

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Erste in vivo-Ergebnisse mit
endourologischen bioerodierbaren
Schienensystemen**

Schlick RW, Arps H, Kock M

Maybaum B, Planz K, Seidl E

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2003; 10 (1)

(Ausgabe für Schweiz), 10-12

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2003; 10 (1)

(Ausgabe für Deutschland), 9-11

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2003; 10 (1)

(Ausgabe für Österreich), 13-15

Homepage:

www.kup.at/urologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erste in vivo-Ergebnisse mit endourologischen bioerodierbaren Schienensystemen*

R. W. Schlick¹, K. Planz², M. Kock³, B. Maybaum³, H. Arps⁴, E. M. Seidl⁵

Die Möglichkeit der uretralen Insertion eines internalen Schienensystems zur temporären Harnableitung zur Sicherung des Harnflusses ist ein häufiger urologischer Eingriff, der zweifellos die operative Endoskopie revolutionierte. Jedoch haben alle Stentsysteme nach wie vor den Nachteil, daß sie endoskopisch entfernt werden müssen, was wiederum zu Problemen führen kann. Die Autoren haben in den letzten 10 Jahren ein Material entwickelt und getestet, das für ein effektives Stentsystem verwendbar ist, ohne am Ende der Behandlung einer endoskopischen Entfernung zu bedürfen. Damit könnten die Indikationen für die Verwendung von ureteralen Stents erweitert werden. Das Prinzip dieses Stents beruht auf der Ausnützung des physiologischen Umfeldes: Harn hat normalerweise einen sauren pH-Wert von 5–6 und kann mittels Medikamenten alkalisch gemacht werden. Dieser neue Stent ist im sauren pH-Bereich stabil und löst sich im alkalischen Bereich auf. In dieser Arbeit wird über die ersten in vivo-Ergebnisse an 10 weiblichen Schweinen berichtet, denen entweder ein normaler Doppel-J-Stent oder ein bioauflösbarer Stent implantiert wurde.

*The possibility of a physiological urinary flow from the renal pelvis through the ureter into the bladder through an endo-ureteral stent system is a frequent urological procedure that has undoubtedly revolutionized operative urologic endoscopy. However, all stent systems used to date unfortunately have the same drawback: the stent must be endoscopically removed, a procedure that can itself lead to diverse problems. Over the last 10 years, the authors have attempted to develop and test a material for producing an equally effective stent system that will not have to be removed endoscopically. With a stent (not currently available) that does not need to be removed at the end of the treatment, the indications for the use of ureteral stenting could increase considerably. The principle of the biological background of this process is based on the physiological environment. Urine normally is acid at pH 5–6, but can be made alkaline by medication. A stent can be envisaged that is stable in acid urine but which dissolves following alkalisation of the urine. We here report our first in-vivo results inserting either a normal double-J system or a biodissolvable one in 10 female pigs. **J Urol Urogynäk** 2003; 10: 13–15.*

Die bislang zur temporären Urinableitung zur Verfügung stehenden Ureterschienensysteme (Doppel-J-Katheter, DJ) stehen in vielfacher Modifikation, in unterschiedlichen Längen und Durchmessern zur Verfügung. Die Applikation der Schienen ist etabliert und weltweiter urologischer Standard. Die bislang zum Einsatz kommenden DJ sind über die Jahre materialtechnischen Verbesserungen unterzogen worden [1–7], müssen jedoch alle endourologisch entfernt werden. Während eine invasive Insertion dieser Schienen zur temporären Harnableitung nicht zu vermeiden ist, stellt sich die Frage, ob solche Schienen auch unbedingt durch einen erneuten operativen Eingriff entfernt werden müssen. Dies hat im Bereich der Kinderurologie bereits zu der Entwicklung von Schienensystemen geführt, die nicht mehr endoskopisch entfernt werden müssen, dabei sind die Ergebnisse nicht überzeugend [8, 9]. Seit langem werden in weiten Teilen der Medizin resorbierbare Materialien verwendet und es zeigt einen großen biotechnologischen Nachholbedarf auf, daß in der Endourologie nicht längst Materialien zum Einsatz kommen, die ungesteuert resorbiert werden oder zeitlich determinierbar aufgelöst werden können.

Ein ideales neues auflösbares Schienensystem zur temporären Harnleiterschienung sollte mehrere Bedingungen erfüllen. Im Vergleich zu herkömmlich benutzten Schienensystemen (DJ) sollte das System unter üblichem Einsatz mit den zur Verfügung stehenden endourologischen Instrumentarien in herkömmlicher Technik zu applizieren sein und keine weitere Lernkurve erfordern. Darüber hinaus muß das System über eine gewisse Zeit funktionell stabil sein, es darf also nicht zu einer ungeordneten, nicht gesteuerten Auflösung kommen, die das System in seiner funktionellen Integrität beeinträchtigt. Daraus leitet sich ab, daß das System aus Materialien bestehen muß, die ge-

steuert stabil sein müssen und die sich definitiv in einem kurzen Zeitraum auflösen können. Dadurch scheiden Materialien, wie unlängst für die Urethra entwickelt [10], aus.

