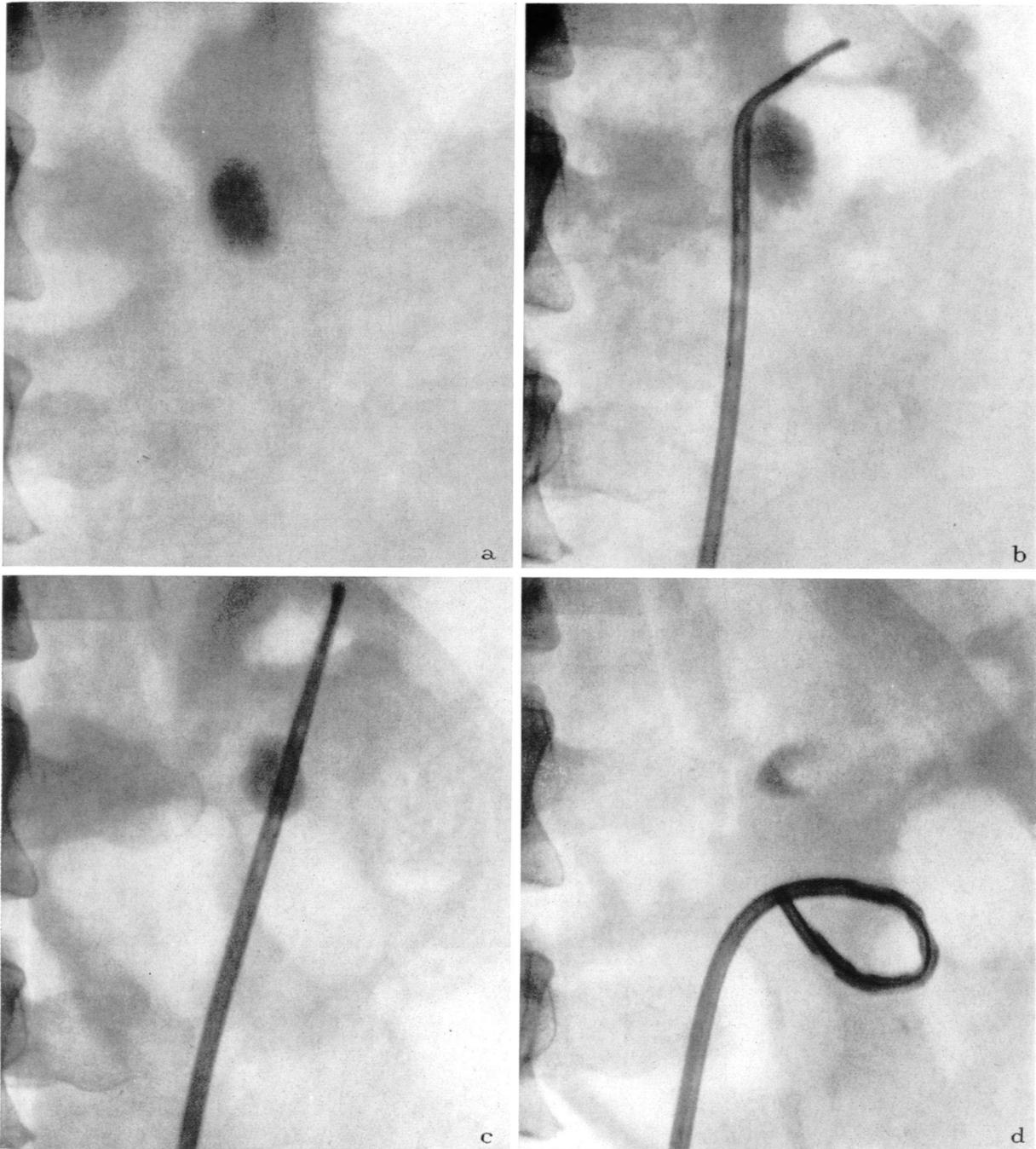


Abb. 5a—d. K., Bernhard, geb. 10. 5. 1909 (I. Behandlung). Anamnese: 1960 linksseitiger Nierenbeckenstein. Diagnose: Isolierter Nierenbeckenstein links
 Behandlung: Chemolyse, Sonde 9 Charr. Behandlungsdauer: 52 Tage (13. 2. 1960—20. 4. 1960)
 Spülmittel Spülmenge Spülstunden
 P 8 92,2901 422 $\frac{1}{2}$
 Behandlungsergebnis: Weitgehende Steinverkleinerung bis auf einen halbmondförmigen Steinrest

Ernsthafte organische Schäden konnten bisher bei der Anwendung der chemolytischen Behandlung nicht beobachtet werden.

Es bestehen Hinweise, daß durch die Dauer-spülung die Tubulusfunktionen der Niere beeinflußt werden können. Es ist vorgesehen, die Vorgänge durch systematische Clearance-Untersuchungen zu verfolgen.

einen positiven Bakterienbefund im Harn. Die Nachuntersuchungen nach Abschluß der Behandlungen ergaben kein einheitliches Ergebnis. Es fanden sich:

1. Positive Bakterienkulturen bei pathologischen Sedimentbefunden und positiven Eiweißwerten.
2. Positive Bakterienkulturen bei sonst normalen Harnbefunden.

