

hindert, aus dem Corpus cavernosum abzufließen. 92 Prozent der Benutzer geben an, einen erektionsähnlichen Zustand zu erreichen, der für den Geschlechtsverkehr absolut ausreichend sei. 94 Prozent würden das System sogar weiterempfehlen.

Hypernephrom

Die adoptive Immuntherapie ist die Übertragung aktiver immunologischer Wirkmechanismen auf den Tumorträger. Die Inkubation von Lymphozyten in Interleukin-2 führt zur Entstehung von Zellen, die in vitro frische Tumorzellen lysieren können. Die LAK-Therapie (Lymphokin-aktivierte Killerzellen) ist eine unspezifische Immuntherapie. Aus dem peripheren Blut des tumortragenden Patienten entnommene Lymphozyten werden durch Interleukin-2-Inkubation zu lymphokin-aktivierten Killerzellen und dem Patienten zurückinfundiert. Die TIL-Therapie (tumorinfiltrierende Lymphozyten) stellt eine spezifische immunologische Maßnahme dar. Aus dem Tumor selbst wird eine reine Population von TIL-Zellen gezüchtet, bis man die 10^9 Zellen für die Humanapplikation gewonnen hat. Die mitgeteilten Beobachtungen sind sicherlich noch keine generelle Möglichkeit für die Anwendung beim Hypernephrom. Auf der anderen Seite aber scheint es gesichert, daß das zelluläre Immunsystem erfolgreich so manipuliert werden kann, daß unsere Suche nach der Richtung, in der die klinische Immuntherapie beim Hypernephrom geht, erfolgreich ist. Es ist gut möglich, daß wir am Ende der ersten Phase der Immuntherapie, nämlich der Suche nach dem erfolgreichen Weg, angekommen sind.

(Ausschnitte aus dem Vortrag, gehalten auf dem Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Urologie in Stuttgart)

Anschrift des Verfassers:

Professor Dr. med.
Richard Hautmann
Urologische Universitäts-
klinik Ulm
Prittwitzstraße 43
7900 Ulm (Donau)

Prävention und Behandlung der Nephrolithiasis

National Institutes of Health Consensus Development
Conference Statement – Washington 1988

Bei einer jährlichen Inzidenz von 14 Erkrankungen pro 10 000 Personen sind etwa 0,7 bis 1 Prozent der Krankenhauseinweisungen in den USA auf eine Nephrolithiasis zurückzuführen. Dabei sind vier von fünf Patienten männlichen Geschlechts, wobei der Krankheitsbeginn geschlechtsunabhängig zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr liegt.

Die Mehrzahl der Steine (70 bis 80 Prozent) besteht aus Kalziumoxalat, der Rest verteilt sich auf Kalziumphosphat, Harnsäure oder Struvit-Kristalle (Magnesium, Ammonium und Phosphat). Meist wird der klinische Verlauf durch Symptome wie Koliken durch Steinpassage, Infektion oder Blutung bestimmt. Die Diagnose läßt sich oft leicht durch die genannten Symptome, insbesondere akut einsetzender Flankenschmerz von erheblicher Intensität mit Ausstrahlung in die Inguinalregion, kombiniert mit Hämaturie, Dysurie oder Pollakisurie, stellen. Röntgenologischer Steinnachweis (mit oder ohne Kontrastmittel) oder Steinabgang sichern die Diagnose.

Eine Steinentstehung ist nur möglich, wenn das Löslichkeitsprodukt des entsprechenden steinbildenden Salzes im Urin überschritten wird, wie es hinsichtlich des Ca-Oxalats bei den meisten gesunden Menschen der Fall ist. Erkrankungen, die die Ca-Oxalat-Übersättigung des Urins durch Entwicklung einer Hyperkalziurie, zum Beispiel Hyperparathyreoidismus, renale tubuläre Azidose, Sarkoidose, Vitamin-D-Intoxikation oder idiopathische Hyperkalziurie, weiter steigern, erhöhen entsprechend das Risiko einer Ca-Oxalat-Steinentstehung.