Weder die Auflösungsprodukte noch das Schienensystem selbst dürfen zu einer lokalen oder systemischen Toxizität führen. Dies wiederum bedingt, daß das System während des Auflösungsprozesses nicht in chemische Lösung, sondern in großmolekulare Bestandteile im Sinne einer Suspension gehen sollte. Dabei muß gewährleistet sein, daß solche Materialbruchstücke nicht zu einer Okklusion des Harnleiters führen.

Material und Methodik

Bei 10 weiblichen Hausschweinen wurde durch eine spezielle, stark L-Methionin-haltige Ernährung im Stoffwechselläufigkeit der Urin kontrolliert auf pH 6 gesenkt. Nach erfolgter Stoffwechseleinstellung wurde den Tieren in Allgemeinnarkose unter Durchleuchtung und unter antibiotischem Schutz endoskopisch entweder beidseits ein „normales“ DJ-System der Stärke 7 French gelegt oder aber ein gleichstarkes bioerodierbares System. Die Tiere wurden danach weiterhin im Stoffwechselläufigkeit ernährt, der Urin-pH wurde täglich kontrolliert (saure Phase). Radiologische Kontrollen der Schienenlage erfolgten zweimal wöchentlich, zusätzlich erfolgten in zweitägigem Rhythmus sonographische Kontrollen der Nieren.

Nach 24 Tagen erfolgte bei allen Tieren eine Ernährungsumstellung unter Beigabe von Natrium-Kalium-Zitrat, wodurch der Urin-pH auf 8 angehoben wurde (basische Phase), radiologische und sonographische Kontrollen erfolgten jetzt täglich.

Vom ¹Centre Hospitalier de Sedan, Departement Chirurgie Urologique, Sedan, Frankreich, dem ²Klinikum Fulda, Akademisches Lehrkrankenhaus der Philipps-Universität, Marburg, Deutschland (emeritiert), der ³Tierversuchsanlage der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt/Main, Deutschland, dem ⁴Institut für Pathologie, Klinikum Fulda, Akademisches Lehrkrankenhaus der Philipps-Universität, Marburg, Deutschland und der ⁵Abteilung für Urologie und Kinderurologie, St.-Agnes Hospital, Bocholt, Deutschland

*Die Tierexperimente wurden von der Else-Kröner-Fresenius-Stiftung unterstützt.

Korrespondenzadresse: Dr. med. Rüdiger W. Schlick, Departement Chirurgie Urologique, Centre Hospitalier de Sedan, F-08200 Sedan, 2–4, av. du Général Margueritte; E-mail: rwschlick@yahoo.de

Am Tag 27 nach erfolgter Stentinsertion wurden die Tiere getötet, beide Nieren, beide Ureteren und die Blase wurden en bloc entnommen. Zusätzlich erfolgten großzügige Probeentnahmen von Leber und Milz. Alle Proben wurden histopathologisch untersucht.

Ergebnisse

Während der sauren Phase trat bei den herkömmlichen DJ-Systemen kein Schienenverlust auf, 2 Tiere entwickelten Hydronephrosen (1 mal beidseits) trotz radiologisch dokumentierter korrekter Schienenlage.

Bei den Tieren mit bioerodierbaren Schienensystemen trat ebenfalls kein Schienenverlust auf, sämtliche radiologischen Kontrollen erbrachten von Tag 1 bis Tag 24 korrekt liegende stabile Schienensysteme unter pH 6 (Abb. 1), ein Tier entwickelte eine (einseitige) Hydronephrose. Während der basischen Phase lösten sich die bioerodierbaren Schienen schnell, komplett und homogen innerhalb von 3 Tagen auf (Abb. 2, 3), ohne daß sonographisch Harnstauungsniere oder eine Zunahme der Hydronephrose bei den Tieren bemerkt werden konnten.

Die histopathologische Aufarbeitung erbrachte bilaterale Nephro-, Uretero- und Zystektomiepräparate mit iatrogenen Fadenmarkierung. Die Nieren waren von blauer Farbe, die Nierenbecken teilweise etwas ektatisch. Beidseits getrennt untersuchte Nieren wiesen reguläre glomeruläre Strukturen auf. Die Schlingenkonvolute waren unauffällig, die Baumann'sche Kapsel zart. Dazwischen war ein tubulär aufgebautes Nierenparenchym mit erhaltener Epithelialisierung. In einzelnen streifigen Formationen lagen beidseits interstitielle lympho-plasmazelluläre Infiltrate vor. Die Nierenbecken wiesen eine erhaltene urotheliale Auskleidung auf. Die Schichtung war regulär, die basale Begrenzung scharf. Bei den Tieren mit bioerodierbaren Schienensystemen traten einzelne mittelgroße vakuoläre Auflockerungen im Bereich der oberen Urothelzellschichten mit Einlagerung eines amorphen blaß-bläulichen Materials auf. Die Ureteren hatte beidseits