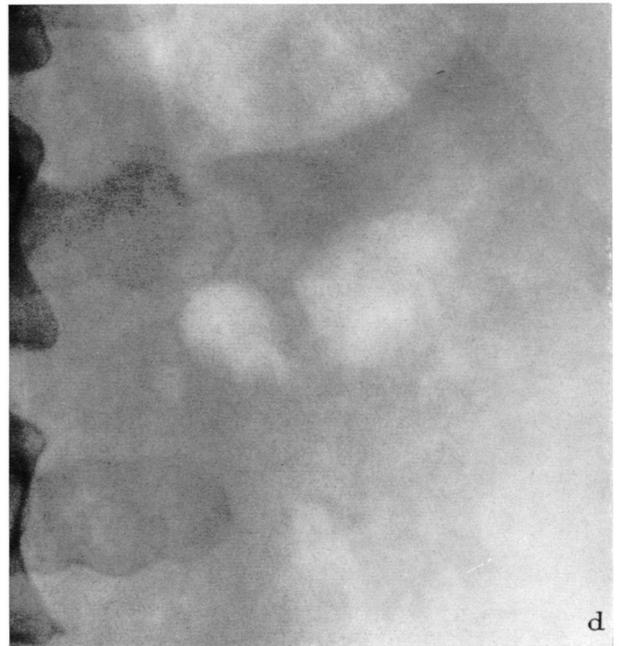
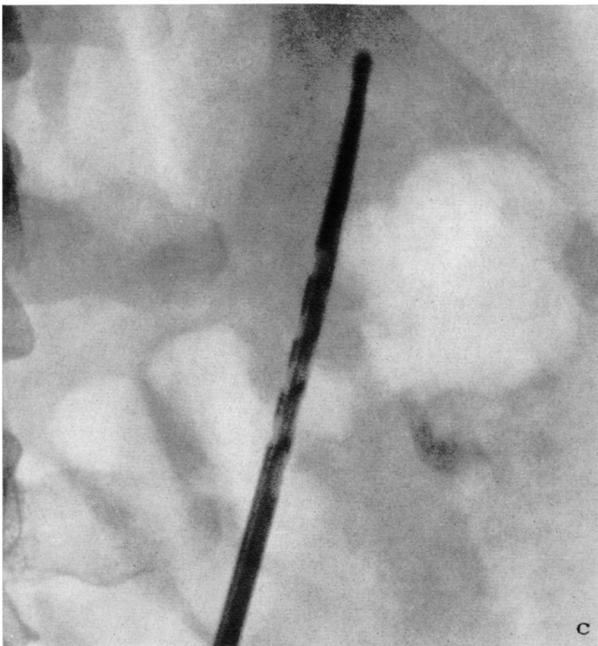
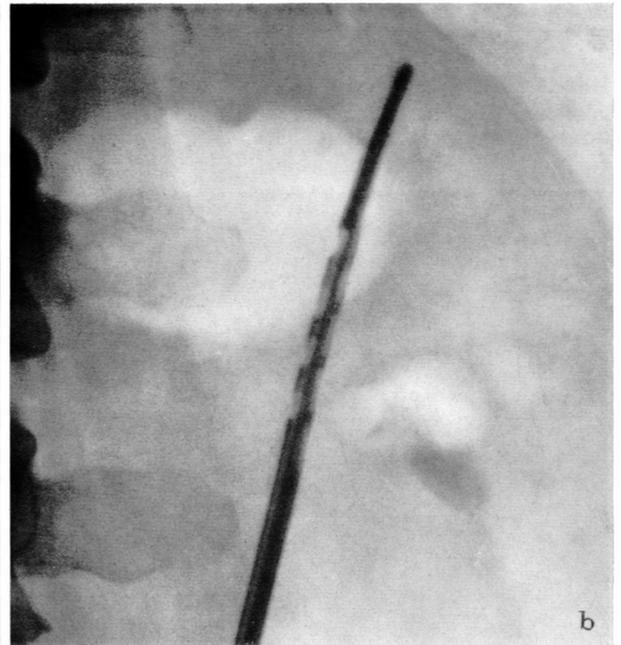
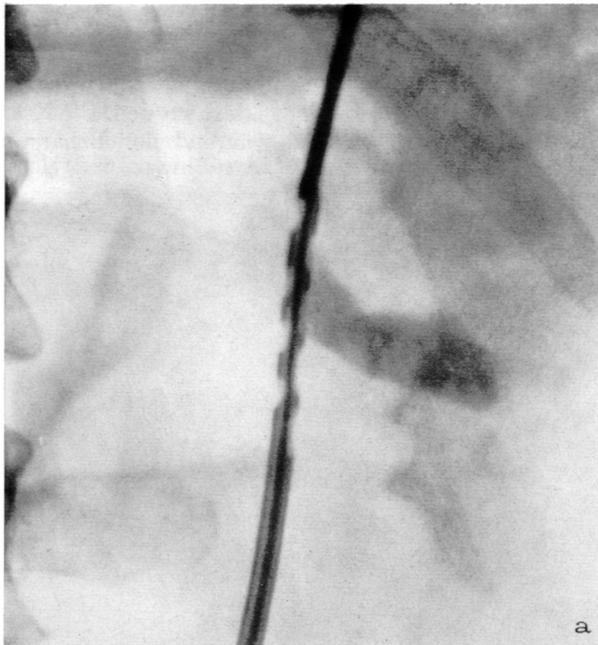


Abb. 6

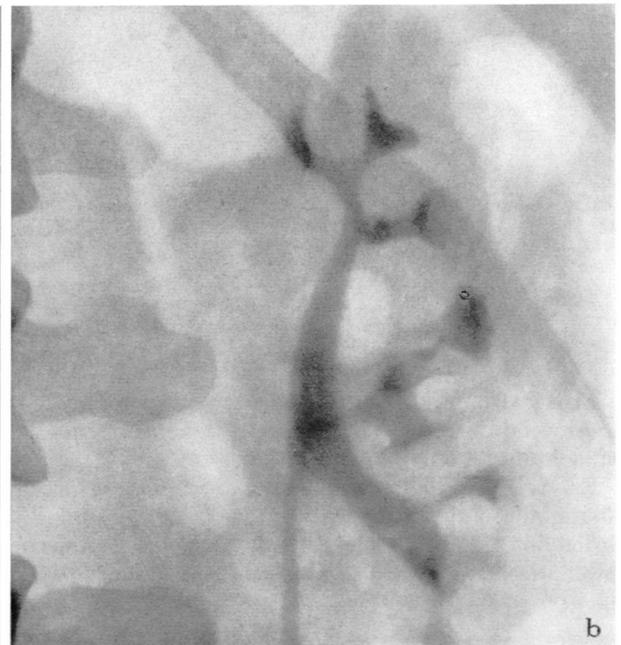
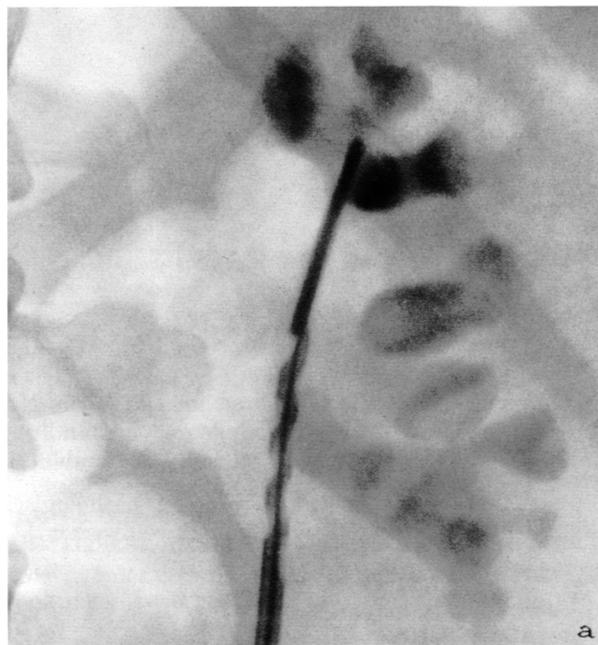


