

Aus dem Max Planck-Institut für Kulturpflanzenzüchtung, Hamburg-Volksdorf (Direktor: Prof. Dr. R. v. SENGBUSCH)

Steinwachstum bei Lösungsversuchen mit Renacidin*

Von I. SÜCKER

Mit 5 Textabbildungen

Zusammensetzung und chemische Eigenschaften des Renacidins

Für die Auflösung von Katheterinkrustationen und Harnkonkrementen empfiehlt MULVANEY³ Renacidin. Es handelt sich um ein Gemisch aus „Anhydriden, Laktonen und sauren Salzen“ organischer Säuren, das als 10%ige wäßrige Lösung mit einem pH von 4 zur Chemolyse von Phosphaten und Carbonaten der Erdalkalimetalle (Apatit, Struvit, Brushit) verwendet werden kann. Unsere Analyse ergab als Hauptbestandteil Citronensäure. Papierchromatographisch wurde — allerdings erst nach dem Ansäuern der Probe mit konz. Salzsäure — eine geringe Menge Gluconsäure gefunden, die wahrscheinlich als Lakton vorliegt. Magnesium und Carbonat wurden in größeren Mengen ermittelt, „Anhydride der Äpfelsäure“ (Maleinsäure, Fumarsäure) konnten nicht nachgewiesen werden.

Bei einer Prüfung des Lösungsvermögens in bezug auf Calciumcarbonat (Marmorstückchen) erwies sich Renacidin als wenig wirksam im Vergleich mit Milchsäure, Essigsäure, Äpfelsäure und Citronensäure gleicher prozentualer Konzentration. Je 100 mg Calcium- und Magnesiumcarbonatpulver wurden mit 20 ml einer 10%igen Renacidinlösung auf einer Schüttelmaschine bis zur völligen Auflösung behandelt. 200 mg Carbonat lösten sich nicht mehr. Es blieb ein Rückstand von über 400 mg (!) beim Calciumcarbonat und ca. 5 mg beim Magnesiumcarbonat. Infrarotspektroskopisch und papierchromatographisch wurden Calcium- und Magnesiumcitrat nachgewiesen.

Für die allgemeine Prüfung von Lösungstoffen für Harnsteine (SÜCKER⁴) wird folgende Tropfapparatur verwendet (Abb.1).

Ein Bunsentrichter mit langem Stiel hat am unteren Ende zwei seitliche Öffnungen, über denen ein Stein — in Perlongewebe eingenäht — befestigt ist. Das Lösungsmittel tropft mit definierter Tropfenzahl pro Minute in den Trichter und umspült kontinuierlich das Konkrement. Das als Überlaufgefäß gestaltete Reagensglas taucht in ein auf 38°C erwärmtes Wasserbad ein (Thermostat).

In Abb.2 ist die Abnahme des Gewichtes verschiedener Phosphatsteine in Abhängigkeit von der Zeit dargestellt. Struvit (Magnesiumammoniumphosphat) wird von Renacidin gut gelöst, und zwar 740 mg in

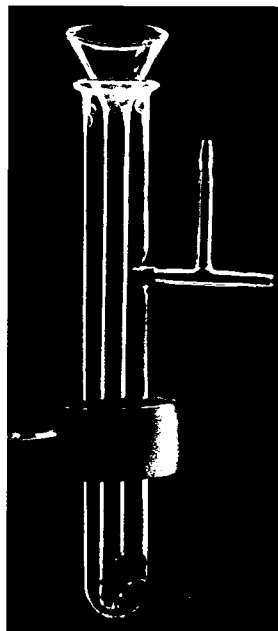


Abb.1. Tropfapparatur für die Prüfung von Lösungstoffen

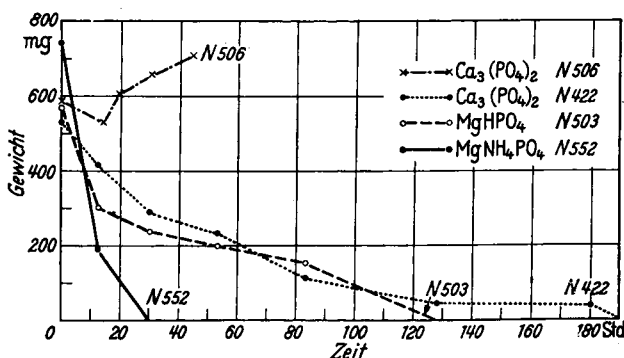


Abb.2. Behandlung von Phosphatsteinen mit Renacidin (Tropfversuch). N 506: Apatit, N 422 Apatit, N 503 Newberyit, N 552: Struvit. Der Apatitstein N 506 zeigt Steinwachstum

* Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft finanziell unterstützt.

