

*Sonderdruck*

aus „Der Urologe“, 2. Jahrgang, Heft 4, Juli 1963, S. 243–259

Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg

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

## Die Grundlagen der klinischen Nierensteinchemolyse\*

Von A. TIMMERMANN

Mit 21 Textabbildungen

### *Einleitung*

Eine Umwandlung von in Wasser schwer löslichen Mineralsubstanzen in leicht lösliche Formen bildet das Grundproblem der chemischen Auflösung von Steinen in der menschlichen Niere. Die organischen Anteile, die in der Matrix der Konkreme und in der Gerüstsubstanz der Mineralkristalle vorliegen, sind bei dem Auflösungs Vorgang von sekundärer Bedeutung; sie betragen nur wenige Gewichtsprozent der Steine

\* Herrn Prof. Dr. rer. nat. R. v. SENGBUSCH zum 65. Geburtstag gewidmet.

(v. PHILIPSBORN<sup>16</sup>). Die chemische Auflösung der Mineralsubstanz bedeutet praktisch die Gesamtauflösung eines Steines.

Die Umwandlung des in Wasser schwer löslichen Materials in eine leicht lösliche Verbindung erfolgt mit Hilfe eines geeigneten chemischen Reaktionspartners. Dieser Reaktionspartner, kurz Lösungsmittel genannt, kann theoretisch auf zwei Wegen an den Wirkungsort gebracht werden:

a) Das Lösungsmittel wird auf dem Blutwege durch die Niere in den Harn gebracht.

b) Das Lösungsmittel wird unter Benutzung der ableitenden Harnwege durch Sonden in die Nierenhöhlräume eingeführt.

Die Auflösung der salzartigen Mineralbestandteile der Nierenkonkremente verlangt bestimmte physikalisch-chemische Eigenschaften des Lösungsmittels in bezug auf die Konzentration und Wasserstoffionen-Konzentration. Es bestehen vorerst keine Möglichkeiten, auf dem Blutwege Mittel zuzuführen, die nach renaler Ausscheidung entsprechende Bedingungen in den Hohlräumen der Niere schaffen würden. Damit bleibt praktisch nur der zweite Weg offen: die direkte Zuführung des Lösungsmittels durch Sonden.

Die anatomischen Verhältnisse der ableitenden Harnwege gestatten einen direkten Zugang in die Nierenhöhlräume und schaffen damit eine Möglichkeit, steinauflösende Behandlungen in der Niere durchzuführen. Dieser Weg wurde allerdings erst gangbar, nachdem die urologische Technik die nötigen Instrumente entwickelt hatte. Als Zuleitungskanal wurden von anderen Untersuchern ein oder mehrere Harnleiterkatheter aus Weichgummi oder Seidengespinnst benutzt. Auch doppelläufige Katheter fanden Verwendung.

Die Lösungsmittel wurden durch wiederholte Instillationen oder auch durch Dauerspülungen über Stunden und Tage in das Nierenbecken gebracht.

Die ersten Versuche in dieser Richtung datieren aus dem Jahre 1924 (CROWELL<sup>6</sup>). Seither ist dieses Verfahren vielfach angewendet, und erfolgreiche Auflösungsversuche an menschlichen Nierensteinen sind in vielen Fällen mitgeteilt worden. Die Lösungsmittel waren Gemische verschiedener organischer Säuren.

Aus der amerikanischen Literatur sind am bekanntesten die Mitteilungen von SUBY<sup>25</sup> über die Sol. G. u. M., ferner von ABESHUSE u. WEINBERG<sup>1</sup>, GEHRES u. RAYMOND<sup>9</sup> über die erstmalige Anwendung von Verbindungen der ADTE (Äthylendiamintetraessigsäure). Im neueren Schrifttum berichtete MULVANEY<sup>15</sup> über das Mittel Renacidin, dessen genaue chemische Zusammensetzung nicht veröffentlicht ist, das aber organische Säuren als Grundlage enthält.

Untersuchungen, über die im deutschen Schrifttum berichtet wird, sind vor anderen durch STAEBLER<sup>21</sup> durchgeführt worden, der eine Mischung verschiedener Verbindungen der Citronensäure als Lösungsmittel benutzt.

Über die klinischen Ergebnisse dieser verschiedenen Untersuchungen wird in der Literatur einheitlich berichtet:

Die chemische Nierensteinauflösung in vivo ist unbefriedigend, nur Einzelerfolge können verzeichnet werden. Klinische Schwierigkeiten, wie Fieber, Schmerzen und anderes, verhindern eine generelle Verwendung der Verfahren und Lösungsmittel (BOEMINGHAUS<sup>2</sup>). Erfolgreiche Versuche konnten nur bei Steinbildungen von Phosphat- oder Carbonatstruktur festgestellt werden. Über Auflösungen von Oxalatsteinen wird nicht berichtet. Dieses Urteil wurde auch in der neueren Literatur nicht entscheidend geändert (BROSIG, KLOSTERHALFEN u. KAUFMANN<sup>4</sup>).

#### *Die Wirkung organischer und anorganischer Säuren als Steinlösungsmittel*

Zahlreiche organische Säuren haben die Fähigkeit, calciumhaltige Steinminerale zu lösen. Als besonders

wirksam sind bekannt unter anderen Maleinsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, Citronensäure, Mandelsäure.

Ihr Wirkungsbereich liegt bei einer Wasserstoffionen-Konzentration, die eine Anwendung in der menschlichen Niere erlaubt. Dieser günstige Lösungseffekt besteht allerdings nur für Calciumcarbonat, sekundäres Calciumphosphat, tertiäres Calciumphosphat. Calciumoxalat ist in den genannten organischen Säuren kaum löslich.

Das Auflösungsvermögen der anorganischen Säuren für Calciumoxalat und für die anderen Steinminerale liegt in einem pH-Bereich, der eine Anwendung in der lebenden Niere nicht gestattet.

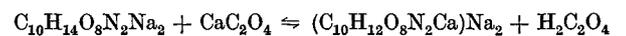
GEHRES u. RAYMOND<sup>9</sup> haben 1951 erstmalig über die Verwendung der Äthylendiamintetraessigsäure (ADTE) zur Nierensteinauflösung berichtet. Der Lösungseffekt entsteht durch eine Komplexbildung zwischen der ADTE und dem Calciumion der Mineralien.

Die ADTE kann im Gegensatz zu den oben genannten organischen Säuren innerhalb der physiologisch zuträglichen pH-Grenzen sowohl Calciumoxalat als auch die anderen Steinminerale lösen (SCHWARZENBACH<sup>18</sup>).

Calciumphosphat und -carbonat sind ebenfalls über ihre Calciumionen durch die ADTE lösbar. Sie sind leichter löslich als das Calciumoxalat.

Die ADTE bildet mit dem Calciumion dieser Salze einen stabilen wasserlöslichen Chelatkomplex (SCHWARZENBACH<sup>18</sup>; SÜCKER<sup>22</sup>). Das Lösungsmaximum für Calciumoxalat, das wichtigste Nierensteinmineral, liegt bei allen untersuchten Verbindungen der ADTE im alkalischen Milieu.

Die chemische Bildungstendenz dieses Komplexes ist so groß, daß schon in schwach alkalischer Lösung das Gleichgewicht



stark zugunsten der Komplexbildung verschoben ist. Voraussetzung für eine weitgehende Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten des wasserlöslichen Calciumkomplexes ist die Neutralisierung der bei der Reaktion frei werdenden Wasserstoffionen. Dies ist durch Puffersubstanzen zu erreichen. Als Puffersubstanz in einem physiologisch verträglichen alkalischen pH-Bereich können Amine verwendet werden. Die bei der Komplexbildung entstehende freie Oxalsäure wird in leicht lösliche Ammoniumsalze überführt (BROZINSKI, v. SENGBUSCH u. TIMMERMANN<sup>5</sup>; SÜCKER<sup>22</sup>).

Auf Grund seines pharmakologisch günstigen Verhaltens ist das Triäthanolamin als Puffersubstanz besonders geeignet. In gleicher Weise kann auch der organische Trispuffer (Trisoxymethylaminomethan) verwendet werden (GOMORI<sup>10</sup>).

Eine derartig gepufferte Lösung der ADTE kann auch in einem sauren Harnmilieu stark calciumlösend wirken.

Die Puffersubstanz Triäthanolamin kann in Nebenwirkung durch eine Verbindung mit Harnsäure ein wasserlösliches Triäthanolammoniumurat bilden. Hierdurch werden auch Harnsäureanteile in Mischkonkrementen lösbar.

Das Triäthanolamin wirkt außerdem aufweichend auf die organischen Konkrementanteile durch seine oberflächenaktiven Eigenschaften.

Die Lösungsfähigkeit der gepufferten ADTE-Lösungen ist so weit gespannt, daß über 90% aller

Steinarten der Niere bzw. ihre Mineralien lösbar sind (PRIEN nach SARRE<sup>17</sup>).

Nach dem derzeitigen Stand der Kenntnisse über komplexbildende Verbindungen scheinen die ADTE und ihre Salze für chemische Auflösungen von Konkrementen in der menschlichen Niere, die Chemolyse, die günstigsten Voraussetzungen zu haben.

Diese Eigenschaften beziehen sich vor allem auf das gemeinsame Lösungsvermögen für alle calciumhaltigen Mineralien der Steine. Es unterliegt dabei keinem Zweifel, daß die Calciumphosphat- und Carbonatkonkremente auch durch Stoffe anderer chemischer Zusammensetzung zu lösen sind.

#### Die chemische Zusammensetzung der Konkreme und die Steinlösungsmittel

Die Beurteilung der chemischen Zusammensetzung eines Steines in vivo ist nur an Hand von Röntgenaufnahmen möglich. Die Form des Steines, die röntgenologische Schattendichte und die erkennbare innere Baustruktur der Konkreme erlauben Rückschlüsse auf die chemische Beschaffenheit der Mineralien. Der

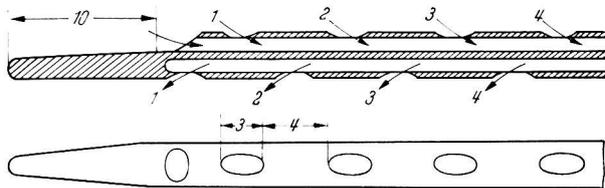


Abb. 1. Katheterkopf mit weicher Führungsspitze

Unsicherheitsfaktor ist dabei erheblich. Fehlbeurteilungen sind bei allen Mischkonkrementen unvermeidbar (BOSHAMER<sup>3</sup>; SÜCKER<sup>23</sup>).

Für die Entwicklung einer chemolytischen Therapie der menschlichen Nierensteine ist diese Feststellung ein wesentliches Hindernis gewesen. Es konnte nur durch die Zusammenstellung einer umfassend wirkenden Lösungsmittelkombination ausgeglichen werden. Diese Möglichkeit ist durch den Wirkungsmechanismus der ADTE, der gemeinsamen chemischen Basis der Lösungsmittel, gegeben.

Chemische und physiologische Untersuchungen (V. SENGBUSCH, SÜCKER u. TIMMERMANN<sup>20</sup>; SENGBUSCH, KALLISTRATOS u. TIMMERMANN<sup>19</sup>) zusammen mit klinischen Erprobungen haben ein Steinlösungsmittel ergeben, das vorbehaltlich weiterer Entwicklungen ein Optimum an Auflösungsvermögen und Verträglichkeit besitzt. Es enthält neben verschiedenartig gepufferten Salzen der ADTE antiphlogistisch wirkende Stoffe zur Erhöhung der Gewebeverträglichkeit, ferner Antibiotica (KALLISTRATOS<sup>11</sup>; SÜCKER<sup>24</sup>).

Eine Variante dieser Kombination ist das Mittel P 30, bei dem als Kation das Lithium verwendet wird. Lithium bzw. P 30 sind auf Grund ihrer speziellen pharmakologischen Eigenschaften besonders zur Lösung harnsäurehaltiger Konkreme geeignet. (V. SENGBUSCH, KALLISTRATOS u. TIMMERMANN<sup>19</sup>; SÜCKER<sup>24</sup>; KALLISTRATOS<sup>11</sup>).