Abb. 7

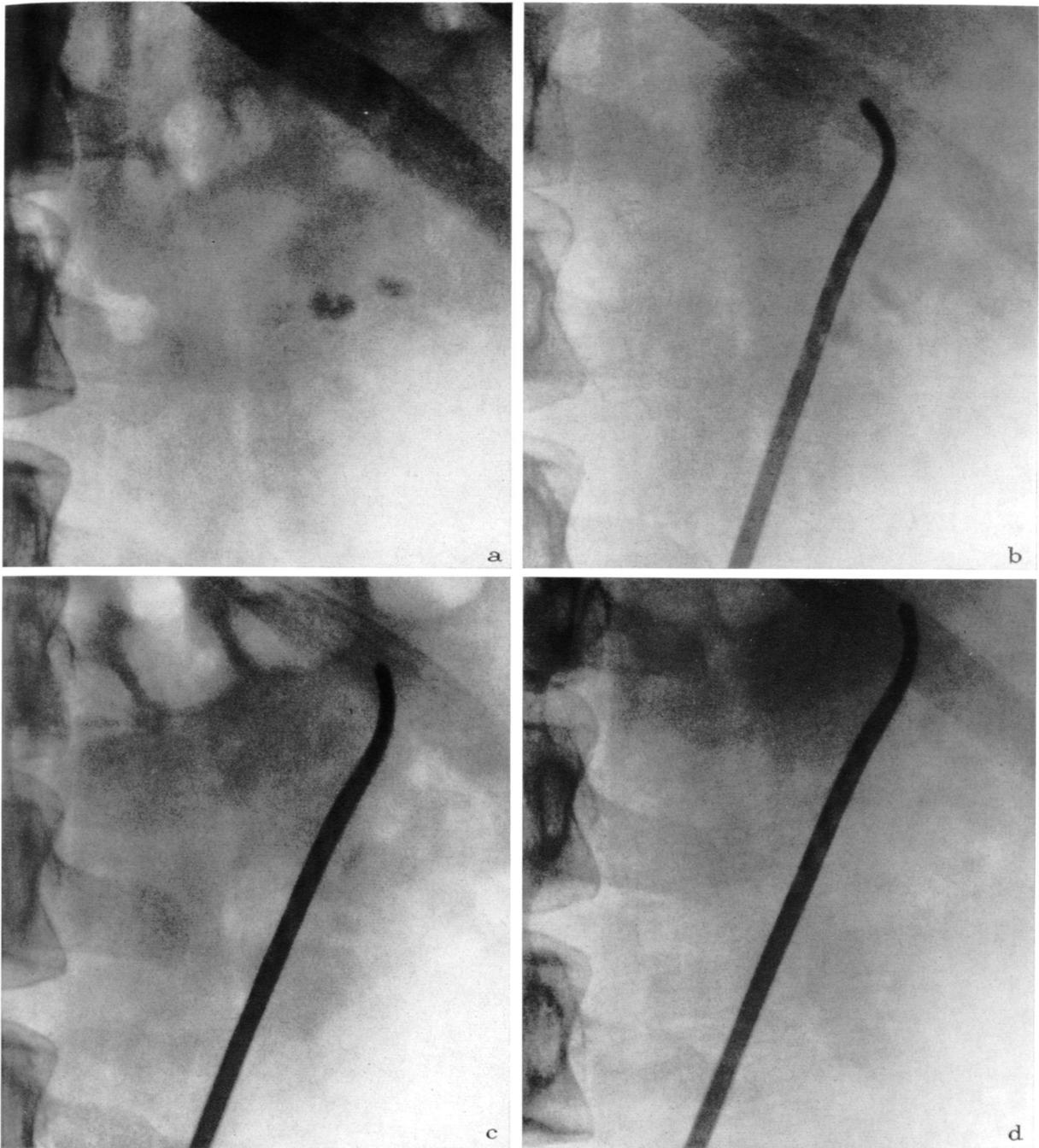


Abb. 8a—d. K., Dieter, geb. 20. 11. 1930. *Anamnese*: Nephrektomie rechts wegen Steinpyonephrose November 1959. Nierenbeckenstein links Pyelotomie, November 1960. *Diagnose*: Einzelniere links voroperiert, zwei bohnen große Rezidivsteine

Behandlung: Chemolyse, Sonde 9 Charr.

Behandlungsdauer: 12 Tage (8. 3.—11. 4. 1961)

Spülmittel	Spülmengen	Spülstunden
P 20	20,700 l	93

Behandlungsergebnis: Totale Steinauflösung

Legenden zu den Abb. 6 und 7 auf nebenstehender Seite

Abb. 6a—d. K., Bernhard, geb. 10. 5. 1909 (II. *Behandlung*). *Anamnese*: 1960 wurde ein linksseitiger ovalärer Nierenbeckenstein festgestellt. Chemolytische Behandlung im K.H. Bethanien: schalenförmiger Steinrest. Es wurde röntgenologisch, von dem Reststein ausgehend, die Entwicklung eines großen Nierenbeckensteins beobachtet. *Diagnose*: Nierenbeckenkelchstein linke Niere, Rezidivstein

Behandlung: Chemolyse, Sonde 9 Charr.

Behandlungsdauer: 52 Tage (25. 3.—20. 5. 1961)

Spülmittel	Spülmenge	Spülstunden
P 20	107,100 l	176 $\frac{1}{4}$
P 30	98,100 l	188 $\frac{1}{4}$
P 40	86,450 l	98 $\frac{1}{2}$

Behandlungsergebnis: Totale Steinauflösung

Abb. 7a und b. K., Bernhard, geb. 10. 5. 1909. Pyelogramm zu Abb. 6. a Pyelogramm vor Chemolyse eines linksseitigen Nierenbeckenkelchkonglomerates. b Pyelogrammkontrolle nach Steinauflösung

3. Sterile Urinkulturen bei normalen Harnbefunden.

Ein abschließendes Urteil hierüber können aber nur längere Beobachtungszeiten an größerem Zahlen-

In diesem Zusammenhang muß die Frage nach der chemolytischen Behandlung von Nierensteinen bei sterilen Harnbefunden erwähnt werden. In dem abgeschlossenen Krankengut konnten keine sterilen