Über die Bildung eines löslichen Salzes aus Zitrat und Kalzium hat der Zitratgehalt des Urins Einfluß auf die Entstehung von Ca-Konkre-

menten; zum Beispiel begünstigt eine medikamentös oder durch renale tubuläre Azidose induzierte Erhöhung des Urin-pH-Wertes die Ausfällung von Ca-Phosphat-Steinen. Ein niedriger pH-Wert des Urins bei Darm- oder angeborenen Stoffwechselerkrankungen fördert die Entstehung von Harnsäuresteinen. Eine Hyperurikosurie kann einerseits zur Entwicklung von reinen Harnsäuresteinen führen, andererseits als Matrix für die Anlagerung von Kalzium- und Oxalat-Ionen dienen und dadurch die Kristallisation von Steinen, die sich aus Harnsäure und Ca-Oxalat zusammensetzen, initiieren.

Struvitsteine, sogenannte Infektsteine, treten nur bei Infektionen mit Urease-produzierenden Bakterien auf, und Zystinsteine nur bei einer Zystinurie. Weitere die Konkrementbildung beeinflussende Faktoren sind Inhibitoren der Ca-Oxalat-Kristallisation und die Eigenschaften der urothelialen Oberfläche. Bei der bestehenden Komplexität der Steinogenese und der Möglichkeit einer Prävention und Therapie auf dem aktuellsten technischen und medikamentösen Wissensstand hat sich die „Consensus Development Conference on the Prevention and Treatment of Kidney Stones“ vier Grundfragen zur Beantwortung gestellt:

1. Welche Methoden der Steinprävention existieren, und wie effektiv sind sie?

Die Methoden der medizinischen Prävention gestatten eine Einteilung in spezifische und unspezifische. Die unspezifische Behandlung besteht in einer vermehrten Flüssigkeitszufuhr, wodurch die Konzentration der steinbildenden Substanzen gesenkt werden soll und ein Urinvolumen von über 2 Liter in 24 Stunden

anzustreben ist. Die Spezifität der spezifischen Behandlungsmaßnahmen bezieht sich auf die Steinzusammensetzung. Bei den durch eine der genannten Primärerkrankungen bedingten Ca-Oxalatsteinen (weniger als 10 Prozent) ist eine entsprechende Behandlung der Grunderkrankung indiziert. Die bei der Mehrzahl der Patienten vorliegende idiopathische Ca-Oxalat-Steinerkrankung wird hervorgerufen durch eine Erhöhung der Urinkonzentration von Ca-Oxalat oder Harnsäure oder einer Veränderung des Urin-pH-Wertes, wovon die Hyperkalziurie am häufigsten ist. Neben einer diätetischen Begrenzung der Ca-Zufuhr bis zu 1 g/d und einer Reduktion der Natriumaufnahme ist eine medikamentöse Therapie mit Thiazid-Diuretika möglich, die die renale Kalziumausscheidung senkt und deren Effektivität durch eine hohe Kochsalzaufnahme reduziert wird. Andere Medikamente, die sich zum Teil noch in der klinischen Prüfung befinden, wie zum Beispiel Zellulosephosphat oder Orthophosphat zur Hemmung der intestinalen Kalziumresorption beziehungsweise Verminderung der Kalziumphosphat-Kristallbildung im Harn, sind hinsichtlich ihrer klinischen Wirksamkeit noch nicht hinreichend erprobt.¹⁾

Die entweder isoliert oder mit Hyperkalziurie kombiniert auftretende und mit Ca-Oxalat-Steinen einhergehende Hyperurikosurie kann durch Allopurinol-Therapie und diabetische Restriktion von Purin und tierischem Eiweiß angegangen werden. Über die Bindungsfähigkeit zu Kalzium senkt Zitrat die Ca-Oxalat-Konzentration im Urin. Die Hypozitriurie wurde im Rahmen der Kalziumkonkrementdiathese in zunehmender Häufigkeit beobachtet und kann durch Zitrat-Substitution behandelt werden.