#### Die klinisch-technische Anwendung der Steinlösungsmittel (Chemolyse)

Die klinische Anwendung der Steinlösungsmittel erfolgt in Form einer Nierenbeckendauerspülung

(BROZINSKI, V. SENGBUSCH u. TIMMERMANN<sup>5</sup>; V. SENGBUSCH, SÜCKER u. TIMMERMANN<sup>20</sup>; V. SENGBUSCH, KALLISTRATOS u. TIMMERMANN<sup>19</sup>).

Die Flüssigkeitskapazität des normalen Nierenbeckensystems beträgt 8–10 cm<sup>3</sup>. Bei spastischer Kontraktion der Hohlräume kann das gleiche System auf 2–3 cm<sup>3</sup> Füllung verringert sein. Bei hydronephrotischer Veränderung einer Niere, wie es bei Stein-

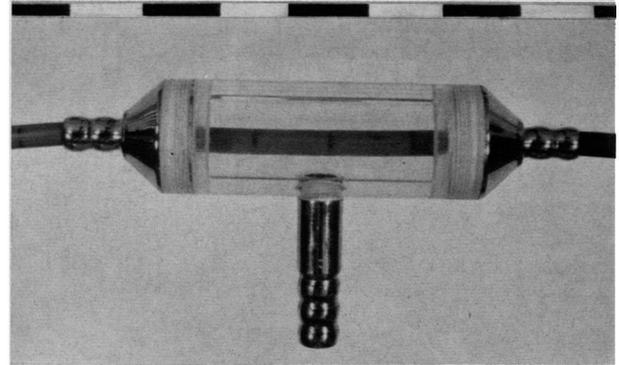


Abb. 2. Katheteranschlußkapsel

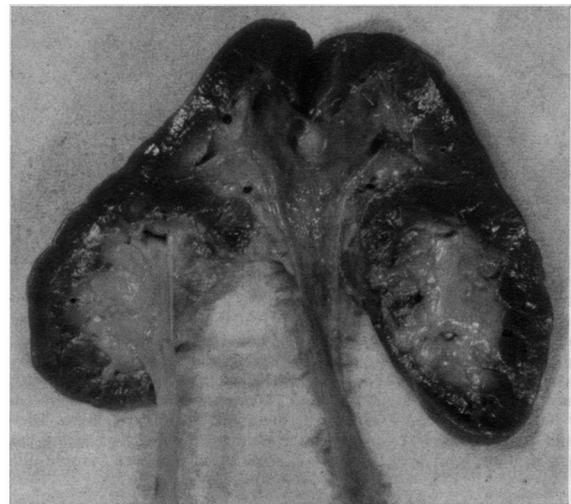


Abb. 3. 538/61 Israel. K. H. Dr.-Ing., B., Hans, geb. 2. 6. 1908 (siehe auch Abb. 4). Sektionspräparat: Linke Niere Dr. B. (Doppelniere). 1. Linker Nierenteil (cranial) nach 92 Std Spüldauer mit P 30. 2. Linker Nierenteil (caudal): normales unbehandeltes Nierenbecken

erkrankungen nicht selten vorliegt, kann das Fassungsvermögen der Hohlräume ein Vielfaches der genannten Werte betragen.

Die jeweilige Kapazität des Nierenbeckensystems bildet die Grundlage für eine Nierendauerspülung mit flüssigen chemischen Steinlösungsmitteln.

Für eine störungsfreie Durchführung der Spülung ist wegen der besonderen anatomischen und funktionellen Verhältnisse der Nierenhohlräume die Entwicklung zusätzlicher urologischer Instrumente und die Verwendung besonderer medizinischer Geräte erforderlich. Die klinisch-technische Ausrüstung setzt sich wie folgt zusammen:

1. Nierenbeckenspülkatheter verschiedener Größen.
2. Ein gerades Operationscystoskop mit Katheterdurchlaßöffnung 12 Charr.
3. Katheteransätze für eine Zu- und Ablaufregelung der Lösungsmittel.
4. Eine Saugpumpe der Fa. „Atmos“ (Spezialausführung).

5. Ein Röntgen-Bildverstärker.

6. Spülmittel und Auffangbehälter der Lösungsmittel.

*Zu 1.* Die Spülkatheter werden aus Kunststoffmaterial hergestellt. Sie sind doppelläufig mit einem Zu- und Ablaufkanal in einem Lumenverhältnis 1:2. Der Flüssigkeitsdurchlauf in der Niere erfolgt durch einen besonderen Spülkopf, bei dem zwei oder vier getrennt angeordnete Zu- und Ablauföffnungen eine

*Zu 4.* Die ungehemmte und steuerbare Zirkulation der Lösungsmittel durch das dünnkalibrige Kanalsystem der Katheter erfordert unter Umständen eine Unterstützung durch mechanische Saugkräfte. Diese werden durch ein Pumpaggregat hergestellt und sind durch Manometer-Kontrolle den jeweiligen Erfordernissen entsprechend einzustellen.

*Zu 5.* Die Lagekontrolle des Katheterspülkopfes im Nierenbecken erfolgt am zweckmäßigsten durch einen Röntgenbildverstärker. Durch Röntgenkontrastmittelpülung ist gleichzeitig die Flüssigkeitszirkulation in den Hohlräumen zu überwachen.

*Zu 6.* Die Lösungsmittel werden in den üblichen Infusionsflaschen mit 1000 cm<sup>3</sup> Kapazität geliefert. Der Höhenabstand der Bürette über dem liegenden Patienten beträgt etwa 1 m. Die Zuleitung erfolgt durch die industriellen Infusionsbestecke aus Kunststoffmaterial mit Tropfkapsel. Der Zuleitungsschlauch wird vor der Einmündung in den Spülkatheter in mehreren Windungen in einen elektrischen Thermophor gelagert, so daß eine Flüssigkeitserwärmung auf Körpertemperatur ermöglicht wird. Der Ablaufschlauch wird in eine Bettflasche üblicher Art geleitet, die durch einen doppelperforierten Gummistopfen verschlossen ist. Die eine Öffnung übernimmt den ableitenden Schlauch, der luftdicht angeschlossen wird. Die zweite Öffnung wird mit dem Vakuumanschluß des Pumpen-Aggregates verbunden.

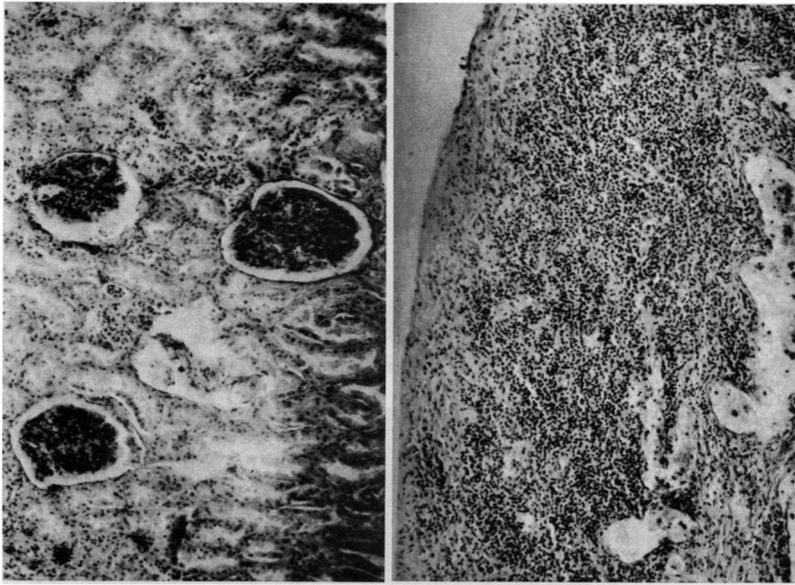


Abb. 4. Sektionsdiagnose (Dr. FINCK). Grundleiden: Nephrolithiasis. Todesursache: Lungenembolie. Organdiagnose: Doppeltes Nierenbecken und doppelter Ureter li. Histologischer Befund (Dr. SELBERG). Im Nierenparenchym findet sich eine akute venöse Hyperämie, die sich besonders an den Glomerulus äußert. In der Rinde sind ganz spärliche Narben, sonst keine pathologischen Veränderungen nachweisbar. In der Nierenbeckenwand findet sich eine ungleichmäßige chronische unspezifische Entzündung mit erheblicher Fibrose des Schleimhautstromas und Hypertrophie der glatten Muskulatur. Das autolytische Schleimhautepithel ist nahezu vollständig abgelöst, einwandfreie Ulcerationen sind nicht zu sehen. Nur stellenweise reichen die Infiltrate in das Nierenbeckenfettgewebe. Sie bestehen aus Plasmazellen, Lymphocyten und vielfach auch eosinophilen Leukozyten, wie man es bei der chronischen Pyelitis häufig sieht. Hyperämie der Nierenbeckenwand. Keine Phlebitis. Beurteilung: Demnach finden sich keine destruirenden Prozesse in der Nierenbeckenwand, eschweige denn im Nierenparenchym. Die chronische Pyelitis unterscheidet sich in nichts von der bei größeren Nierenbeckensteinen häufig zu findenden. Sie muß schon Monate, wenn nicht Jahre alt sein, da sich bereits Lymphfollikel innerhalb der Infiltrate erkennen lassen

Zirkulation in den Nierenhohlräumen ermöglichen (Abb. 1).

Der Spülkopf läuft aus in eine filiforme, weiche Leitspitze, die eine Einführung der Sonde in den Harnleiter erleichtert. Die Katheter werden in 9 und 12 Charr, Durchmesser hergestellt mit einer Gesamtlänge von 130 cm.

*Zu 2.* Zum Einführen der Spülkatheter 12 Charr, ist ein Op.-Cystoskop mit besonders weitem Durchlaufkanal erforderlich. Um diese Erfordernisse zu erfüllen, wurde ein gerade verlaufendes Instrument entwickelt mit konischer Spitze und entsprechendem Katheterkanal.

*Zu 3.* Der Zu- und Ablauf der Spülflüssigkeit wird durch ein besonders gebautes Katheterende geregelt. Der Zulauf erfolgt durch den dünneren Katheterkanal, der am äußersten Katheterende mündet. Die Halbkreisform des Kanallumens erfordert einen Zulaufstützen, der in die Öffnung eingepaßt ist.

Der Ablauf der Flüssigkeit wird durch eine seitliche Mündung des Rücklaufkanals geleitet, ca. 15 cm oberhalb des Katheterendes. Der weitere Ablauf der Flüssigkeit wird durch eine Anschlußkapsel ermöglicht, die luftdicht durch Gummiverschlüsse angepaßt wird (Abb. 2).

aufgehoben werden. Es verbleibt nur eine leichte peristaltische Bewegung in den Hohlräumen, die von den Atmungsbewegungen des Nierenkörpers abhängig ist. Beim künstlichen Durchlauf von Flüssigkeiten im Nierenbecken kann der Strömungsdruck den peristaltischen Entleerungsmechanismus der Hohlräume erneut auslösen. Die Steigerung des Druckes kann eine derart kräftige peristaltische Welle verursachen, daß die Aufnahmefähigkeit des Rücklaufsystems trotz maschineller Absaugkräfte für den Flüssigkeitsstrom nicht ausreicht. Die Flüssigkeiten werden dann neben der Sonde in die Blase entleert. Deshalb muß die Strömungsgeschwindigkeit den jeweiligen Nierenbeckenverhältnissen angepaßt werden. Das geschieht auf Grund von pyeloskopischen Beobachtungen der Niere.