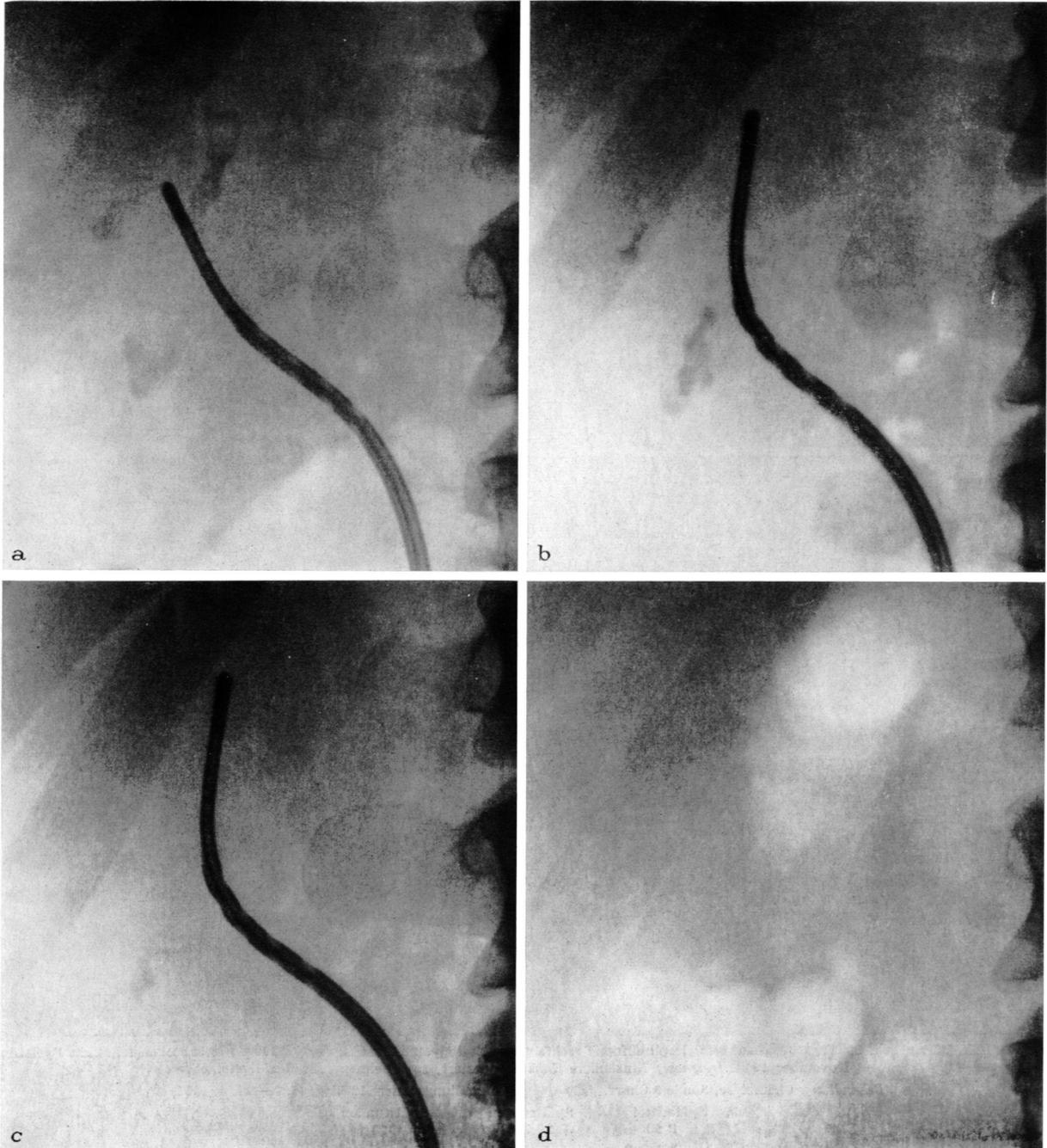


Abb. 9 a—d. C., Herrmann, geb. 11. 1. 1923. *Anamnese*: 1957 Nierensteinoperation links, 1959 plastische Nierenoperation, Steinentfernung, Nephrektomie links, Dezember 1959 rechtsseitige multiple Kelchsteine. *Diagnose*: Einzelniere rechts, multiple Kelchsteine.

Behandlung: Chemolyse, Sonde 9 Charr.

Behandlungsdauer: 77 Tage (19. 8.—23. 11. 1961)

Spülmittel	Spülmenge	Spülstunden
P 30	12,500 l	
P 35	18,500 l	
P 40	78,550 l	
P 41	23,500 l	
P 43	13,700 l	
P 50	15,700 l	
Renacidin	23,300 l	675¼ insgesamt

Ergebnis: Fast totale Auflösung der Kelchsteine, Spontanabgang eines Steinrestes

material ermöglichen, wie sie zur Zeit noch nicht vorliegen.

Harnbefunde vor Behandlungsbeginn festgestellt werden. Solche Krankheitsfälle sind jedoch erforderlich,

um in Verbindung mit entsprechenden Tierversuchen die Frage zu klären, ob zwischen der Nierenbeckendauerspülung und einer ascendierenden Pyelonephritis Zusammenhänge bestehen.

änderungen irgendwelcher Art gefunden werden. Diese Tatsache bedeutet eine Bestätigung der histologischen Nierenuntersuchung. Es kann daraus geschlossen werden, daß die chemolytische Nierenbeckendauer-