Harnsäuresteine entstehen bei Patienten mit kontinuierlich saurem pH-Wert des Urins und/oder einer stark erhöhten Harnsäureausscheidung (1,0 mg/d). Als therapeutische

¹⁾ Cellulosephosphat sowie Orthophosphat sind Präparate, die in Deutschland seit einigen Jahren im Handel sind. Allerdings existieren über die Effektivität dieser Behandlungsformen keine kontrollierten Langzeitstudien.

Ansätze gelten Alkalisierung des Urins (mit Bikarbonat oder Zitrat), Allopurinol-Therapie und Restriktion der Purin-Zufuhr. Zur Behandlung sogenannter Infektsteine (Phosphat-, Ammonium-, Struvitsteine), deren Entstehung eine Infektion mit Urease-spaltenden Bakterien voraussetzt, ist eine geeignete antibakterielle Therapie und komplette Entfernung des Steinmaterials nötig.

Ist eine operative Steinentfernung jedoch nicht durchführbar, hat sich eine chronische antimikrobielle Therapie in Kombination mit Ureasehemmern (Acetohydroxamid-säure)²⁾ bewährt. Zur Ausbildung von Zystinsteinen kommt es bei Patienten mit einer angeborenen Zystinurie bei tubulärer Rückresorptionsstörung für Zystin. Der medikamentöse Angriff besteht bei vermehrter Flüssigkeitszufuhr in einer Verbesserung der Zystinlöslichkeit durch Harnalkalisierung und in einer Senkung der Zystinkonzentration des Urins durch d-Penicillamin oder Thiola.³⁾

2. Die Rolle der Lithotripsie (ESWL) in der Therapie der Nephrolithiasis

Die ESWL basiert auf der Anwendung von Schockwellen zur Fragmentierung von Konkrementen, um eine Passage des Ureters herbeizuführen; ihre Morbidität ist geringer als die der perkutanen Nephrolithotomie. Seit ihrer Einführung 1984 in den USA ist die offene chirurgische Therapie von Steinen auf unter 5 Prozent der Fälle zurückgegangen. Weltweit wurden bereits über 0,5 Millionen Patienten mit dieser Methode behandelt, deren Effektivität für die Entfernung von Steinen mit einer Größe von bis zu 2 cm erwiesen

²⁾ Ureasehemmer (Acetohydroxamid-säure) sind dagegen noch nicht im Handel erhältlich. Sie sind in Deutschland noch in der klinischen Prüfung.

³⁾ Bei Zystinsteinen ist in Europa die Behandlung von hohen Dosen von Vitamin-C-Brausetabletten üblich. Vitamin C führt zu einer Verbesserung der Löslichkeit von Zystin sowie zu einer Absenkung der Zystinausscheidung. Die Verabfolgung als Brause-Tablette führt zu einer zusätzlichen Harnalkalisierung.

ist. Bei größeren Steinen oder bei multiplen Steinvorkommen hat sich eine Kombination aus perkutaner Nephrolithotomie und ESWL bewährt. Große infizierte Nierenausgußsteine bei komplizierter Anatomie und Obstruktion stellen jedoch noch immer eine Indikation zur offenen chirurgischen Entfernung dar.