Durch körperwarme Röntgenkontrastmittel werden die Hohlraumverhältnisse der Niere mit Stein- und Sondenspülkopf in den verschiedenen funktionellen Phasen zur Darstellung gebracht. Für die Durchführung einer Dauerspülung der Niere ist die Lage des Sondenspülkopfes von Bedeutung: Die Öffnungen des Zu- und Ablaufsystems müssen sämtlich oberhalb des Harnleiterabganges frei im Nierenbeckenkelchsystem

#### Der Funktionsablauf der Dauerspülung

Der peristaltische Entleerungsvorgang im Nierenbecken wird durch die Harnfüllung reflektorisch ausgelöst. Durch Einlegen einer Dauersonde kann der Reflex fast völlig

liegen. Durch pyeloskopische Beobachtungen konnte festgestellt werden, daß bei der geschilderten Lage der Sonde eine vollständige Durchspülung der gesamten Nierenbeckenkelchräume erfolgt. Im anderen Falle werden kolikartige Spasmen im Harnleitersystem ausgelöst und die Lösungsmittel in die Blase gepreßt. Durch Lagekorrekturen der Sonde und Regulierung der Strömungsgeschwindigkeit der Lösungen wird eine optimale Füllung des Nierenbeckens erzielt. Der Strömungsdruck wird durch die Tropfenzahl am Sondenablauf gemessen. Mehrfache Überprüfungen sind so lange notwendig, bis das Harnsystem sich an den Spülvorgang gewöhnt hat. Absolute Schmerzfreiheit des Patienten während des Spülvorganges zeigt den richtigen Behandlungsablauf an. Aus der Erfahrung wird eine durchschnittliche Spülgeschwindigkeit von ca. 400–600 cm<sup>3</sup> Lösungsmittel/Std, d. h. 120–150 Tropfen/min angestrebt. Die untere Wirkungsgrenze der Lösungsmittel scheint bei ungefähr 60 cm<sup>3</sup>/Std zu liegen.

Es ist unwesentlich, ob das Druckgefälle zwischen der Zulaufbürette über dem Kranken und der Auffangflasche für eine ungehemmte Lösungszirkulation ausreichend ist oder ob zusätzlich ein maschinelles Ansaugvakuum benötigt wird. Die engen Kanäle der Sonde 9 Charr. erfordern relativ häufig zusätzliche maschinelle Saugkräfte, besonders wenn stark infizierte Nieren mit reichlicher Schleim- und Eiterbildung behandelt werden müssen. Es empfiehlt sich in solchen Fällen, nach einer Anfangszeit von etwa 1 Woche, die 9 Charr.-Sonde durch eine von 12 Charr. zu ersetzen.

Mechanische Störungen im Spülvorgang werden bei richtiger Sondenlage im allgemeinen durch Schleimsubstanzen verursacht. Kleinere Behinderungen können durch Ansaugen und Gegenspülungen mit einer Lürschen-Spritze beseitigt werden. Im anderen Falle ist ein Sondenwechsel erforderlich. In allen Fällen muß eine, wenn auch kurzfristige Unterbrechung der Behandlung erfolgen, da sonst schmerzhafte Stauungen und eventuell Fieberreaktionen unvermeidbar sind.

Durch pyeloskopische Kontrollen muß der gesamte Behandlungsablauf in kurzen Abständen überwacht werden, um Lageverschiebungen der Sonde und damit Komplikationen zu vermeiden.

Es ist beobachtet worden, daß bei einer U-, S- oder kreisförmigen Lage des Spülkopfes der Sonde, wie es hydronephrotisch erweiterte Nierenbecken oder Einzelkelche bedingen können, ein „Shunt“ (Zirkulationsleerlauf) im Flüssigkeitsumlauf entsteht. In solchen Fällen geht der Spülvorgang mühelos vor sich, aber der Auflösungseffekt bleibt aus, weil keine ausreichende Berührung der Steinoberfläche mit dem Lösungsmittel erfolgt.

Bei der pyeloskopischen Kontrolle der Sonde muß geprüft werden, ob eine freie Lage der Sondenspitze im Nierenbecken-Kelchraum besteht, da ein Eindringen in das Nierenparenchym möglich ist. Dieser Zustand kann gelegentlich durch die Atembewegung der Niere hervorgerufen werden. Das Eindringen der Sondenspitze in das Gewebe wird im allgemeinen von dem Patienten nicht empfunden. Blutungen oder entzündliche Reaktionen wurden hierbei nicht beobachtet. Es empfiehlt sich, trotzdem die Sonde für einige Tage zu entfernen, was ohne Mühe möglich ist. In der gleichen Zeit ist eine antibiotische Medikation angezeigt.

Unabhängig von den pyeloskopischen Beobachtungen werden die fortschreitenden Phasen der Steinauf-

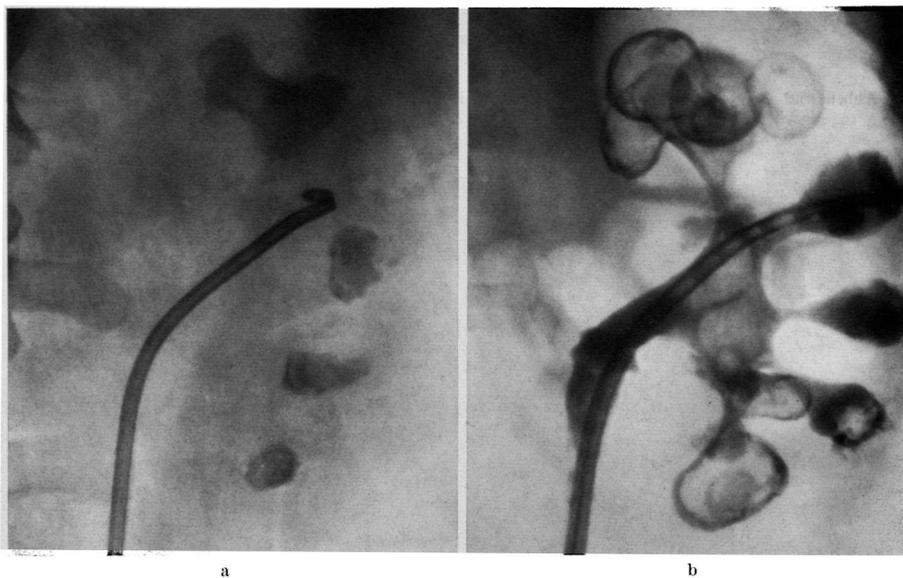


Abb. 5a und b (2021/62 Israel. K. H.). M., Christian, geb. 7. 10. 1916. a Zustand nach Chemolyse von neun Nierenbeckenkelchsteinen II. Restkonkremente in vier Kelchräumen mit Pyonephrose. b Retrogrades Pyelogramm: Schleimhäute der Konkreme und eingedickte Eitermassen in den Kelchräumen

lösung durch Röntgenaufnahmen in Abständen von 1 Woche oder kürzer geprüft und bildmäßig festgehalten.

#### *Die klinische Vorbereitung der Dauerspülung*

Jeder Nierensteinkranke, bei dem eine chemolytische Steinbehandlung vorgesehen ist, wird intermistisch auf seinen zentralen und peripheren Kreislaufzustand geprüft.

Die speziellen Vorbereitungen der Kranken für eine Steinchemolyse entsprechen der einer cystoskopischen Untersuchung.

Es wird ein allgemeines Sedativum verabfolgt. Das Einführen der Spülsonde erfolgt in Schleimhautanaesthetie der Urethra. Nur in seltenen Fällen ist ein i.v. Kurznarkoticum oder eine epidurale Anaesthetie erforderlich.

Der Körper des Patienten wird durch Senken des cystoskopischen Tisches in eine starke Lordosestellung gebracht. Es bewirkt eine optimale Streckung des Harnleiters und erleichtert das Eingleiten der großkalibrigen Sonde in die Niere.

Der bei 37°C sehr steife Plastik Katheter wird unmittelbar vor dem Einführen im Wasserbad auf 80 bis 90° erwärmt. Er verliert für wenige Minuten jede Festigkeit und paßt sich den Krümmungen des Harnleiters an. Das Einlegen geschieht in diesem Zustand

müheles und ohne wesentliche Schmerzempfindung für den Patienten. Nach wenigen Minuten hat der Katheter seine frühere steife Konsistenz wiedererlangt, so daß eine Lageverschiebung oder ein Herausgleiten durch die Harnleiterperistaltik kaum möglich ist.

Der Katheter wird bei männlichen Patienten in der üblichen Form durch Pflasterzüge am Membrum penis fixiert. Bei weiblichen Patienten wird neben der Sonde

zunächst nur wenige Stunden, auf das eigentliche Lösungsmittel übergegangen. Es wird auch dann noch die Tropfgeschwindigkeit gedrosselt, bis die Gewähr besteht, im allgemeinen nach 2–3 Tagen, daß die Spülung ohne Schmerzen oder Fieberreaktion abläuft. Nachdem der Kranke mit den sich wiederholenden Vorgängen vertraut geworden ist, kann die Spüldauer gesteigert werden.

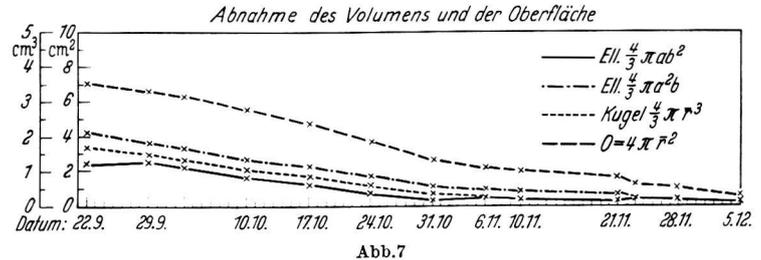
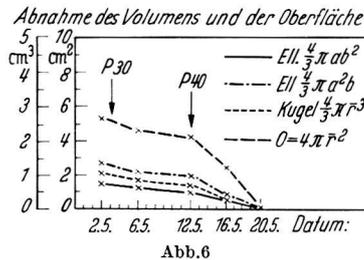


Abb.6 und 7. Verkleinerung von Nierensteinen infolge chemolytischer Behandlung mit den Lösungsmitteln P 20, P 40 und P 50 (I. STÜCKER)

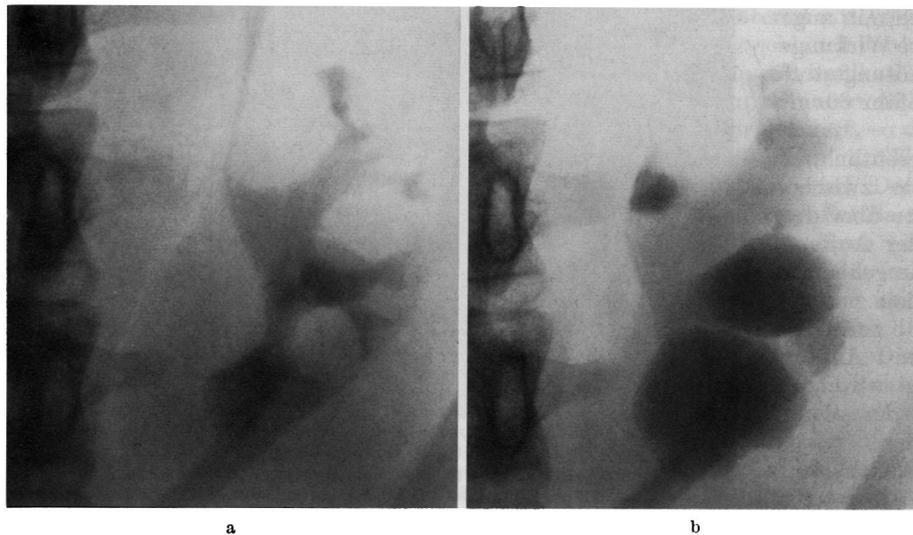


Abb.8 a und b. (752/62 K. H. Bethanien). B., Jörn, geb. 14. 5. 1944. a Pyelogramm vor Chemolyse eines rechtsseitigen Nierenbeckensteines. Hydronephrose re. b Pyelogramm-Kontrolle nach Steinauflösung. Normalisierung der Hydronephrose. Keine Veränderung am Parenchymstein

ein Ballonkatheter (18 Charr.) in die Blase eingeführt. Beide Rohre werden durch Pflasterstreifen fest miteinander verbunden.