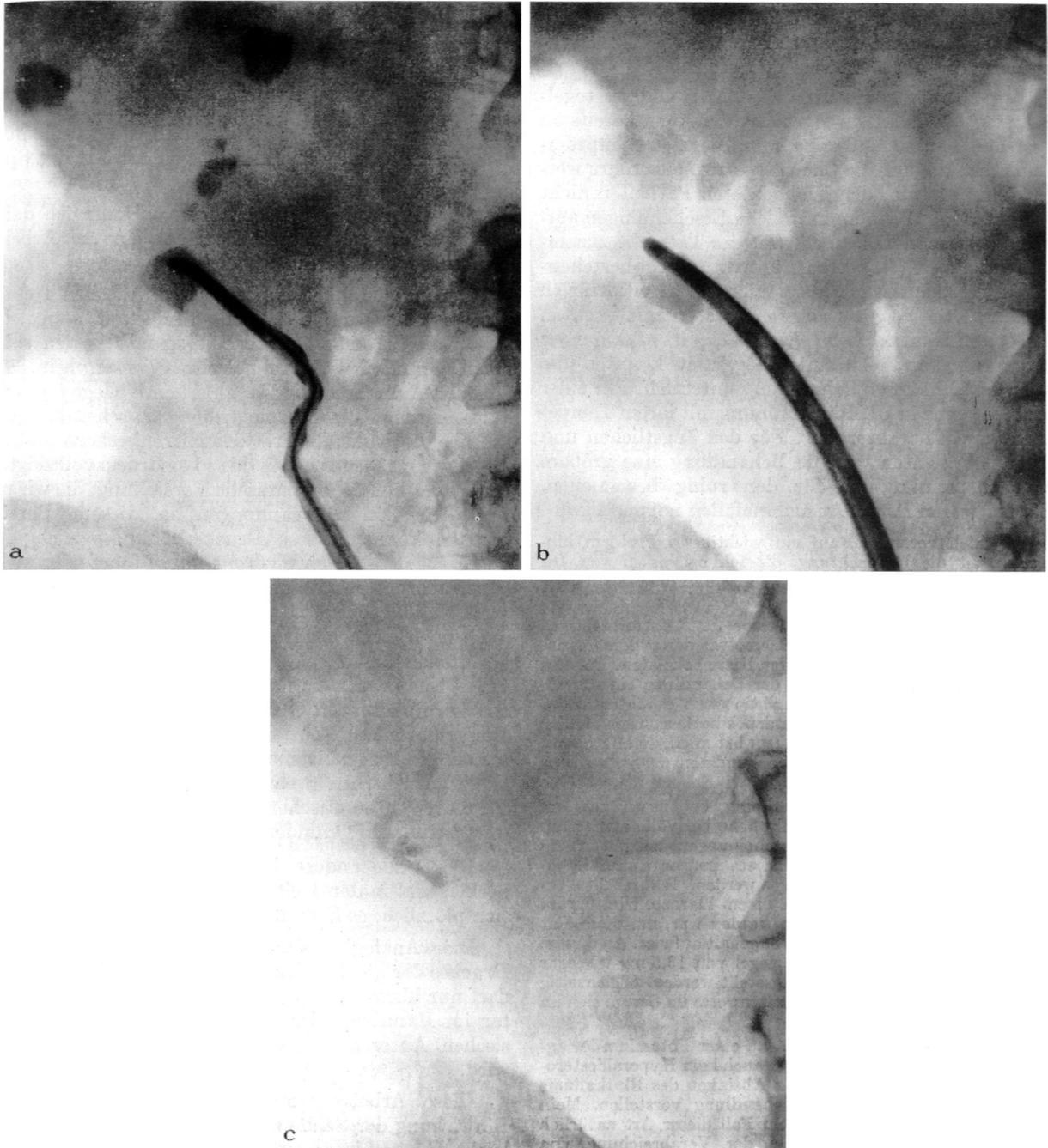


Abb.10 a—c. M., Christian, geb. 7.10.1916 (rechts). *Anamnese:* Rezidivierende Nierenbeckenkelchsteine beiderseits. Mehrmonatige stationäre Behandlung im Urol. K.H., Oldenburg. Wegen rezidivierender septischer Pyelonephritiden wird beiderseits Nierendauerfistel angelegt. Patient wird überwiesen zur chemolytischen Behandlung. *Diagnose:* Nierenbeckensteine rechts und links, Dauerfistel. Nach Abschluß der linksseitigen Spülbehandlung erhält der Patient Anweisung, täglich Instillationen von 10—20 cm³ P 40 durch den Fistelkatheter in das rechte Nierenbecken zu geben. *Ergebnis:* Es werden drei der vier vorhandenen Konkremete aufgelöst. Erneute stationäre Aufnahme am 13.12.1961 im Israel. K.H. Einlegen eines Harnleiterkatheters, Dauerspülung

Die histologische Untersuchung des Nierenmaterials eines akut verstorbenen Kranken nach Behandlungsabschluß ergab keinen Befund, der für solche Zusammenhänge sprechen könnte. Das Nierengewebe und das Interstitium waren frei von entzündlichen Veränderungen. Außerdem konnten Harnuntersuchungen nach Abschluß der Behandlung von langdauernder Nierensteinchemolyse frei von pathologischen Ver-

spülung ausschließlich eine Schleimhautentzündung verursacht.

6. H. M. LANDECKER: Zur Problematik der Nierenbecken-Dauerspülung

Seit der Aufnahme von Patienten, die mittels der Chemolyse von Dr. TIMMERMANN behandelt wurden, ist eine klinische Voruntersuchung dieser Patienten im

allgemeinen durchgeführt worden. Besonders in den letzten Monaten ist die Zusammenarbeit zwischen Internisten und Urologen intensiver geworden. Es war selbstverständlich, daß neben der klinischen Untersuchung folgendes durchgeführt wurde:

Röntgenaufnahme des Thorax, EKG, Blutbild, Senkung; Bestimmung von Harnstoff im Serum, Harnsäure im Serum, Cholesterin im Serum.

Diese Kontrollen wurden laufend und in regelmäßigen Abständen durchgeführt. Ich kann bereits an dieser Stelle sagen, daß es zu irgendwelchen Symptomkomplexen, die auf die Chemolyse zurückgeführt werden könnten, unter den beobachteten Patienten nicht gekommen ist. Wenn irgendwelche Erscheinungen auftraten, so hingen diese mehr mit der Tatsache zusammen, daß Patienten bettlägerig wurden, bei bestehenden Varicen oder vorher abgelaufenen Phlebitiden sich natürlich eine Neigung zu Venenstasen mit leichten Phlebitiden bemerkbar machte. Dieses ist aber nur als Ausnahmezustand erwähnt. Insgesamt konnten die Patienten sich dieser Behandlung unterziehen in einer Weise, die ganz in Übereinstimmung mit ihrem Temperament und Charakter war. Für den ängstlichen und nervösen Patienten war die Behandlung eine größere Nervenanspannung als für den ruhig besonnenen. Sedativa waren nur in Ausnahmefällen notwendig.

Was mich veranlaßt, auf ein wichtigeres Problem hinzuweisen, ist die Beobachtung, die ich bei einem von Dr. TIMMERMANN'S Patienten machen konnte und die etwa folgendermaßen verlief:

Ein männlicher Patient mit einer funktionsuntüchtigen Niere auf einer Seite wurde mit Chemolyse der anderen steinhaltigen, aber noch funktionierenden Niere behandelt. Bei dem 46jährigen Patienten konnte vor der Behandlung eine erhebliche Schädigung seiner Nierenfunktion mit erhöhtem Blutdruck festgestellt werden. Der Blutdruck hatte sich gewöhnlich um 170/110 bewegt. Dr. TIMMERMANN bat mich, den Patienten anzusehen, da sich bei ihm Schwindel und eine ausgesprochene Schwäche eingestellt hatten.

Sowohl die Blutdruckerniedrigung bei unverändertem EKG als auch die motorische Schwäche bei völligem Fehlen von cerebrolokalisatorischen Erscheinungen ließen an ein Kaliummangelsyndrom denken. Dieses konnte durch Laboratoriumsuntersuchungen bestätigt werden. Ich möchte bemerken, daß der Patient, der mit einem Harnstoff im Serum von etwa 80 mg-% aufgenommen worden war, um diese Zeit einen völlig unveränderten Harnstoffgehalt aufwies. An diesem Tage konnte jedoch ein Kaliumspiegel von 13,5 mg-% sogar bis auf 11,5 mg-% absinkend festgestellt werden. Gleichzeitig muß erwähnt werden, daß die Natriumwerte im Serum sich im Bereich des Normalen bewegten.

Da der Patient sicherlich nicht an einer Potassium-losing-Nephritis litt und bei ihm sicherlich auch kein Hyperaldosteronismus vorlag, konnte ich mir das Absinken des Blutkaliums nur als einen Effekt der Spülbehandlung vorstellen. Mein therapeutisches Vorgehen, in einem Fall dieser Art natürlich paradox erscheinend, bestand in der Verabreichung von Darrowscher Lösung i.v. und Fortsetzung dieser Behandlung mit Diukal. Dieses führte in kurzer Zeit zu einer Stabilisierung des Kaliumspiegels. Eine weitere Episode dieser Art konnte durch sorgfältige Beobachtung seines Kaliumspiegels vermieden werden. Es ist interessant festzustellen, daß eigentlich von diesem Zeitpunkt ab die Harnstoffwerte weiter absanken.

Eine ähnliche Beobachtung wurde bei einer 65jährigen Patientin mit einem im rechten Nierenbecken liegenden Stein gemacht. Hier wurden Kalium- und Natriumwerte vor Beginn der Spülbehandlung bestimmt mit einem Ergebnis von 17,5 mg-% Kalium, 310 mg-% Natrium im Serum. Nach Beginn der Spülbehandlung setzte der erwartete Kaliumabfall ein über 16 mg-% bis auf 15 mg-% bei einem gleichbleibenden Natriumspiegel von 340 mg-%. Der Harnstoffwert war völlig normal. Er konnte ebenfalls mit Gaben von Kalium, diesmal mit Diukal oral, stabilisiert werden, ohne daß es zu irgendwelchen Symptomen kam.

Diese Beobachtungen zwangen mich, einen Einblick in die Elementarprinzipien der Chemolyse zu gewinnen. Als erste Frage mußte ich mir beantworten, ob es bei der Chemolyse vielleicht zur Rückresorption einer Substanz käme, die zu einem Kationenaustausch hätte führen können. Dieses hätte eine geeignete Substanz und eine Spülung unter ständig positivem Druck vorausgesetzt. Nun handelt es sich bei der Spültechnik aber um eine solche, die einen Überdruck vermeidet, die sogar unter negativem Druck geschieht. Außerdem mußten wir später feststellen, daß die Erscheinung des Kaliumabfalles unabhängig von der Art der Spülflüssigkeit auftrat.