Ob eine ESWL-Therapie bei zufällig diagnostizierten, symptomlosen Steinen (> 5 mm) indiziert ist, wird unterschiedlich beurteilt und sollte individuell entschieden werden. ESWL gilt als Therapie der Wahl für Steine in den oberen zwei Dritteln des Ureters, während in der Behandlung von Steinen im unteren Ureterdrittel endourologischen Methoden der Vorzug gegeben wird. Kelchdivertikelsteine oder Nierenbeckenkonkremente bei Ureterabgangengen sowie Zystinsteine sollten ebenfalls primär endourologisch angegangen werden.⁴⁾

Da die ESWL noch eine relativ neue Technik darstellt, liegen noch keine Untersuchungen über Langzeiteffekte bezüglich möglicher Nebenwirkungen auf Nierenfunktion, angrenzendes Gewebe und Organe, Konkrementrezidive und renale Folgeerkrankungen vor, so daß eine entsprechende Vorsicht in den Richtlinien der Anwendung, insbesondere bei Kindern, geboten ist.

3. Welche klinischen und laborchemischen Untersuchungen sollten bei Steinträgern vorgenommen werden?

Klinische und apparative Diagnostik sollte Aufschluß über Art, Ausmaß und Schweregrad der Steinerkrankung geben. Eine Analyse aller abgegangenen Steinfragmente durch Röntgen-Kristallographie oder durch Infrarotanalyse zur Bestimmung der Steinzusammensetzung ist anzustreben.

Eine sogenannte Basisuntersuchung beinhaltet Anamneseerhe-

⁴⁾ Zystinsteine können je nach Größe und Lage ebenfalls primär mit der ESWL behandelt werden, erfordern aber häufiger eine endourologische Behandlung (Anmerkungen von Prof. Sökeland, Dortmund).

bung, mit besonderer Berücksichtigung von Familien- und Medikamentenanamnese, klinischer Untersuchung zur Abklärung etwaiger Grunderkrankung, Urinstatus-, Kultur-, laborchemische Untersuchung von Ca, PO₄, Harnsäure, Elektrolyten und Kreatinin im Serum. Bei unbekannter Steinzusammensetzung ist zusätzlich eine quantitative Urinanalyse auf Zystin angebracht. Liegt eine bekannte Hyperkalziurie vor, sollte auf eine Parathormonanalyse nicht verzichtet werden. Zur Abklärung von anatomischen Varianten, Obstruktion oder zum direkten Steinnachweis ist bei allen Patienten, nach Ausschluß von Kontraindikationen, ein Ausscheidungsurogramm anzufertigen.

Bei Rezidivsteinträgern, sogenannten „metabolically active stone formers“, bei denen es innerhalb eines Jahres zu einem oder mehreren Rezidivsteinen gekommen ist oder die einen wachsenden Stein tragen, sowie bei Kindern mit Kelchsteinen ist eine erweiterte laborchemische Untersuchung mit Sammelurin über 24 Stunden und dessen Analyse hinsichtlich Volumen, Ca, Na, Harnsäure, Oxalat, Zitrat, pH-Wert und Kreatinin unumgänglich. Selten sind ergänzende spezielle diagnostische Maßnahmen, zum Beispiel oraler Ca-Entzugs- beziehungsweise Belastungstest, Sättigungsindices oder Inhibitionskonzentration im Urin oder Parathormonanalyse notwendig.

4. Frage nach der Richtung zukünftiger Forschung

Die Consensus Development Conference hat zum Abschluß ihrer Tagung eine Reihe von offenen Fragen über die zukünftige Therapie der Nephrolithiasis aufgeworfen, die zum einen in der Grundlagenforschung und zum anderen in der klinischen Untersuchung geklärt werden müssen. Dazu gehören auf seiten der Grundlagenforschung Mechanismen und Lokalisation der initialen Kristallbildung und -retention, die Rolle der Nierenzelle, der Inhibition und Promotoren im Rahmen von Stein-entstehung und -wachstum, bioche-

mische Charakteristika, genetische Regulationsweise und Wirkungsmechanismen makromolekularer Inhibitoren und Promotoren. Zur Pathogenese der Nephrolithiasis ist eine weitere Abklärung von genetischen Grundlagen der idiopathischen Nephrolithiasis, genetischen Risikobestimmungen und der möglichen gentechnologischen Anwendungsmöglichkeiten, vor biochemischen und molekularbiologischen Charakteristika des in die Pathogenese der Nephrolithiasis involvierten Ionen-transportes, sowie der Grundzüge der Oxalatsynthese, -absorption und des -transportes nötig.