#### Die Spültechnik

Jede Dauerspülung wird zur Vermeidung von Störungen mit physiologischer Kochsalzlösung begonnen, deren Tropfgeschwindigkeit auf die vorher bestimmte Tropfzahl des Patienten eingestellt ist. Die Dauer dieser einleitenden Spülung kann wenige Stunden, aber auch mehrere Tage betragen. Bestimmend hierfür ist die subjektive Empfindlichkeit des Kranken (Fremdkörpergefühl) und der klinische Allgemeinzustand. Von wesentlicher Bedeutung hierfür ist die urologische Vorgeschichte, insbesondere operative Vorbehandlungen der Niere, eventuell Einzelnieren, Funktionsleistung des Organs und pyonephrotische Veränderungen.

Die Spüllösungen müssen stets so erwärmt werden, daß sie bei Eintritt in den Körper noch 37° Temperatur besitzen. Überhaupt ist eine Wärmeapplikation des Körpers in jeder Weise eine große Erleichterung für den Kranken. Erst wenn der Patient das Fremdkörperempfinden völlig verloren hat, wird langsam steigend,

Es muß angestrebt werden, möglichst eine 24stündige Spülbehandlung pro Tag durchzuführen.

Es wird abwechselnd, entsprechend der unterschiedlichen individuellen Empfindlichkeit der Patienten, mit ADTE-Lösungen und schleimlösenden Stoffen (Mucolytica) gespült. Für den letztgenannten Zweck wird ausschließlich eine Lösung der oberflächenaktiven Verbindung Pluronic F 68 (v. SENGBUSCH, KALLISTRATOS u. TIMMERMANN<sup>19</sup>) in Kombination mit Chloramphenicol erfolgreich verwendet.

#### Die Infektion der Harnwege und die Verwendung von Antibiotica

Die häufigsten klinischen Störungen einer chemolytischen Nierensteinbehandlung sind Schmerzen und pyelitische Fieberschübe. Die Ursachen der Schmerzen wurden oben beschrieben und die Möglichkeiten ihrer technischen Beseitigung aufgezeigt.

Fieberreaktionen während der Behandlung sind stets bakteriell bedingt. Unabhängig von der Herkunft der Infektionen, ob bereits vor der Behandlung durch das Steinleiden vorhanden oder ob durch eine Bakterienwanderung über die Dauersonde per continuitatem verursacht, stets ist eine mechanische Störung

in der Zirkulation der unmittelbare Anlaß der Fieberreaktion.

In diesen Fällen ist die Beseitigung der Zirkulationshemmung und die Verbesserung der Nieren-

ergaben trotz dieser antibiotischen, bakteriostatischen Maßnahmen stets einen infizierten Harn. Die Untersuchungen der Bakterienkulturen brachten eine auch während der Behandlung wechselnde Mischflora. Nach

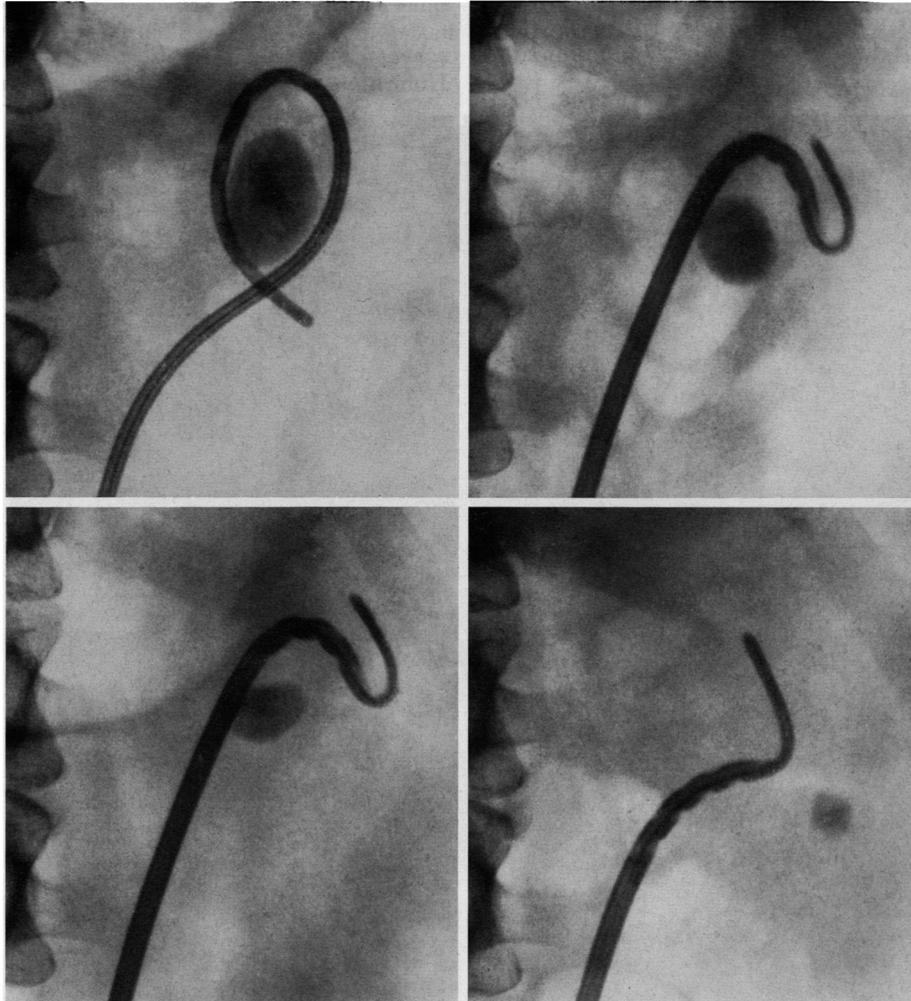


Abb.9 (521/61 K. H. Bethanien). K., Fritz, geb. 3. 11. 1908. Verkleinerung eines großen Solitärsteines im Nierenbecken. Spülstunden: 745

beckendrainage eine zwangsläufige medizinische Maßnahme. Es bleibt dabei offen, ob der Zweck besser durch die liegende Dauersonde oder nach Entfernung derselben durch die Harnleiterfunktion allein erreicht wird. In beiden Fällen ist die Verwendung antibiotischer Medikamente unerlässlich.

Die Bakterienflora der Harnorgane ist im allgemeinen unter den gegebenen Bedingungen eine Mischflora. Entsprechend müssen Antibiotica mit einer großen Wirkungsbreite verwendet werden, wie sie im Chloramphenicol und in den Tetracyclinen vorhanden sind. Die erforderliche Tagesmenge und Behandlungsdauer werden durch das klinische Gesamtbild bestimmt.

Zur Einschränkung der bakteriellen Infektion der Harnwege, wie sie bei einer Dauersondenlage über mehrere Wochen unvermeidbar ist, wurde bisher eine laufende antibiotische Medikation als Bakteriostaticum während der gesamten Behandlungsdauer durchgeführt. Die Kranken erhielten täglich 250 mg eines Breitspektrumantibiotiums in Verbindung mit Vitamin-Komplexpräparaten.

Wiederholte bakteriologische Kontrollen des Nierenbeckensurins während der klinischen Chemolyse

Abschluß der klinischen Behandlung wurde ambulant über längere Zeit eine gezielte antibiotische Medikation fortgesetzt und durch eine den Harn stark ansäuernde Therapie ergänzt.

Die Ergebnisse der Kontrolluntersuchungen des Harns nach Beendigung der Chemolyse waren ungleichmäßig und ergaben:

1. Positive Bakterienbefunde, verbunden mit Albuminurie und pathologischen Sedimentbefunden.
2. Bakteriologisch steriler Harn mit Albuminurie und pathologischen Sedimentbefunden.
3. Steriler Harn ohne Albuminurie und ohne pathologische Sedimentbefunde.

In diesem Zusammenhang ist zu fragen, inwieweit die Nierenbeckendauersonde und eine Dauerspülung im Nierenbecken die Ursache für eine ascendierende Pyelonephritis sein könnten.

Die histologischen Untersuchungen der Niere eines nach Abschluß der Spülbehandlung interkurrent verstorbenen Patienten ergaben keine Hinweise für derartige Zusammenhänge. Während chronisch-entzündliche Rundzelleninfiltrate in der Mucosa und Submucosa des Nierenbeckens bestanden, waren das Nierenparenchym und das Interstitium frei von

entzündlichen Veränderungen. Es konnte histologisch nicht entschieden werden, inwieweit die Schleimhautveränderungen ursächlich durch die Anwesenheit des Konkretes oder durch den chemolytischen Vorgang entstanden waren (Abb. 3 und 4).

Für die Feststellung einer gewebeschädigenden Wirkung des Verfahrens sind diese Befunde von Bedeutung.

Ausgehend von dem Prinzip der Spül- und Drainage infizierter Körperhöhlen in der allgemeinen Medizin, wurde die Nierenbeckendauerspülung mit physiologischer Kochsalzlösung und antibiotischen Zusätzen (0,02% Chloramphenicol) in die Urologie eingeführt.

Diese Spülungen bewirken neben einer mechanischen Entfernung von Schleimsubstanzen aus dem Hohlraumsystem der Niere auch eine lokale anti-



Abb. 10 (565/61 Israel. K. H.). H., Vincent, geb. 2. 6. 1908. Totalauflösung eines Solitärsteines im Nierenbecken. Spülstunden: 110

Für die Prognose dieser Entzündungsvorgänge muß berücksichtigt werden, daß nach Beseitigung der Ursachen, d. h. nach der Steinentfernung und Beendigung der Chemolyse eine totale Ausheilung der Schleimhautentzündung erfolgen kann. Es ist dabei unwesentlich, ob die Veränderungen ursächlich durch das Konkret oder durch die Dauerspülung entstanden waren.

Trotzdem ist die Bedeutung einer pyelonephritischen Erkrankung und ihre mögliche Entstehung im Zusammenhang mit chemolytischen Steinbehandlungen nicht gering zu achten. Insbesondere, weil die Beurteilung der Ausheilung des Krankheitszustandes sehr schwierig sein kann. Vereinzelt bakteriologisch und chemisch negative Harnproben ergeben keine ausreichende Aussage über den endgültigen Krankheitsbefund. In diesem Zusammenhang muß auf die Notwendigkeit einer nachgehenden Krankenfürsorge hingewiesen werden, die für eine laufende Kontrolle über längere Zeit erforderlich ist.

biotische Behandlung der pyelitischen Veränderungen der Nierenbeckenschleimhaut.

Die gleichen antibiotischen Zusätze werden neuerdings den steinauflösenden Spülmitteln direkt zugefügt (FENNER, KALLISTRATOS u. TIMMERMANN<sup>7</sup>). Durch die generelle Verwendung dieser antibiotischen Zusätze bei allen Spülmitteln hat sich der klinische Ablauf der Chemolyse wesentlich vereinfacht. Pyelitische Fieberattacken werden kaum noch beobachtet; die durchschnittlichen Tagestemperaturen der Kranken liegen im Bereich der Norm und das subjektive Wohlbefinden ist seitdem deutlich gebessert (FENNER, KALLISTRATOS u. TIMMERMANN<sup>7</sup>).

#### *Die Wirkung von Schleimsubstanzen der Niere auf die Chemolyse*

Die Anwesenheit der Konkrete bewirkt in den Nierenhöhlräumen einen chronischen Entzündungsreiz für die Schleimhäute des Nierenbeckens mit einer

entsprechend vermehrten Schleimproduktion. Der sezernierte Schleim der Drüsen wird zum Teil auf den Steinoberflächen niedergeschlagen. Diese Beobachtungen sind bei jedem frisch operativ entfernten Konkrement feststellbar. Bei gleichzeitiger Anwesenheit einer schleimbildenden Bakterienflora im Nierenbecken können diese Niederschläge einen beträchtlichen Umfang annehmen (Abb. 5).

der klinischen Anwendung neben einer guten Verträglichkeit eine intensive schleimlösende Eigenschaft. Bei einer Konzentration von 0,5% Pluronic F 68 (Wyandotte Chem. Inc.) in physiologischer Kochsalzlösung wurde eine rasche und umfassende Beseitigung sämtlicher Schleimstoffe erzielt. Mit Zugabe von 200 mg Chloramphenicol/l Pluronic-Lösung entstand ein die ADTE-Wirkung zweckvoll ergänzendes Spülmittel.