Auf Grund dieser Beobachtungen kann ich daher nur zu Schlüssen kommen, die ich als eine Art Arbeitshypothese hier vortragen möchte.

Der im Nierenbecken oder im contractilen Teil des Kelchsystems sich befindende Stein muß als solcher eine Ursache einer Druckerhöhung im distalen tubulären Anteil bzw. Sammelrohr gewesen sein. Die schönen Aufnahmen der japanischen Kollegen, die wir beim letzten Kölner Urologenkongreß sehen konnten, die uns die Kontraktilität des Nierenbeckens und des Kelchsystems bei Pyeloskopie so eindrucksvoll zeigten, unterstreichen die dynamische Vorstellung, die wir uns von den Druckschwankungen in diesem Bereich machen können. Diese Druckerhöhung, gleichgültig ob sie zur manifesten Hydronephrose führt oder nicht, verursacht ihrerseits eine Störung des Druckgradienten vom Nierenbecken aufwärts. Wahrscheinlich besteht auch noch eine gleichzeitige Ischämie der Niere. Daß ein solches unilaterales Geschehen Konsequenzen für beide Nieren hat, ist ja, ich erwähne nur den renalen Reflex nach GUYON, seit langer Zeit bekannt. Dieser chronische Zustand — und um einen solchen handelt es sich meistens — resultiert in einem neuen Gleichgewicht, in welchem der Kaliumspiegel als Resultat automatischer Kompensation mehr oder weniger normal gefunden wird.

Die Sonde ändert dieses: Der Druck im Nierenbecken und in den Kelchen fällt, der Gradient ändert sich plötzlich, es kommt zu einem Kaliumverlust.

Diese Analogie in der Entlastung des pathologischen Druckes der ableitenden Harnwege ist ja bekannt. Ich darf nur hinweisen auf den entsprechenden Kommentar im Handbuch der Urologie, der von den französischen Autoren HAMBURGER und GICHET gemacht wird.

Diese Arbeitshypothese, die die therapeutische Einwirkung der Sonde zu erklären versucht, läßt vielleicht Rückschlüsse auf die chronische Störfunktion eines Nierensteines im Nierenbecken zu, eine Störfunktion, die vielleicht größer ist als wir vermuten und die die gesamte Nierenfunktion betrifft.

Es ist selbstverständlich, daß die anderen Blutwerte für die Beurteilung der Nierenfunktion regelmäßig beobachtet worden sind. Ich erwähne insbesondere Harnstoff, Harnsäure und in diesem Zusammenhang auch das Cholesterin. Ich habe nicht die Erfahrung gewinnen können, daß plötzliche Änderungen durch die Sondenbehandlung und Chemolyse verursacht wurden, langsame nur dann, wenn eine endgültige Beseitigung der Hindernisse zu einer Verbesserung der Nierenfunktion führte.

Neben der eigentlichen Spülbehandlung spielt auch eine gewisse Mitarbeit des Patienten eine große Rolle. Es wurde festgestellt, daß die Unterbringung dieser Patienten in Gruppen eine günstige Lösung ist.

7. Diskussion zu den Vorträgen Timmermann und Landecker

SARTORIUS: Chemolyse und Dialyse hängen zusammen (Problem der dialysierenden Schleimhautoberfläche), speziell auch die Hypokaliämie. Ist die Häufigkeit der Röntgenaufnahmen im Hinblick auf evtl. Strahlenschädigungen unbedingt erforderlich? Entsteht durch die Reaktion der ADTE mit Calciumionen eine Reduzierung des Calciumgehaltes im Blutserum oder im Nierengewebe? Könnte das Indikationsgebiet auf den Bereich des Internisten erweitert werden?

DULCE: Der Dialyse von Kalium könnte man am besten durch kaliumhaltige Spülmittel oder durch orale Kaliumzufuhr begegnen.

Der Calciumspiegel wird wahrscheinlich wegen ständigen Nachschubs aus den Knochen nicht gesenkt. An die Möglichkeit einer Osteoporose ist zu denken. Mit lithiumhaltigen basisch gepufferten Lösungen sollte man vorsichtig sein. Es muß sich Lithiumphosphat (Li_3PO_4) bilden, das selbst unlöslich ist und Steine bilden könnte. Die Aufnahme von ADTE ins Plasma könnte durch Bestimmung der Differenz von ultrafiltrierbarem Calcium und der Calciumionen-Konzentration ermittelt werden.

SELBERG: Die chronische Entzündung, die in jedem Stein-Nierenbecken vorliegt, führt zur Epithelverdickung und Schleimhautfibrose, was eine reduzierte Resorption vom Becken her zur Folge haben dürfte. Bei jedem Dauerkatheter ist aber mit Dekubital-Ulcera zu rechnen, die eine direkte Kommunikation von Blutbahn und Spülflüssigkeit herbeiführen und zu einer spektroskopisch nachweisbaren Hämolyse im Blut Anlaß geben können.

LANDECKER: Dem Problem der Dialyse wird in Zukunft besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden müssen. Der Patient muß darauf aufmerksam gemacht werden, daß es zwei Methoden der Nierensteinbehandlung gibt, und zwar die operative und die chemolytische Behandlung. Diese wird im allgemeinen eine längere Zeit beanspruchen als eine komplikationslose Operation.

Für eine Rezidivfreiheit kann in beiden Fällen nicht garantiert werden.

Zur **SARTORIUS:** (Hypokaliämie)

Es ist nicht in jedem Fall einer chemolytischen Steinbehandlung zu einem Absinken des Kaliumspiegels gekommen.

TIMMERMANN: Resorption: Es ist bei Spülbehandlungen mit dem Lösungsmittel P 30 bisher niemals Lithium flammphotometrisch im Serum gefunden worden.

Röntgenkontrolle: Alle 3 Tage, nach längerer Behandlungsdauer einmal wöchentlich.

Jeder Patient wird vor und nach der Behandlung urographiert.

Die Behandlung des organischen Steinanteils wird durch eine besondere Spülung berücksichtigt, bei der physiologische Kochsalzlösung mit 1‰ Trypsin verwendet wird.

Mit dem amerikanischen Mittel *Renacidin* konnten keine Behandlungserfolge erzielt werden.

SÜCKER: Lösungsmittel ohne ADTE (Citronensäure und ähnliches): Die Anwendung von Säuren zur Auflösung von Harnkonkrementen ist erfahrungsgemäß auf Phosphate beschränkt.

STAEHLER: Bei der Anwendung von Citronensäure kam es zu Komplikationen auf Grund der Resorption (Erbrechen und Übelkeit).

KLOSTERHALFEN: Der Ausgußstein ist für die Spülung ungeeignet, da er das ganze Hohlsystem ausfüllt und dem Lösungsmittel keine Strömungs- und Konvektionsmöglichkeit bietet. Das gleiche gilt für die Nephrocalcinose, bei der die Kalkeinlagerungen im Nierenparenchym liegen, wo das Lösungsmittel nicht hinkommt.