Für die klinische Forschung stellen sich unter anderem Fragen nach den Grundlagen der idiopathischen Hyperkalziurie, nach einem Zusam-

Das Karzinoid-Syndrom

Das auffälligste Merkmal des Karzinoid-Syndroms, das in 75 Prozent der Fälle auftritt, sind Anfälle von Hautrötung. Sie können spontan auftreten oder durch Streß, Anstrengung, Alkohol oder Speisen ausgelöst werden. Diarrhoe liegt bei 70 Prozent der Patienten vor, 35 Prozent erleiden Fibrose des Endocards, 15 Prozent zeigen Asthma oder pfeifenden Atem, und bei etwa 5 Prozent tritt ein schuppiger Hautausschlag auf. Karzinoide Tumore entwickeln sich aus enterochromaffinen Zellen, die vor allem in der Mucosa des Dünndarmes und der Bronchien vorkommen. Im Darm hat der Tumor meist weniger als 1 cm Durchmesser, während Metastasen (Lymphknoten, Leber) wesentlich größer sein können. Bei 44 Prozent der Patienten einer Gruppe befand sich der Primärtumor im Dünndarm (Ileum), bei 32 Prozent im Bronchus und bei 8 Prozent in einem Eierstock.

Bei etwa 20 Prozent der Patienten nimmt die Erkrankung einen langsamen Verlauf, die mittlere Überlebensdauer bei einem Kollektiv betrug acht Jahre, wobei ein Patient 20 weitere Lebensjahre erreichte. Im allgemeinen ist die Höhe der

menhang zu tubulären Funktionsstörungen und Steinentstehung, Dauer der medizinischen Präventivtherapie, einer etwaigen subklinischen Skeletterkrankung bei Patienten mit idiopathischer Hyperkalziurie, nach biologischen Effekten von ESWL auf Niere und Nachbarschaftsorgane, Behandlung symptomatischer Konkremente, nach neuen chemolytisch wirksamen oder den Oxalatstoffwechsel beeinflussenden Medikamenten und der Rolle von Vitamin-D-Antagonisten bei der Behandlung von Ca-Steinen.

Anschrift des Verfassers:

Dr. med. Jens Hofmann
Krankenhaus der Barmherzigen
Brüder, Urologische Abteilung
Romanstraße 93
8000 München 19

FÜR SIE REFERIERT

Ausscheidung von 5-Hydroxyindol-essigsäure (5HIES) ein Maß für die Ausdehnung und das Fortschreiten der Erkrankung.

Da sekundäre Lebertumore vom arteriellen Blut abhängen, während das Lebergewebe mit venösem Blut leben kann, ist durch Embolisierung der Leberarterie eine Zerstörung jener Tumore möglich. Mehr als 75 Prozent der Patienten erfahren so eine Verringerung der Symptome, die über Monate hinaus andauern kann. Vor kurzem wurde eine länger wirkende Substanz, SMS 201-995, verfügbar, welche analog zum natürlichen Somatostatin ist, eine Halbwertszeit von 100 Minuten hat und zwei bis drei Mal täglich subkutan verabreicht werden kann. Mehr als 90 Prozent der Patienten wiesen dann eine Besserung hinsichtlich der Rötung, der Diarrhoe und des Spiegels der 5HIES auf, wobei in einem Falle die Behandlung über 18 Monate hinaus fortgesetzt wurde. ste

Maton, P. N.: The Carcinoid Syndrome. JAMA 260 (1988) 1602-1605.

Paul N. Maton, MD, National Institutes of Health, Bldg. 10, Room 9C-103, Bethesda, MD 20892, USA.