Abb. 11 (919/62) Israel. K. H. Johannes, geb. 31. 5. 1909. Totalauflösung eines Solitärsteines im Nierenbecken. Spülstunden: 227

Für die chemolytische Behandlung bedeuten derartige Schleimhüllen eine erhebliche Verzögerung des steinauflösenden Effektes. Wenn auch die Puffersubstanz Triäthanolamin eine oberflächenaktive, quellende Eigenschaft besitzt, scheint die schleimlösende Fähigkeit für diesen Zweck nicht ausreichend zu sein. Spülmittel auf der fermentativen Basis des Trypsins ( $10/_{\infty}$  Trypure Novo in physiologischer Kochsalzlösung) sind vorgeschlagen worden (GACA u. a.<sup>8</sup>). Höhere Trypsinkonzentrationen können einen lokalen Reiz im Nierenbecken verursachen. Eine wesentliche Verbesserung der Schleimauflösung war durch die Trypsinpräparate nicht zu erzielen.

Weitere schleimlösende Substanzen mit größerer Wirkung aus der Reihe der oberflächenaktiven Verbindungen wurden auf Vorschlag von H. SAUER und W. GRIESS (Sunlight AG) von dem Autor in die Therapie eingeführt. Einige dieser Verbindungen zeigen bei

Die völlige Reizlosigkeit des Mittels gestattet eine Verwendung auch während der Nachtruhe ohne weitere Kontrolle.

Die Kombination von oberflächenaktiven Verbindungen mit Antibiotica in physiologischer Kochsalzlösung (isotonische Lösung) erlaubt eine generelle Verwendung in der Behandlung entzündlicher Erkrankungen von Körperhöhlen (KALLISTRATOS u. TIMMERMANN<sup>13</sup>).

#### *Die Reaktion der Harnorgane bei der Nierensteinchemolyse*

Die Nierenbeckendauerspülung mit steinlösenden Substanzen wird vom menschlichen Körper ohne spezifische Reaktion vertragen. Das ergibt sich aus der Beobachtung von über 100 Patienten, an denen eine Steinchemolyse erfolgreich durchgeführt wurde.

Störungen im subjektiven Wohlbefinden der Kranken, die eine zeitweise Unterbrechung der Behandlung erfordern, werden durch zwei Faktoren bedingt:

1. Fieberhafte Reaktionen und
2. Schmerzen.

Es ist aus der Urologie bekannt, daß durch Einlegen eines Verweilkatheters in das Harnsystem ein „Fremdkörperreiz“ ausgelöst wird, der sich subjektiv

bestanden Schleimhautödeme der Harnleiterwand und geringe Rundzelleninfiltrate in der Submucosa der Nierenbeckenwand.

Andere Störungen des Wohlbefindens in Verbindung mit der Steinauflösung entstehen, wie oben beschrieben, durch Stauung der Lösungen in den Nierenhöhlräumen. Die Harnwege sind entsprechend entzündlich verändert. Diese Befunde wurden ebenfalls

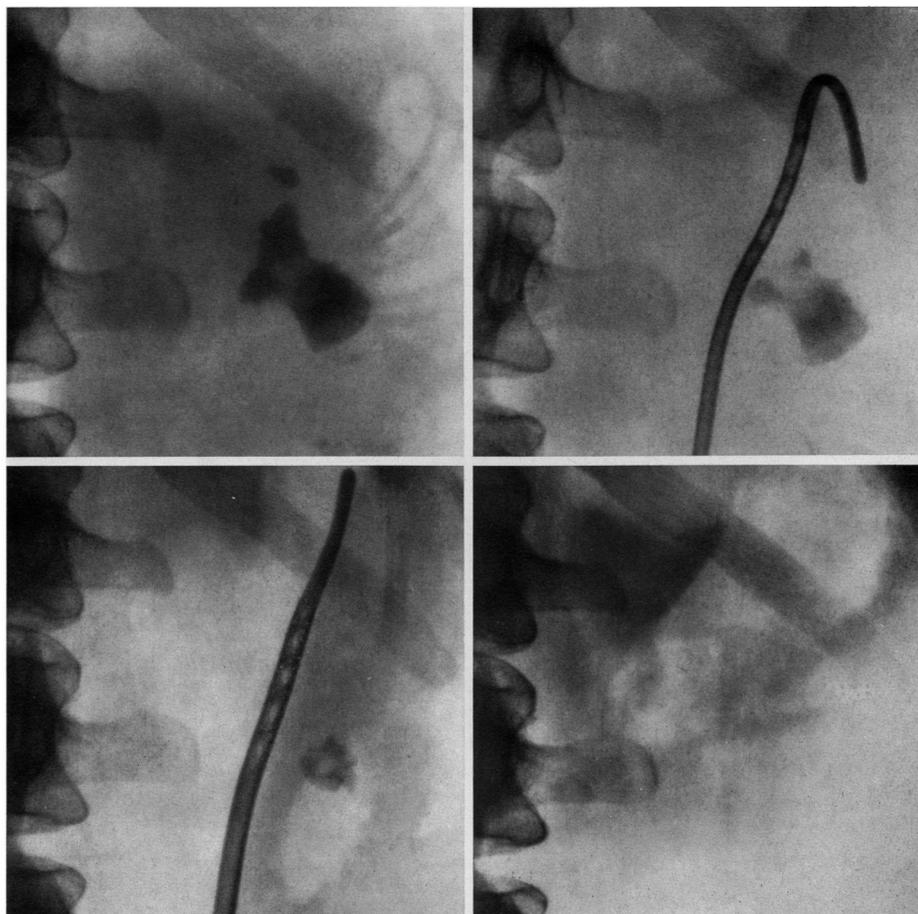


Abb. 12 (33/62 K. H. Bethanien). H., Walter, geb. 11. 6. 1920. Totalauflösung eines partiellen Nierenbeckenskelch-Ausgußsteines (Rezidivstein nach Operation). Spülstunden: 652

als Druck- und Schmerzgefühl zeigt und von Temperatursteigerungen begleitet sein kann. Die objektiven Befunde sind eine entzündliche Rötung und ödematöse Schwellung der Schleimhaut. Nach individuell unterschiedlichen Zeitspannen schwinden die Beschwerden. Entsprechend sind auch die Schleimhautveränderungen rückläufig bis auf diejenigen Bezirke, die dem Katheter unmittelbar anliegen. Diese Erscheinungen sind aus Dauerkatheterbehandlungen der Harnblase bekannt.

In gleicher Weise reagieren alle anderen Organabschnitte des Harnsystems nach dem Einlegen der Nierenbeckenspülsonde. Durch cystoskopische Beobachtungen konnten im Bereich der Harnblase und der Harnleitermündung alle Phasen der Schleimhautreizung und ihre Rückbildung beobachtet werden.

Eine operative Freilegung und Öffnung des Harnleiters nach längerer Dauersondenbehandlung wurde in zwei Fällen durchgeführt. Die Harnleiterwand zeigte lediglich ein geringes Ödem der Schleimhäute.

Die Obduktion eines an einer Lungenembolie akut nach Behandlungsende verstorbenen Patienten ergab objektive, auch histologisch gesicherte Befunde. Es

durch Cystoskopie im Bereich der Blase und durch operative Freilegung am Harnleiterverlauf festgestellt.

Es ist aus pharmakologischen Untersuchungen bekannt, daß eine Vielzahl chemisch nicht verwandter Stoffe eine antiphlogistische Wirkung auf das entzündlich veränderte lebende Gewebe ausüben können (THEOBALD<sup>26</sup>). Ausgehend von dieser Feststellung wurden verschiedene Antiphlogistica geprüft und den zur Anwendung kommenden Lösungsmitteln der ADTE hinzugefügt (KALLISTRATOS, v. SENGBUSCH u. TIMMERMANN<sup>12</sup>).

#### *Die Temperaturen und die Blutbefunde bei der Chemolyse*

Auch bei komplikationslosem Verlauf der Spülbehandlung können die täglichen Temperaturen der Kranken subfebril erhöht sein. Steigerungen der BKS (Werte zwischen 20/40 mm/Std und 40/60 mm) werden fast stets gefunden.

Beide Werte können sich bei längerer ungestörter Dauer der Behandlung normalisieren.

Zeichen einer sekundären Anämie mit sinkenden Hämoglobin- und Erythrocytenwerten wurden im

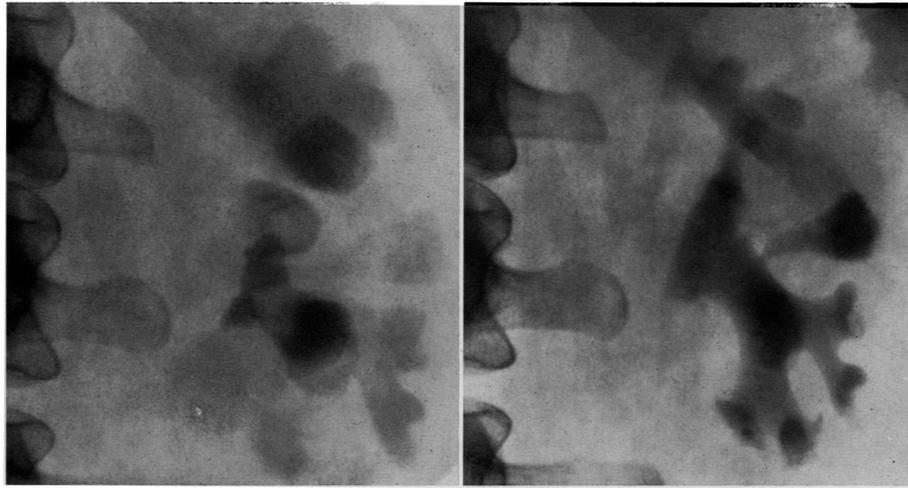


Abb. 13 (33/62 K. H. Bethanien). H., Walter, geb. 11. 6. 1920 (siehe auch Abb. 12). Pyelogramme zu Abb. 12

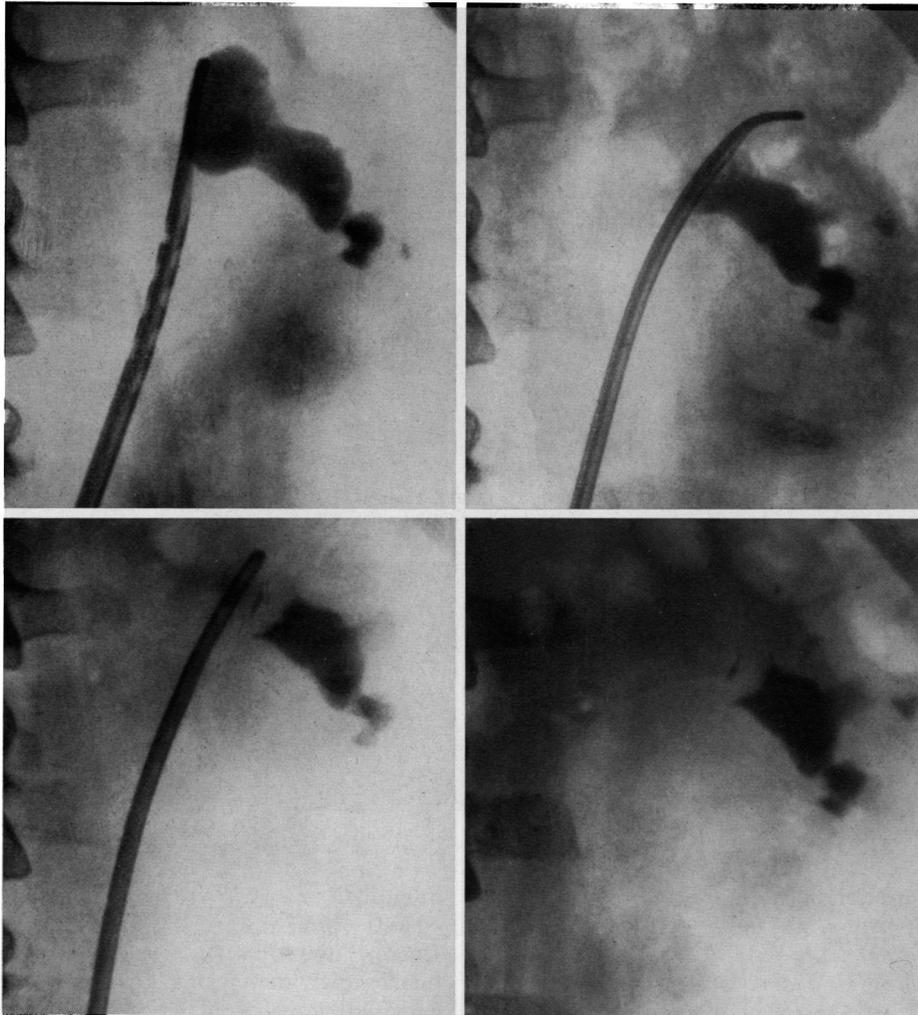


Abb. 14 (1312/62 K. H. Bethanien). K., Horst, geb. 6. 6. 1922. Teilauflösung eines partiellen Nierenbeckenkelch-Ausgußsteines. Spülstunden: 1009

Verlauf einer längeren Behandlungsdauer beobachtet. Als Ursache war eine Schädigung des erythropoetischen Systems durch die langdauernde antibiotische Prophylaxe anzunehmen (VAS, BAIN u. LOWENSTEIN<sup>27</sup>).