30 Std, das entspricht einer mittleren Auflösungs-geschwindigkeit von fast 25 mg/Std. Struvitsteine werden — wie ELLIOT, SHARP u. LEWIS² zeigten — nur im schwach alkalischen Milieu oberhalb pH 7,2 gebildet. Daher begünstigt bereits die Wasserstoffionen-konzentration des Renacidins (pH 4) eine Auflösung des tertiären Magnesiumphosphats. Apatit (tertiäres Calciumphosphat) löst sich — ähnlich wie auch Magnesiumhydrogenphosphat — nur langsam auf (N 422: Apatit und N 503: Newberyit).

Steinwachstum bei calciumhaltigen Konkrementen

Der Apatitstein N 506 zeigte nach anfänglicher Auflösung eine Gewichtszunahme von etwa 180 mg in 30 Std (Abb. 2). In Abb. 3 sind drei Stücke dieses

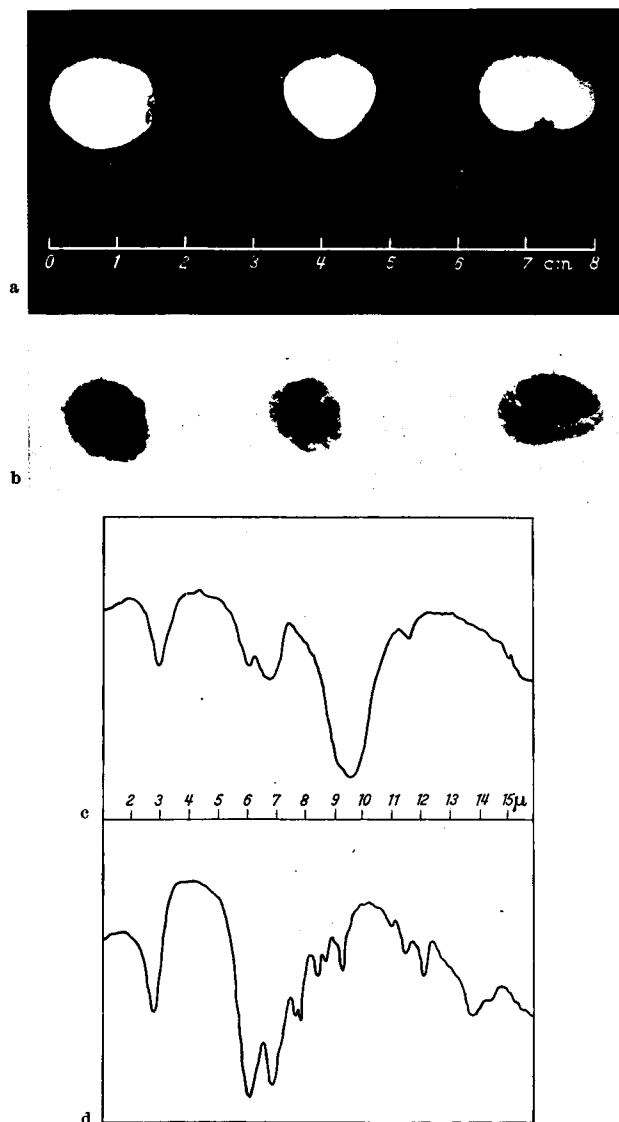


Abb. 3a—d. Apatitsteine nach der Behandlung mit Renacidin. a Photographie, b Röntgenbild, c IR-Spektrum des Kerns: Apatit, Tricalciumphosphat, d IR-Spektrum der Schale: Calciumcitrat