ALKEN: Auf Grund der überzeugenden Demonstration von Herrn **TIMMERMANN** kann das technische Problem der chemischen Auflösung von Harnkonkrementen als prinzipiell gelöst angesehen werden. Es kommt jetzt darauf an, das Verfahren in einen klinischen Rahmen zu bringen, die Indikation festzulegen und Nebenwirkungen zu prüfen. Besonders wichtig erscheint mir das Infektionsproblem. Herr **TIMMERMANN** hat

bereits in früheren Veröffentlichungen darauf hingewiesen, daß bei der Spülung Fieberschübe und Senkungsbeschleunigung auftreten. Auf die Notwendigkeit einer breiten und intensiven antibiotischen Schutztherapie wurde hingewiesen. Nach der klinischen Erfahrung mit Verweilsonden ist eine aufsteigende Infektion bei längerer Liegedauer wahrscheinlich nicht zu vermeiden. Durch bakteriologische Nachuntersuchungen müßte festgestellt werden, ob die Infektion nach abgeschlossener Behandlung ausheilt, um die Gefahr einer chronischen Rest-Pyelonephritis zu vermeiden.

LANDECKER: Trotz großer Dosen von Antibiotica und Vitaminschutz besteht auch am Schluß der Behandlung erhöhte Senkung. Deshalb ist nicht nur Nachkontrolle der Senkung, sondern auch der Urine und der Eiweißreaktionen nötig (Leberfunktionsprüfung, Elektrophorese).

FENNER: Jede Veränderung an den Harnwegen begünstigt die Bakterienabsiedelung. Die steinbefallene Niere ist, zumindest transitorisch, infiziert. Die Behandlung soll deshalb unter dem Schutz von Antibiotica durchgeführt werden. Die Wahl des geeigneten Mittels richtet sich bei primär infizierten Fällen nach der Empfindlichkeit der gefundenen Bakterien. Bei mischinfizierten Fällen gibt der unempfindlichste Keim die Therapie an, weil er im Reigen des Formenwandels überleben wird. Primär sterile Fälle sind durch coliwirksame Breit-spektrumpräparate zu schützen. Nach **TIMMERMANN** waren die behandelten Fälle alle vor der Behandlung infiziert. Nach der Behandlung zeichnen sich drei Gruppen ab:

1. *Kultur:* steril *Sediment:* o.B. *Senkung:* niedrig
2. *Kultur:* positiv *Sediment:* o.B. *Senkung:* niedrig (St. albus, Sc. anhaem., Coli mit geringer Keimmenge)
3. *Kultur:* positiv *Sediment:* positiv *Senkung:* erhöht (Coli, Proteus, Pyocaneus).

Gruppe 1 und Gruppe 2 sind prognostisch günstig zu beurteilen. Die Gruppe 3 bedarf einer besonderen Aufmerksamkeit; hier ist besonders zu klären, ob die Infektion sich bis zum Nierenbecken erstreckt und nicht Harnblase, Harnröhre und Prostata die Infektionsquellen sind.

Die Ausschaltung des Steines ist Voraussetzung für die Beseitigung der Infektion. Restzustände sind gleichbedeutend mit Infektion oder Infektionsmöglichkeit (Re-Infektion). Bakteriurie (Coliurie) vermag auch ohne Fortdauer einer entzündlichen Reaktion nachzubleiben. Diese Bakterien leben außerhalb des Zellverbandes des Körpers in der Harnflüssigkeit, die genügend Nährstoffe liefert. Die Keime sind hier unerreichbar für die Eigenabwehr des Körpers und stellen einen latenten Gefahrenherd dar.

Die lege artis durchgeführte Spülbehandlung ist infektionswidrig durch den reichlichen Flüssigkeitsstrom, die Reinigung der Harnwege, Aufhebung von Stasen, vermehrte Peristaltik und endlich durch Beseitigung des Steines.

Die beobachtete Verbesserung der Stoffwechsellage der Patienten unter der Spülbehandlung ist begünstigt für die humorale Abwehrfähigkeit.

Die kontinuierliche, prophylaktische Gabe von Antibiotica bei strenger Beachtung der Asepsis von Gerät und Lösung ist nicht während der ganzen Dauer der Behandlung nötig.

Die Kontrolle der Infektion bzw. der Besiedelung der Harnwege mit Keimen sollte zu folgenden Zeiten erfolgen:

1. Vor der Behandlung, vor Beginn der Chemotherapie: Resistenzbestimmung.
2. Nach Einlegen des Katheters, nach längerem Abtropfen von Nierenbeckenharn aus dem Katheter.
3. Während der Spülung, wenn keine Chemotherapie erfolgt.
4. Vor der Krankenhausentlassung.
5. Nachkontrollen (bis mehr Erfahrungen vorliegen) über einen längeren Zeitraum.
6. Die Kulturbefunde sind mit den klinischen Befunden abzustimmen, damit exogene Verunreinigungen nicht fälschlich gewertet werden.

BOEMINGHAUS: Die Ergebnisse der Hamburger Arbeitsgruppe sind voll anzuerkennen. Wir haben alle angefangen zu spülen und haben alle Schiffbruch erlitten. Die Spülbehandlung mußte spätestens nach 8 Tagen abgebrochen werden, da sich Fieber, Schmerzen und Blutungen beim Patienten einstellten.

Als besonders günstig für eine Spülbehandlung erscheinen isolierte Nierenbeckensteine von Kirschgröße. Rezidivquote: 3–5‰ nach Operation und wahrscheinlich auch nach Chemolyse.

Bedeutung des Zeitfaktors: Operative Behandlung dauert 10–12 Tage, so daß es schwer fällt, die langdauernde chemolytische Behandlung zu empfehlen. Es wurde eine Anzahl von Patienten auf die Möglichkeiten der Chemolyse aufmerksam gemacht. In allen Fällen wurde bisher die kürzere operative Therapie vorgezogen.

Es werden folgende Fälle als besonders geeignet für eine Spülbehandlung herausgestellt:

- a) Gefährdete Patienten mit schweren Leber- und Asthmaleiden, Patienten mit Kreislaufstörungen und sehr alte Leute.
- b) Patienten, die viele kleine Kelchsteine besitzen (multiple Steine).
- c) Doppelseitige Ausgußsteine, da hier die Gefahr der Niereninsuffizienz besteht.
- d) Steinnester erfordern eine Polresektion und sind für eine Spülbehandlung wenig geeignet.

ALKEN: Diskussion nach klinischer Visite und Patienten-Demonstration: Ich finde es sehr richtig, daß Herr TIMMERMANN hier sein stationäres Krankengut demonstriert und darüber hinaus ermöglicht hat, uns mit den bisher behandelten Patienten an Hand der Röntgenbilder und Krankengeschichten offen zu unterhalten. Bei Durchsicht der Kurven ist mir aufgefallen, daß trotz hoher Antibioticadosen, in einem Falle bis zu 5000 mg Reverin, während der Behandlung eine starke Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit auftritt. Wie bereits erwähnt, wird man das Infektionsproblem besonders beachten müssen. Bei einem der alten Patienten hat es sich nach dem Röntgenbild wohl primär um einen großen Oxalatstein gehandelt, der bis auf einen erbsengroßen Rest aufgelöst wurde. Der von hier aus entstandene Rezidivstein macht nach dem Röntgenbild den Eindruck eines Calciumphosphatkonkretes, das mit verbesserten Spüllösungen und verbesserter Technik allerdings völlig aufgelöst wurde. Ich glaube, daß auch hier dem Sekundärinfekt eine ursächliche Bedeutung zukommt.