Nach Einführung der Spülbehandlung mit antibiotischen Zusätzen und der Beendigung einer direkten kontinuierlichen antibiotischen Medikation wurden diese anämischen Zustände nicht mehr beobachtet.

Harnstoff- und Harnsäurewerte bleiben während der Behandlung unverändert. Auch bei einer Steinchemolyse in Einzelnieren sind die Werte nicht gesteigert.

Die Calciumbefunde des Serums sind bei der chemischen Reaktionsweise der ADTE von besonderem Interesse. Flammenphotometrische Kontrollen unmittelbar vor und nach längeren Spülbehandlungen

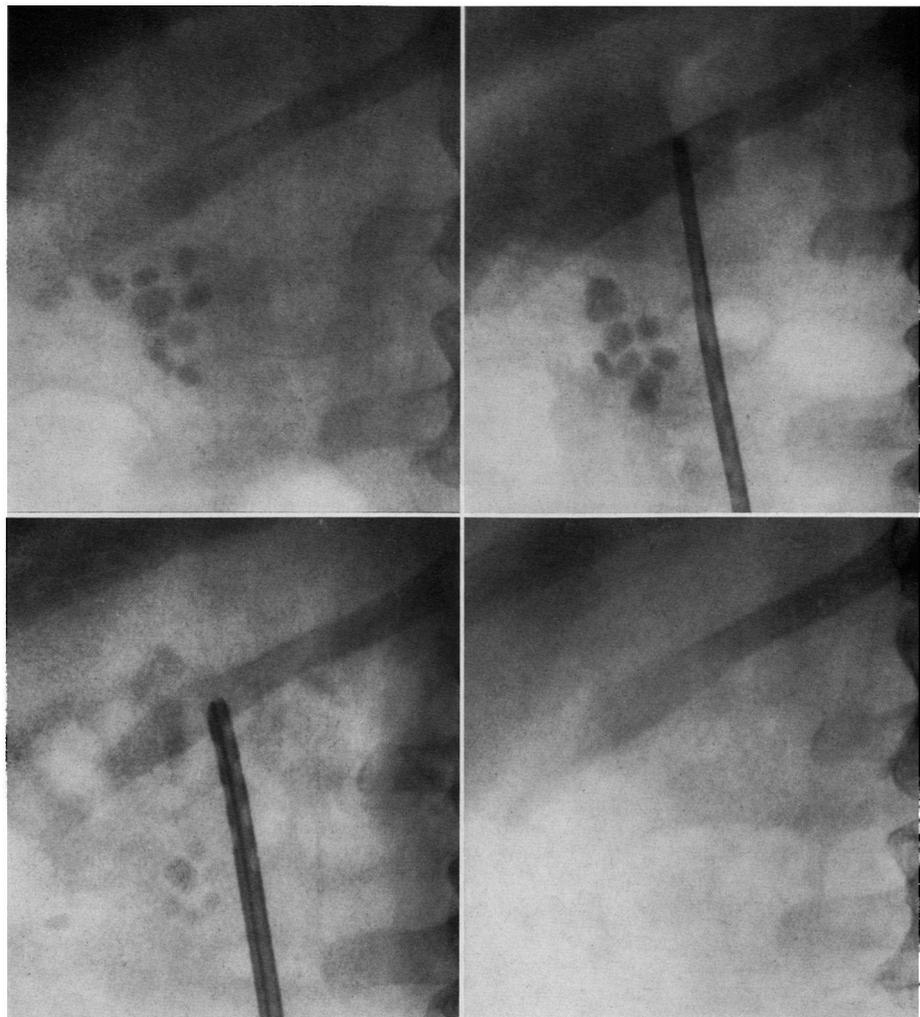


Abb.15 (1210/62 Israel. K. H.). K., Alwin, geb. 31. 1. 1911. Totalauflösung von multiplen Nierenbeckensteinen (Rezidivsteine nach zweimaliger Pyelotomie). Spülstunden: 409



Abb.16 (1210/62 Israel. K. H.). Alwin, K., geb. 31. 1. 1911 (siehe auch Abb.15). Pyelogramme zu Abb.15

ergaben keine Abweichungen von der Norm. Diese Beobachtungen erlauben den Rückschluß, daß die Wirkung der Chemolytica auf der Basis der ADTE örtlich begrenzt ist, d.h. daß eine Resorption der Steinlösungsmittel auf dem Blut- oder Lymphwege oder durch das Röhren-Tubulus-System der Niere, wenn überhaupt, nur geringgradig sein kann.

#### *Klinische Reaktionen der Genitalorgane*

Urethritische Schleimhautveränderungen sind in der Urologie bei Dauerkatheterbehandlungen bekannt und bedürfen lediglich einer pflegerischen Betreuung. Die Harnentleerungen der unbehandelten Niere bewirken während der Dauerspülung eine hinreichende Säuberung der Harnröhre von entzündlichen Schleim-

hautabsonderungen. Hinzu kommt das tägliche Sitzbad des Patienten.

Die Zeitdauer der chemolytischen Nierensteinbehandlung bewirkt bei vielen Kranken entzündliche Reizzustände am männlichen Genitalsystem, die eine besondere Beachtung erfordern. Im Unterschied zu

#### *Klinische Beobachtungen bei Steinnieren mit gestörter Funktion*

Die chemolytische Behandlung funktionsgestörter Steinnieren mit Harnstoffhöhungen von 80 bis 120 mg-% im Serum wurde auf Grund einer vitalen Indikation und einer operativen Gegenanzeige durch-



Abb.17 (3039/62 K. H. Bethanien). Schr., Helmut, geb. 7. 8. 1922. Totalauflösung eines Nierenbeckensteines (Rezidivstein nach Pyelotomie und Nierenbeckenplastik mit temporärer Nierenfistelung. Fistelschluß nach Steinauflösung). Spülstunden: 48

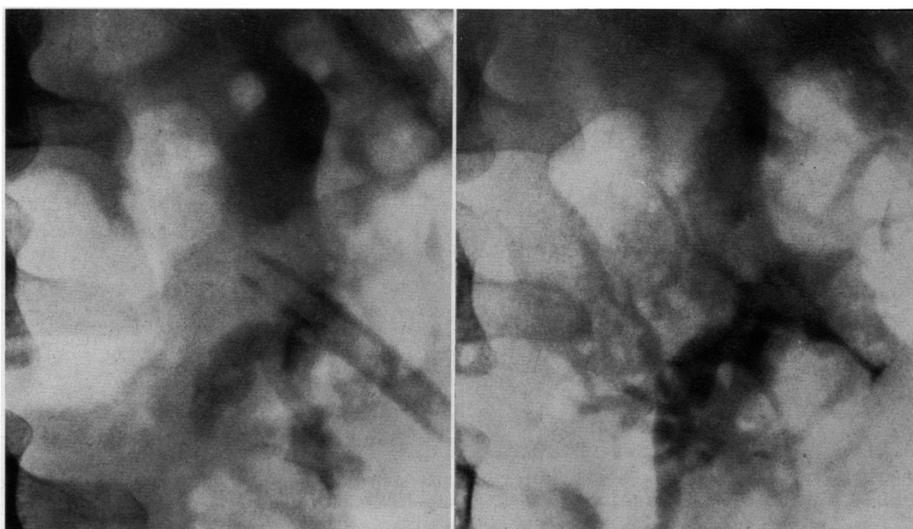


Abb.18 (3039/62 K. H. Bethanien). Schr., Helmut, geb. 7. 8. 1922 (siehe auch Abb.17). Pyelogramm zu Abb.17

den üblichen, durch Prostata-Hypertrophie bedingten Dauerkatheterbehandlungen betreffen die Dauer-spülungen bei Steinchemolysen Patienten in wesentlich jüngeren Lebensabschnitten. Dementsprechend kann der Fremdkörperreiz der Spülsonde am Colliculus seminalis einen lästigen Unruhezustand im Genitalbereich auslösen. Die Reizempfindungen bedeuten für den therapeutischen Spülvorgang eine starke Behinderung. Durch geringe Mengen Stilbenpräparate, Suppositorien mit Schieferölszusätzen und ansteigende Wärmesitzbäder kann dem Patienten Erleichterung gebracht werden. Nach Abschluß der Chemolyse und Entfernung der Sonde ist ein sehr schnelles Abklingen der Beschwerden zu bemerken. Kleine Mengen Testosteron können den Vorgang therapeutisch beschleunigen.

geführt. Die Nierenbeckendauerspülungen wurden in gleicher Weise vertragen wie von den Organen ohne Funktionsstörung. Es konnte beobachtet werden, daß der pathologische Harnstoffwert während der Spülbehandlung absank.

Bei einigen Kranken dieser Gruppe entwickelte sich unter starkem Erbrechen das Bild einer Hypokaliämie mit Werten von 11–17 mg-% im Serum. Die gleichen Erscheinungen der Hypokaliämie, in abgeschwächter Form wurden gelegentlich auch bei solchen Nierensteinkranken gefunden, bei denen der Krankheitszustand zu keiner Funktionsstörung des Parenchyms mit Harnstoffsteigerung geführt hatte. Es wäre denkbar, daß in diesen Fällen der Stein eine spastische Druckerhöhung in den Sammelröhren der Niere bewirkt ohne manifeste, röntgenologisch sichtbare

Hydronephrosenbildung. Die Dauersonde wirkt dem entgegen; sie erzeugt ein starkes, entlastendes Druckgefälle, der vorhandene Zustand wird dadurch geändert, und mit dem Absinken des Druckgradienten wird der Kaliumverlust ausgelöst (LANDECKER<sup>14</sup>).

Therapeutisch konnten diese Zustände durch Kaliumpräparate per os und als Dauerinfusion (Darrowsche Lösung) ausgeglichen werden.