Steines nach der Behandlung mit Renacidin dargestellt. Die Photographie läßt auf eine aufgewachsene weiche Schicht schließen. Im Röntgenbild erscheinen schattenstarke Kerne, umgeben von einer weniger intensiv absorbierenden Substanz. Die beiden Infrarotspektren (Abb. 3c und d) gestatten eine eindeutige Zuordnung: Kern = Calciumphosphat, Schale = Calciumcitrat. Der Phosphatstein ist also teilweise auf-

gelöst worden unter Ausbildung einer den Kern einhüllenden Schicht aus Calciumcitrat. Die Zunahme des Gewichtes des Steines ist bedingt durch das hohe Molekulargewicht des Calciumcitrates (570) gegenüber dem des Phosphats (310).

Harnsteine aus Calciumoxalat, Tricalciumphosphat (Apatit) und Calciumhydrogenphosphat wurden mit Renacidin im Tropfversuch behandelt. Aus Abb. 4 ist zu ersehen, daß alle drei Steine nach 8 Std zunächst an Gewicht verlieren, dann aber zunehmen bis zu einem Maximalgewicht bei 60 Std. Erst nach über 200 Std ist eine allgemeine Gewichtsabnahme festzustellen. Die Röntgenbilder unterhalb des Diagramms zeigen die einzelnen Phasen des Lösungsvorganges bei einem natürlichen Stein aus Brushit (Calciumhydrogenphosphat). Der Phosphatkern wird verkleinert, die Citratschicht wächst. Wenn nach totaler Auflösung des Kerns (Röntgenaufnahme 5) keine Calciumionen für den Aufbau des Calciumcitrats zur Verfügung stehen, beginnt die physikalische Litholyse des Konkrementes. Eine verdünnte wäßrige Lösung des alkalischen Lösungsmittels P 48 (2,5% Trinatriumsalz der Äthylendiamintetraessigsäure) löst die Calciumcitratsteine innerhalb von 8 Std.

Steinwachstum und Auflösung des Kerns wurden nicht nur bei Phosphat-, sondern auch bei Oxalatsteinen beobachtet. Der Rest eines aus Calciumoxalat entstandenen Citratsteines war auch mit P 48 nur schwer aufzulösen. Der Kern (2 mg) bestand aus Harnsäure, die bei der Steinbildung als Kristallisationskeim gewirkt haben könnte.

Einen entsprechenden Effekt wie das Renacidin zeigt auch der Lösungsmittel P 30, die wäßrige Lösung eines Lithiumsalzes der Äthylendiamintetraessigsäure, bei der Reaktion mit Phosphatsteinen im Tropfversuch. Es tritt zwar kein Steinwachstum auf, die Auflösungskurve (Abb. 5) verläuft aber flach und nach 200 Std fast parallel zur x-Achse, d. h. nachdem das Gewicht bis zur Hälfte abgenommen hat, bleibt es in weiteren 160 Std konstant. Die Röntgenbilder lassen wieder deutlich den Phosphatkern erkennen, der von einer weichen Substanz umgeben ist. Im Gegensatz zu der Calciumcitratsteine der mit Renacidin behandelten Phosphatsteine scheint die als Lithiumphosphat identifizierte Schale so dicht zu sein, daß eine totale Auflösung des Kerns wesentlich länger dauern würde. Nur nach mechanischer Zerstörung des Kerns oder der Lithiumphosphatschicht wird das Calciumphosphat vollständig gelöst.

Diskussion

Unter den Bedingungen der von uns verwendeten Tropfapparatur zeigen calciumhaltige Harnsteine bei der Behandlung mit Renacidin ein scheinbares Steinwachstum. Röntgenologisch und IR-spektroskopisch läßt sich nachweisen, daß Calciumcitrat gebildet wird. Die Citronensäure des Renacidins bewirkt eine „Umwandlung“ beispielsweise von Calciumphosphat in Calciumcitrat, also einen Austausch des Säurerestes; Lithiumionen dagegen führen zum Aufbau eines Lithiumphosphatkonkrementes durch Austausch des Kations. Durch doppelte Umsetzung wird aus den Bestandteilen des Harnsteins und den Ionen des Lösungsmittels eine neue, unter den besonderen physikalisch-chemischen Bedingungen (pH, Konzentration der reagierenden Metall- und Säurerestionen) schwerer

lösliche Substanz gebildet. Die Auflösung eines von einer Schale umgebenen Kerns läßt auf eine Diffusion der Ionen durch diese Schicht hindurch schließen. Lithiumphosphat scheint weniger permeabel zu sein als Calciumcitrat, daher die geringe Auflösungswirkung.