Persönlich bin ich der Ansicht, daß man primär aseptische, große Oxalatsteine nach wie vor operativ behandeln sollte. In den Fällen, in denen man nicht operieren kann oder nicht operieren will, bei den rezidivierenden Steindiathesen, Fistelträgern usw., bedeutet die Spülmethode eine wesentliche Erweiterung unserer Therapie, an der wir alle sehr interessiert sind.

8. A. TIMMERMANN: Zusammenfassung

Zum Abschluß der heutigen Besprechungen bedanken wir uns dafür, daß Sie es uns ermöglicht haben, einen Überblick zu geben über die Entwicklung einer Steinchemolyse im Laboratorium, wie wir sie in den letzten Jahren erarbeiten konnten. Besonders bedanken wir uns für Ihre Diskussion unserer klinischen Arbeitsergebnisse.

Wir sind uns darüber klar, daß unsere Arbeiten nur den Anfang eines Weges darstellen können, der in Zukunft vielleicht Lücken in der operativen Therapie des Steinleidens schließen wird. Die Ergebnisse oder klinischen Behandlungen sind heute noch keineswegs befriedigend, insbesondere ist der Zeitbedarf der chemolytischen Steintherapie ein hemmender Faktor. Hier werden Änderungen nicht nur angestrebt werden müssen, sondern auch zu erreichen sein. Wir freuen uns über das Verständnis, das Sie diesen Arbeiten entgegenbringen, zumal unsere Anfangsergebnisse sich ja auf solche Steinformen konzentrierten, die nach unserer Erfahrung auch operativ einfach zu behandeln wären und für die eine Chemolyse nicht hätte entwickelt zu werden brauchen. Die Tatsache, diese isolierten Nierenbeckensteine auflösen zu können, hat uns aber ermutigt, kompliziertere klinische Situationen in Angriff zu nehmen. Darunter verstehen wir unter anderem größere Konkreme, Steine bei anatomischen Mißbildungen, die Behandlung von Einzelniere und die Steinchemolyse bei insuffizienten Nieren. Die hierbei erzielten Ergebnisse haben unsere Anfangsergebnisse bestätigt.

Es muß nun die Frage einer exakten Indikationsstellung zur konservativen Steintherapie durch breite klinische Zusammenarbeit geprüft werden. Es besteht noch eine Vielzahl nicht geklärter Fragen, z. B. die Bedeutung der ascendierenden Infektion bei Dauerkatheterung des Nierenbeckens und die Beeinflussung der Nierenfunktion durch Dauerspülung.

Klinische Ergebnisse, die nach einheitlichen Gesichtspunkten und an verschiedenen Stellen erarbeitet werden, sind nötig, um ein abschließendes Urteil abzugeben. Auch die technische Ausrüstung der Steinchemolyse bedarf der weiteren Entwicklung.

Ebenso sind die Lösungsmittel heute noch nicht der Endzustand des Möglichen. Auch hier wird die Zusammenarbeit der Kliniken, Laboratorien und vielleicht auch der pharmazeutischen Industrie Fortschritte bringen können.

Wir glauben, daß die Chemolyse heute bereits eine Bereicherung des therapeutischen Rüstzeuges für die Steinbehandlung darstellt. Letztes Ziel der Arbeiten muß jedoch sein, nach Klärung der biochemischen Zusammenhänge der Steinentstehung ätiologisch wirksame Medikamente für das Leiden zu schaffen.

9. W. KOLL: Schlußwort

Die heutige Arbeitstagung, die zurückgeht auf die Anregung des Präsidenten der Max-Planck-Gesellschaft, Herrn Professor BUTENANDT, und die durch Mittel der Max-Planck-Gesellschaft gefördert wurde, hat bei allen Teilnehmern die Überzeugung hinterlassen, daß hier in sachlicher Diskussion ein wichtiges therapeutisches Problem gefördert wurde.

Das Ergebnis der Aussprache über die gehaltenen Referate und über die klinischen Demonstrationen läßt sich im wesentlichen in folgenden Punkten zusammenfassen:

1. Die Teilnehmer der Tagung haben die Überzeugung gewonnen, daß die von dem Hamburger Arbeitskreis erarbeiteten Lösungsmittel zur Auflösung von calciumhaltigen Nierensteinen geeignet sind und daß es auch möglich erscheint, harnsäurehaltige Nierensteine aufzulösen.

2. Die klinische Anwendung dieser Lösungsmittel mit Hilfe von Rücklaufkathetern in den Untersuchungen von Herrn Dr. TIMMERMANN haben ergeben, daß die verwendeten Lösungsmittel geeignet sind, Nierensteine der bezeichneten Art in situ aufzulösen und daß dabei bisher keine den Lösungsmitteln zuzuschreibenden schädlichen Wirkungen beobachtet worden sind.

3. Die Aussprache hat ergeben, daß es möglich sein wird, eine klare Indikationsabgrenzung zwischen operativer Behandlung und Spülbehandlung festzulegen.

4. Die Ergebnisse des Hamburger Arbeitskreises und die klinischen Ergebnisse von Herrn Dr. TIMMERMANN haben ein Stadium erreicht, in welchem eine breitere klinisch-therapeutische Prüfung unter Einbeziehung mehrerer urologischer Kliniken berechtigt und notwendig ist. Acht urologische Kliniken sind bereit, sich an dieser therapeutischen Prüfung zu beteiligen. Herr Professor WIRTH, Elberfeld, gibt die Erklärung ab, daß die Farbenfabriken Bayer AG grundsätzlich bereit sind, das erforderliche Lösungsmittel P 48 für die klinischen Versuche kostenlos zur Verfügung zu stellen.

6. Um die Vergleichbarkeit der an verschiedenen Kliniken erhaltenen Ergebnisse zu gewährleisten, wird

a) in einer weiteren Besprechung das Arbeitsprogramm mit allen erforderlichen Einzelheiten festgelegt werden,

b) von jeder an der Prüfung teilnehmenden Klinik ein beauftragter Arzt nach Hamburg delegiert werden, um über die praktische Durchführung des Spülverfahrens durch Herrn Dr. TIMMERMANN im Israelitischen

Krankenhaus und im Max-Planck-Institut für Kulturpflanzenzüchtung informiert zu werden.

7. Herr Dr. TIMMERMANN übernimmt es, eine Übersicht über Personal- und Materialbedarf für je zwei oder vier zu behandelnde Patienten aufzustellen als Grundlage der für die klinische Prüfung zu veranschlagenden Mittel.

Die Arbeitstagung wird geschlossen mit einem Dank an die Teilnehmer und für deren sehr aktive Beteiligung an der Diskussion.