Anwesenheit in der Niere bereits seit mehreren Jahren bekannt war (SÜCKER<sup>22</sup>). Es würde für die klinische Chemolyse bedeuten, daß eine frühzeitige Behandlung einer Steinneubildung anzustreben ist. Dies kann nur durch Schaffung eines nachgehenden Krankenfürsorgedienstes für Steinkranke ermöglicht werden. Die Richtigkeit dieser Beurteilung konnte durch eine erfolgreiche schnelle Auflösung von mehreren frischen

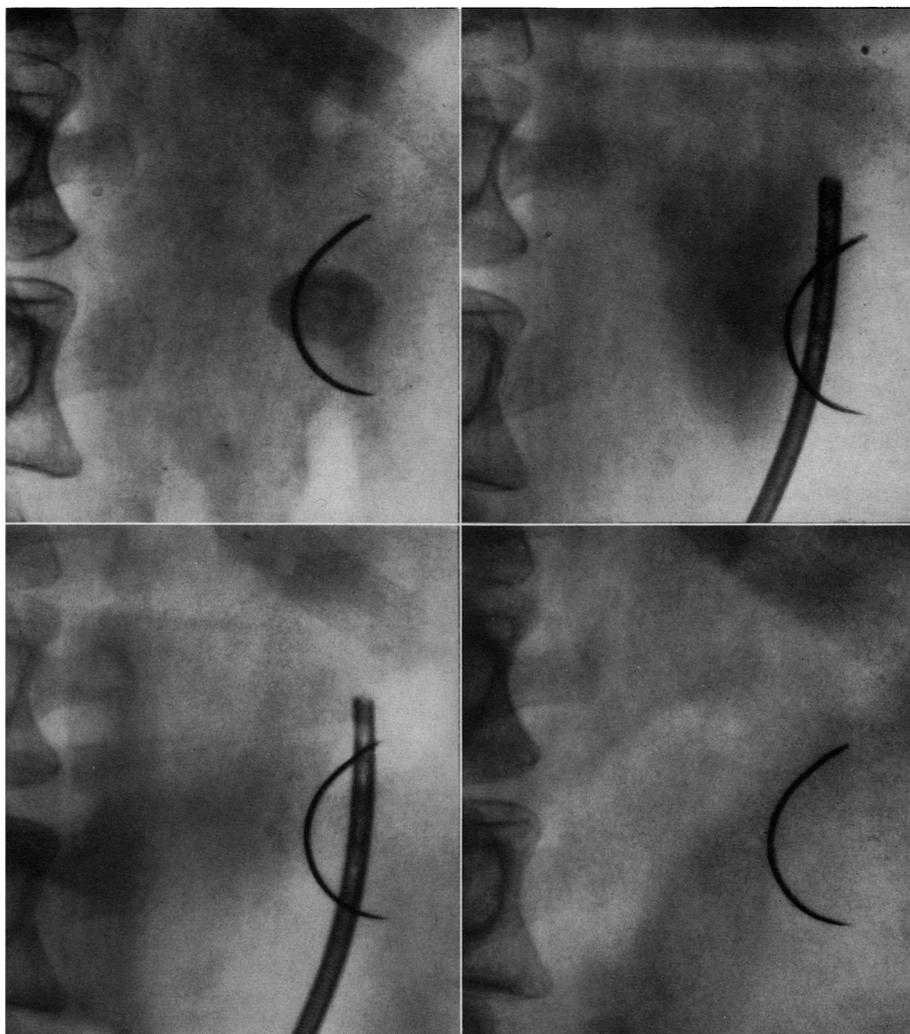


Abb. 19 (Israel, K. H.). L., Werner, geb. 26. 5. 1922. Totalauflösung eines Nierenbeckensteines (Hufeisenniere, Zustand nach plastischer Operation, Pyonephrose beiderseits). Spülstunden: 212

#### *Die Bedeutung des Alters und der Härte der Steine für die Chemolyse*

Für die Auflösungsgeschwindigkeit eines Steines ist der Härtezustand des Konkrementes von großer Bedeutung (BOSHAMER<sup>3</sup>). Es ist aus der Mineralogie bekannt, daß die Mineralsubstanz durch Änderung der Kristallstruktur einen Alterungsprozeß durchläuft, der sich in einer zunehmenden Härte dokumentiert. Dieser Vorgang hat für die Nierensteinchemolyse eine praktische Konsequenz. Es konnte in vielen Fällen beobachtet werden, daß bei zunehmender Verkleinerung des Konkrementes eine Verlangsamung des Auflösungsvorganges stattfand, d.h. daß die älteren zentralen Partien der Steine vermutlich eine härtere Kristallstruktur aufweisen als die Randschichten (Abb. 6 und 7). Ähnliche Zusammenhänge zwischen dem Alter der Steine und der Auflösungsgeschwindigkeit ergaben die Chemolyse von Konkrementen, deren

Rezidivsteinbildungen nach Chemolyse bestätigt werden.

#### *Die Bedeutung von Größe, Form und Lage der Steine für die Chemolyse*

Die Auflösungsgeschwindigkeit bzw. -zeit eines Steines wird unabhängig von der chemischen Zusammensetzung seiner Mineralien durch die Größe und Form sowie durch die Lage in der Niere bestimmt.

Die Größe eines Steines, d.h. seine zu lösende Mineralmasse, steht in direkter Proportion zur benötigten Auflösungszeit. Dieser Zusammenhang bedarf keiner weiteren Erläuterung.

Solitärsteine mit ihrer im allgemeinen ellipsoiden Form, die frei im Nierenbecken liegen, bieten die günstigsten Voraussetzungen für eine chemische Auflösung. Die Zirkulation der Lösungsmittel ist ungehemmt, eine allseitige Berührung der gesamten

Steinoberfläche ist damit gewährleistet. Dieser Vorgang wird weiterhin unterstützt durch die Eigenmotilität der Nierenhohlräume.

Isolierte Nierenkelchsteine erfordern eine relativ lange Auflösungszeit im Vergleich zu Nierenbeckenkonkrementen gleicher Größe und Gestalt. Die langsame Zirkulation der Lösungsmittel, bedingt durch die anatomische Enge der Kelchhalse, sowie der intensive

räume in der Steinsubstanz entstanden sind. Bereits das Einführen der Spülsonde kann technische Schwierigkeiten bereiten, da die räumliche Distanz zwischen der Steinoberfläche und der Nierenbeckenwand so schmal sein kann, daß selbst Sonden von 9 Charr. kaum einführbar sind. Vorbereitende Dehnungsbehandlungen mit schwachkalibrigen Harnleiterkathetern sind unter Umständen erforderlich.

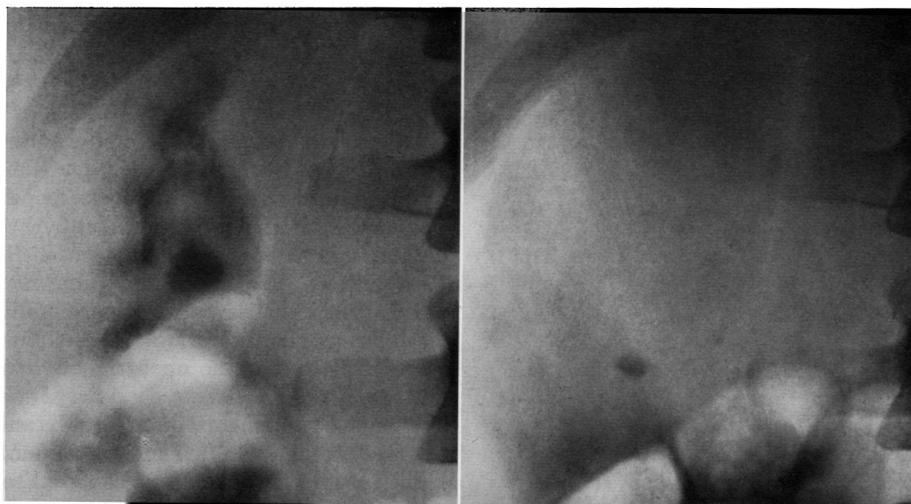


Abb. 20 (1687/62 Israel. K. H.). S., Ludwig, geb. 18. 9. 1934. Nierenbeckenkelch-Ausgußstein re., Pyonephrose. Totalauflösung des Nierenbecken-Konkrementes. Kleiner Reststein in der unteren Kelchgruppe *Spülstunden*: 1008

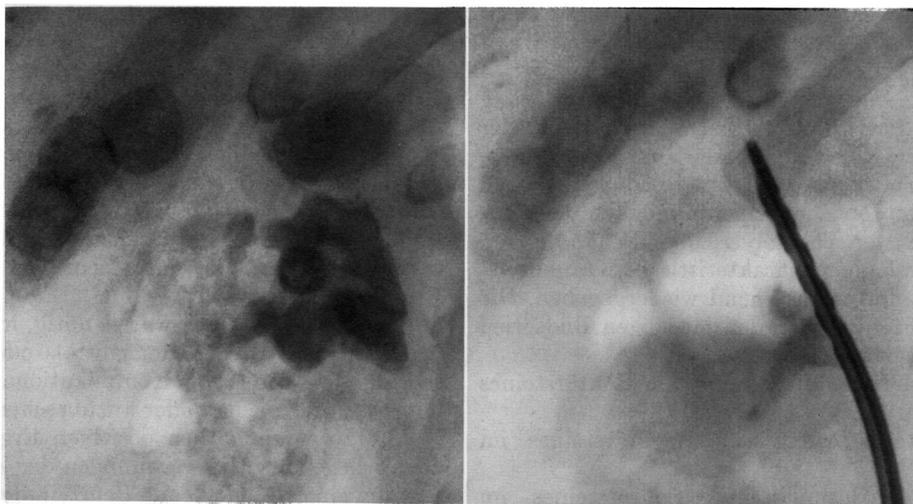


Abb. 21 (1532/62 Israel. K. H.). W., Gerda, geb. 10. 10. 1908. Nierenbeckenkelch-Ausgußstein re. Rezidiv nach zweimaliger Pyelotomie. Nebenbefund: Gallensteine. Totalauflösung des Beckensteins und der Konkremeente in den oberen Kelchbereichen. Restkonkrement in der unteren Kelchgruppe. Behandlung unterbrochen infolge beruflicher Gründe. *Spülstunden*: 691

Harnsekretionsstrom der Niere im Bereich der Kelchräume müssen als Ursache hierfür angesehen werden.

Die Chemolyse der korallenförmigen totalen Ausgußsteine ist langwierig und bietet technische Schwierigkeiten. Die feste Einbettung der Konkrementmassen ergibt nur eine relativ geringe Kontaktfläche mit den Lösungsmitteln. Die muskuläre Eigenbewegung der Niere als unterstützender Faktor für den Lösungsmittelumlauf ist durch den Umfang der Steinbildung und durch die entzündlich bedingte Starre der Nierenbeckenwände fast völlig aufgehoben. Eine freie Zirkulation der Lösungsmittel ist im Beginn der Behandlung nicht möglich. Die Spülwirkung ist auf die unmittelbar der Sonde anliegenden Steinbezirke begrenzt, sie wird intensiver, nachdem größere Hohl-

#### *Das röntgenologische Nierenbild nach Steinchemolyse*

Jede chemolytische Behandlung wird nach erfolgreicher Steinauflösung durch ein i.v.-Pyelogramm röntgenologisch abgeschlossen.

Bereits bei Beendigung der klinischen Behandlung sind in vielen Fällen völlig normale Formen der Nierenbeckenkelche im Röntgenbild festzustellen.

In anderen Fällen findet sich eine geringe plumpe Zeichnung der Nierenkelche, wie sie von chronischen Pyelitiden bekannt ist (Abb. 13). Spätere Kontrollen ergeben ebenfalls eine völlige Normalisierung dieser Bilder innerhalb weniger Wochen.

Hydronephrotische Veränderungen der Niere, wie sie bei Ventilverschlußsteinen fast regelmäßig vorliegen, werden offenbar während der Spülbehandlung

rückgebildet (Abb. 8). Nach erfolgter Steinauflösung sind diese pathologischen Erscheinungen regelmäßig weitgehend gebessert, in vielen Fällen vollständig der Norm entsprechend.

*Die klinischen Ergebnisse der chemolytischen Nierensteinbehandlung*

Klinische Nierensteinbehandlungen durch Chemolyse wurden bisher an 100 Patienten durchgeführt (Stand vom 16. 3. 1963).

11 dieser Kranken befinden sich zur Zeit im Krankenhaus.