Die Auflösungsgeschwindigkeit wird durch die Schalenbildung reduziert. Da die Calciumionen für den

lisationskeim bei der Genese dieses Harnsteins angesehen werden.

Aus den vorliegenden Untersuchungen lassen sich für eine Harnsteinauflösung in vivo folgende Schlüsse ziehen:

Einen praktisch verwendbaren Lösungseffekt zeigt Renacidin nur, wenn es auf Struvitsteine (Magnesiumammoniumphosphat) einwirkt. Die klinischen Erfolge

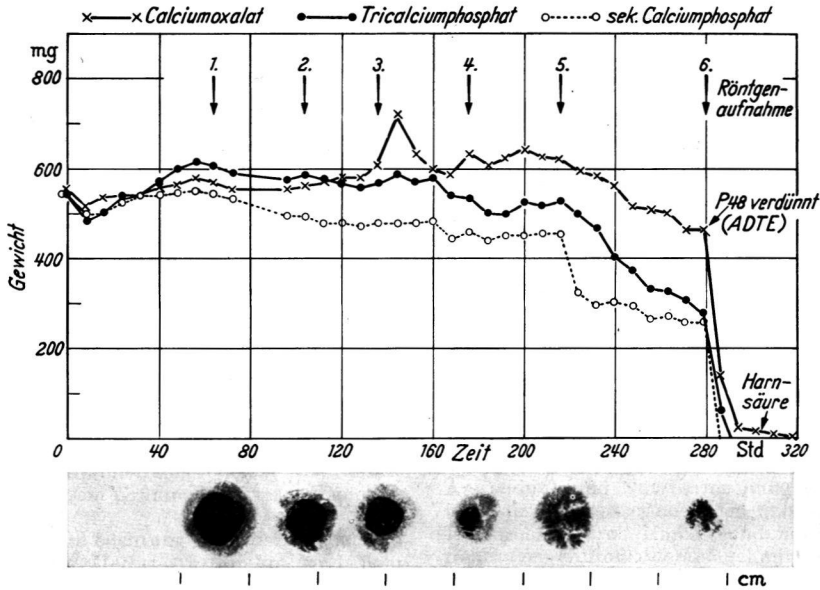


Abb. 4. Behandlung calciumhaltiger Harnsteine mit Renacidin und P 48 (ADTE-Lösung). Steinwachstum, Bildung von Calciumcitrat und Auflösung mit Äthylendiamintetraessigsäure (ADTE)