Die nachstehende Tabelle ergibt eine Übersicht über die Behandlungsfälle:

	Patienten
1. Zahl der klinischen Nierensteinchemolysen (Stand vom 15. 3. 1963)	100
Laufende Fälle	11
Abgeschlossene Fälle	89
2. Behandlungsergebnisse	
a) Totale Steinauflösungen	41
b) Steinverkleinerungen	35
c) Behandlung ohne röntgenologisch sichtbare Wirkung	0
3. Störung der klinischen Behandlung	
a) Unverträglichkeit des Lösungsmittels	0
b) Allgemein klinische Störungen, Allergie, Thrombose usw.	10
c) Soziale Gründe	3
d) Todesfälle infolge Chemolyse	0

Es konnte festgestellt werden, daß ca. 54% der Behandlungen mit einer totalen Steinauflösung beendet wurden und daß bei der restlichen Zahl der Patienten eine Verkleinerung der Nierensteine vorlag.

Der Vorgang der chemolytischen Steinauflösung wurde bei allen Patienten in einer Bildfolge von vier röntgenologischen Einzelaufnahmen zusammengefaßt, so daß ein Überblick über die verschiedenen Phasen der Verkleinerung der Konkremeinte möglich war. Aus der Gesamtzahl der chemolytischen Behandlungen wurden einige besonders charakteristische Krankheitsfälle ausgewählt und nachstehend wiedergegeben. Die Krankengeschichten wurden den jeweiligen Bildserien als Legenden angehängt.

Abb. 9. Verkleinerung eines großen Solitärsteines im Nierenbecken.

Abb. 10. Totalauflösung eines Solitärsteines im Nierenbecken.

Abb. 11. Totalauflösung eines Solitärsteines im Nierenbecken.

Abb. 12. Totalauflösung eines partiellen Nierenbeckenkelch-Ausgußsteines (Rezidivstein nach Operation).

Abb. 13. Pyelogramm zu Abb. 12.

Abb. 14. Teilauflösung eines partiellen Nierenbeckenkelch-Ausgußsteines.

Abb. 15. Totalauflösung von multiplen Nierenbeckensteinen (Rezidivsteine nach zweimaliger Pyelotomie).

Abb. 16. Pyelogramm zu Abb. 15.

Abb. 17. Totalauflösung eines Nierenbeckensteines (Rezidivstein nach Pyelotomie und Nierenbeckoplastik mit temporärer Nierenfistelung. Fistelschluß nach Steinauflösung).

Abb. 18. Pyelogramm zu Abb. 17.

Abb. 19. Totalauflösung eines Nierenbeckensteines (Hufeisenniere, Zustand nach plastischer Operation, Pyonephrose beiderseits).

Abb. 20. Nierenbeckenkelch-Ausgußstein rechts, Pyonephrose. Totalauflösung des Nierenbeckenkonkrementes. Kleiner Reststein in der unteren Kelchgruppe.

Abb. 21. Nierenbeckenkelch-Ausgußstein rechts. Rezidiv nach zweimaliger Pyelotomie. Nebenbefund: Gallensteine. Totalauflösung des Beckensteines und der Konkremeinte in den oberen Kelchbereichen. Restkonkrement in der unteren Kelchgruppe. Behandlung unterbrochen infolge beruflicher Gründe.

*Diskussion und Kritik der klinischen Nierensteinchemolyse*

Durch Laboratoriumsversuche und klinische Erprobung wurde ein Verfahren der Nierenbeckendauer-spülung mit steinauflösenden chemischen Salzgemischen, die Chemolyse, entwickelt. An 100 Krankheitsfällen konnte nachgewiesen werden, daß durch diese Behandlung eine Auflösung von Konkrementen im Nierenbeckenkelchsystem ohne Schädigung des Nierengewebes möglich ist. In allen Fällen handelt es sich um Steingrößen, die eine operative Behandlung erfordert hätten.

Eine Gruppeneinteilung der Krankheitsfälle nach Lage, Form und Größe der Konkremeinte ließ erkennen, daß frei im Nierenbecken liegende Steinbildungen besonders gut für eine derartige Behandlung geeignet sind. Darüber hinaus sind alle weiteren Steinformen ebenfalls chemolytisch erfolgreich zu behandeln. Der Zeitbedarf der Auflösungen ist unterschiedlich, in Abhängigkeit der oben beschriebenen, vielfältigen Faktoren.

Die röntgenologischen Kontrollen der chemolytischen Behandlungsabläufe ergaben eine stetige, wenn auch unterschiedlich schnelle Größenabnahme der behandelten Konkremeinte. Die Spülungen wurden bis zur totalen Steinauflösung fortgesetzt oder abgebrochen, wenn eine solche Verkleinerung des Konkrementes erreicht war, daß mit einem Spontanabgang des Restes zu rechnen war.

In keinem der Fälle war es nötig, infolge einer Unverträglichkeit des Lösungsmittels oder anderer entscheidender klinischer Komplikationen die Behandlung zu unterbrechen oder abzuberechen.

Trotz der einheitlich positiven Ergebnisse reichen die vorliegenden Untersuchungen der Zahl nach nicht aus, um eine abschließende Beurteilung des Verfahrens abzugeben. Die Ausarbeitung einer perfekten klinischen Indikationsstellung, im Vergleich zur chirurgischen Therapie, kann nur an großen Untersuchungsreihen stattfinden.

Nach den bisherigen Erfahrungen über die Anwendung der chemolytischen Steintherapie ist vor allem die Dauer der stationären Behandlung von nachteiliger Bedeutung für eine generelle Anwendung der Methode. Behandlungszeiten von 700 und mehr Spülstunden, verbunden mit einem mehrmonatigen Klinikaufenthalt, können in besonders gelagerten komplizierten Fällen erforderlich sein. Es sind damit solche Krankheitsfälle gemeint, die einer operativen Behandlung nicht weiter zugänglich sind, z. B. Steinpyonephrosen mit Dauerfisteln, Einzelnieren mit Rezidivsteinen, Rezidivsteine in mehrfach voroperierten Nieren, Steinbildungen in funktionsgeschwächten Nieren.

Für diese Krankheitssituation ist die Steinchemolyse die einzige noch mögliche Therapie mit einer zum

Teil vitalen Indikation. Diese Behandlungserfolge waren erst möglich, nachdem die chemische Auflösung der Steinminerale durch eine intensiv wirksame Beseitigung der organischen Schleim- und Eitersubstanzen in der Niere mittels mucolytischer Spülmittel ergänzt werden konnte (KALLISTRATOS u. TIMMERMANN<sup>13</sup>).

Es war weiterhin die Schaffung und Verwendung antibiotischer Zusätze in den Spülflüssigkeiten eine unerläßliche Vorbedingung. Die unmittelbare Wirkung dieser Stoffe auf die infizierten Nierenhölräume hat den bisher üblichen prophylaktischen Schutz des gesamten Organismus durch i.v. Antibiotica-Gaben unnötig werden lassen (FENNER, KALLISTRATOS u. TIMMERMANN<sup>7</sup>).

Durch diese, den Chemolysevorgang ergänzende Spülmittel wird die Indikation der Behandlung geändert. Die Bedeutung einer durch die Dauersonde entstehenden ascendierenden Nierenbeckeninfektion ist durch die neuen Spülmittel so gering geworden, daß sie vernachlässigt werden darf. Eine bisher durch den Spülvorgang zu befürchtende ascendierende Pyelonephritis ist damit praktisch auszuschließen (FENNER, KALLISTRATOS u. TIMMERMANN<sup>7</sup>).

Die Frage der Indikation einer chemolytischen oder operativen Therapie eines unkomplizierten Solitärsteines wird unter diesen veränderten Voraussetzungen allein durch die Steingröße, d. h. durch die erforderliche klinische Auflösungszeit der Steinminerale bestimmt.

Durch zunehmende Erfahrungen und technische Verfeinerungen des klinischen Vorganges sowie durch Verbesserung der Leistung der Spülmittel sind weitere Verkürzungen der Behandlungszeiten bei der Chemolyse mit Sicherheit zu erwarten.

#### Zusammenfassung

Die biochemischen, technischen und klinischen Grundlagen der Nierensteinchemolyse werden ausführ-

lich diskutiert. Dabei wird insbesondere auf die Indikation sowie auf die möglichen Komplikationen der Methode eingegangen und die Verbesserung der Ergebnisse durch Einführung proteolytischer Lösungsmittel beschrieben.

**Literatur.** <sup>1</sup> ABESHOUSE, B. S., and T. WEINBERG: J. Urol. (Baltimore) **65**, 316 (1951). — <sup>2</sup> BOEMINGHAUS, H.: Urologie. Werk Verlag Dr. Edmund Banaschewski 1954. — <sup>3</sup> BOSHAMER, K.: Morphologie und Genese der Harnsteine. Handbuch der Urologie, Bd. X. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1961. — <sup>4</sup> BROSIG, W., H., KLOSTERHALFEN u. F. KAUFMANN: Z. Urol. **5**, 245 (1961). — <sup>5</sup> BROZINSKI, M., R. v. SENGBUSCH u. A. TIMMERMANN: Urol. int. (Basel) **10**, 307 (1960). — <sup>6</sup> CROWELL, A. J.: Surg. Gynec. Obstet. **38**, 87 (1924). — <sup>7</sup> FENNER, O., G. KALLISTRATOS u. A. TIMMERMANN: in Vorbereitung. — <sup>8</sup> GACA, A.: Endovesikale fermentative Beeinflussung organischer Blaseninhaltsstoffe mit Trypsin. Handbuch f. Urologie, Medizinische, S. 1739–1740 (1958). — <sup>9</sup> GEHRES, R. F., and S. RAYMOND: J. Urol. (Baltimore) **65**, 474 (1951). — <sup>10</sup> GOMORI, G.: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **65**, 33 (1946). — <sup>11</sup> KALLISTRATOS, G.: Urologe **2**, 236 (1963). — <sup>12</sup> KALLISTRATOS, G., R. v. SENGBUSCH u. A. TIMMERMANN: in Vorbereitung. — <sup>13</sup> KALLISTRATOS, G., u. A. TIMMERMANN: in Vorbereitung. — <sup>14</sup> LANDECKER, H. M.: Urologe **1**, 205 (1962). — <sup>15</sup> MULVANEY, W. P.: J. Urol. (Baltimore) **82**, 546 (1959). — <sup>16</sup> PHILIPSBORN, H. v.: Urol. int. (Basel) **7**, 29 (1958). — <sup>17</sup> PRIEN, E. L.: zit. nach SARRE. Nierenkrankheiten. Stuttgart: Thieme 1958. — <sup>18</sup> SCHWARZENBACH, G.: Die komplexometrische Titration. Stuttgart: Enke 1960. — SCHWARZENBACH, G., u. H. ACKERMANN: Helv. chim. Acta **30**, 1798 (1947); **31**, 1029 (1948). — <sup>19</sup> SENGBUSCH, R. v., G. KALLISTRATOS u. A. TIMMERMANN: Münch. med. Wschr. **105**, 672 (1963). — <sup>20</sup> SENGBUSCH, R. v., I. SÜCKER u. A. TIMMERMANN: Münch. med. Wschr. **104**, 797 (1962). — <sup>21</sup> STAHLER, W.: Med. Welt **1951**, 1129. — <sup>22</sup> SÜCKER, I.: Urologe **1**, 205 (1962). — <sup>23</sup> SÜCKER, I.: in Vorbereitung. — <sup>24</sup> SÜCKER, I.: Urologe **2**, 229 (1963). — <sup>25</sup> SUBY, H.: J. Urol. (Baltimore) **68**, 96 (1952). — <sup>26</sup> THEOBALD, W.: Arch. int. Pharmacodyn. **103**, 17 (1955). — <sup>27</sup> VAS, M. R., B. BAIN u. L. LOWENSTEIN: Blood **20**, 424 (1962).

*Anschrift:* Dr. A. TIMMERMANN,  
Max Planck-Institut für Kulturpflanzenzüchtung,  
Abteilung für Experimentelle Urologie  
2 Hamburg-Volksdorf, Waldredder 4