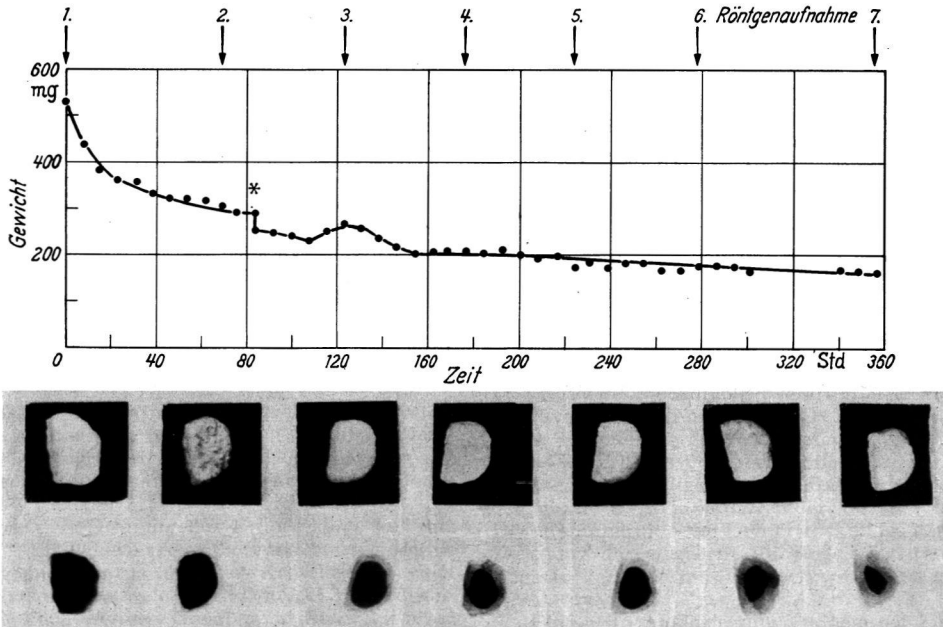


Abb. 5. Behandlung eines Phosphatsteins mit P 30 (Lösung eines Lithiumsalzes der ADTE). Darstellung des Auflösungsverlaufes, Röntgenbilder und Photographien einzelner Stadien. * Probeentnahme für eine flammenphotometrische Analyse der Lithiumphosphatschicht

Aufbau des Calciumcitrats nur aus dem Harnstein stammen können, ist das „Wachstum“ des Konkretes mit der Totalauflösung des Kerns beendet. Der reine Calciumcitratstein wird durch physikalische Litholyse verkleinert. Mit alkalischen Lösungen von Salzen der Äthylendiamintetraessigsäure kann das im sauren Milieu (pH 4) beständige Calciumcitratkonkrement sehr schnell gelöst werden.

Ein winziger Harnsäurekern, der bei der Auflösung eines Oxalatsteins gefunden wurde, könnte als Kristal-

mit Renacidinlösungen (MULVANEY³; WILDBOLZ⁵) lassen darauf schließen, daß die in vivo aufgelösten Konkremente aus Struvit bestanden.

BROSIG, KLOSTERHALFEN u. KAUFMANN¹ erwähnen die Beobachtung mehrerer Autoren über ein Steinwachstum im Verlauf intensiver Citronensäurezufuhr und nach dem Genuß gewisser Nierenheißbäderwässer. Die per os zugeführte Citronensäure bewirkt in erster Linie eine Alkalisierung des Harns und begünstigt daher die Auflösung von Harnsäure. Falls aber

der Citronensäuregehalt des Urins erhöht ist, könnte es zur Ausscheidung von Calciumcitrat und daher zu einer Vergrößerung bereits vorhandener Konkreme kommen. Diese Sekundärsteine lassen sich in relativ kurzer Zeit mit ADTE-haltigen Lösungsmitteln, z. B. P 48, in Lösung bringen.

Trotz der möglichen Störung einer Steinauflösung durch Calciumcitratschichten werden saure Lösungsmittel gelegentlich bevorzugt, besonders bei der Chemolyse von Phosphatkonkrementen, den Rezidiv- und Ausgußsteinen.

Zusammenfassung

Es wird berichtet über eine Gewichtszunahme von calciumhaltigen Harnsteinen bei der in vitro-Behandlung mit Renacidin. Unter einer Calciumcitratschicht wird der Konkrementkern allmählich gelöst. ADTE-

Salze lösen auch die Citrathülle. Gute Lösungseffekte zeigt Renacidin bei Struvitsteinen. Lithiumionen bilden auf Phosphatsteinen eine schwerlösliche Schale aus Lithiumphosphat. Das Steinwachstum und die Ausbildung von Schalen beruhen auf dem Austausch von Kationen (Calcium, Lithium) und Anionen (Phosphat, Citrat).

Literatur. ¹ BROSIG, W., H. KLOSTERHALFEN u. F. KAUFMANN: Z. Urol. 5, 245 (1961). — ² ELLIOT, J. S., R. F. SHARP, and L. LEWIS: J. Urol. (Baltimore) 81, 339 (1959). — ³ MULVANEY, W. P.: J. Urol. (Baltimore) 82, 546 (1959); 84, 206 (1960). — ⁴ SÜCKER, I.: Urologe 2, 229 (1963). — ⁵ WILDBOLZ, E.: Diskussionsbemerkung auf der XX. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie. Wien 1963.

Anschrift: Dr. I. SÜCKER,
Max Planck-Institut für Kulturpflanzenzüchtung,
Abteilung Experimentelle Urologie,
2 Hamburg-Volksdorf, Waldredder 4