entlang ihres Verlaufes eine unauffällige urotheliale Auskleidung. Die apikale Ausdifferenzierung des Urothels war unauffällig mit kleinen oberflächlichen Vakuolenbildungen. Die Blase wies eine unauffällige urotheliale Auskleidung und regelrechte tiefere muskuläre und bindegewebige Wandschichten auf, auch hier traten einzelne Vakuolenbildungen auf. Die Urethra war regulär. Die Probeentnahmen der Leber erbrachten ein trabekulär aufgebautes Leberparenchym aus unauffällig ausdifferenzierten Hepatozyten. Nur ganz vereinzelt traten vakuoläre zytoplasmatische Auflockerungen auf, die Portalfelder waren unauffällig. Das Milzgewebe zeigte unauffällige Anteile der roten und weißen Pulpa sowie dazugehörige Follikelbildungen im Bereich der Pfortnerarterien. Es gab keine Atypien.

Zusammenfassend zeigten die Präparate der bilateralen Nephroureterozystektomien eine gering- bis mäßiggradige chronisch-interstitielle Nephritis sowie vereinzelt eine vakuoläre Fremdmaterialspeicherung im Bereich der obersten Epithelschichten bei den mit bioerodierbaren Schienen versehenen Schweinen, insbesondere im Ureter sowie in der Harnblase; es waren unauffällige Leber- und Milzbefunde zu verzeichnen.

Diskussion

Eine bioerodierbare Ureterschleife, deren Liegezeit über eine gezielte Beeinflussung des Urins gesteuert wird, kann das Spektrum der urologischen Therapie sinnvoll ergänzen. Die Indikation ist in der temporären Ureterschleife zu sehen, beispielsweise bei der Behandlung von Steinleiden, vor oder nach operativen Eingriffen. Das Prinzip der Bioerosion beruht bei diesem Verfahren auf der Veränderbarkeit des physiologischen Milieus in den harnableitenden Wegen.

Humanurin ist physiologisch leicht sauer, kann allerdings medikamentös alkalisiert werden. Die aus einem mit Bariumsulfat versehenen Polymergemisch gefertigte Schleife ist im sauren Urin stabil und löst sich nach Alkalisierung des Urins zunächst gallertartig auf. Durch eine gezielte Beein-



Abbildung 1: Korrekt liegendes, bioerodierbares Schienensystem nach Insertion



Abbildung 2: Versuchstier Nr. 6, Tag 24: i.v.-Urogramm mit stabilem bioerodierbarem Schienensystem



Abbildung 3: Versuchstier Nr. 6, Tag 27: komplett aufgelöstes Schienensystem

flussung des Urin-pHs kann die Liegezeit der Schiene gesteuert werden.

Um entsprechende Indikationen im Ureter abdecken zu können, sollte die bioerodierbare Schiene eine herkömmliche DJ-Konfiguration aufweisen. Andere Konfigurationen als die der herkömmlichen J-Konfiguration scheinen nicht sinnvoll, denkt man an den potentiellen Einsatz bei Nierenbecken- oder Kelchsteinen, deren Desintegrate nach erfolgter Therapie den Harnleiter passieren müssen. Andererseits ließe sich möglicherweise bei Ureteranastomosen u. ä. ein kurzes Stück einer bioerodierbaren Schiene mit einigen resorbierbaren Fäden über der betreffenden Ureterregion, diese überwindend, fixieren.

Vorteile einer gesteuert auflösbaren endoureteralen Schiene sehen wir in mehreren Punkten:

- Im Vergleich zu herkömmlichen endoureteralen Schienen entfielen eine Zystoskopie zur Entfernung und damit das Infektionsrisiko sowie die operative Belastung des Patienten. Mögliche zusätzliche Verletzungen der Harnröhre würden sicher vermieden, eine eventuell erforderliche Narkose entfiel.
- Entsprechend der zunehmenden Verwendung derartiger Ureterschienen wird häufiger die mögliche Liegedauer von betroffenen Patienten nicht beachtet [11–15], was forensische Probleme mit sich bringen kann. Eine bioerodierbare Schienung könnte in solchen Fällen gegebenenfalls sekundär lysiert werden.
- Bei Kindern und Kleinkindern, bei denen bislang übliche Schienensysteme eingesetzt werden, ist eine Entfernung in aller Regel nur unter Narkose durchführbar [8, 9]. Die Möglichkeit, ein eingelegtes Schienensystem innerhalb kurzer Zeit auflösen zu können, könnte derartige Belastungen vermeiden.

Alle bioerodierbaren Schienensysteme blieben in ersten in vivo-Versuchen unter saurem Urin stabil und lösten sich innerhalb von 3 Tagen nach erfolgter Ernährungsumstellung mit entsprechender Urin-pH-Anhebung auf 8 ohne Induktion von Hydronephrosen auf. Die Auflösung erfolgte bei allen Schienenanteilen homogen, zumindest konnte eine theoretisch zu erwartende frühzeitigere Auflösung der distalen Schienenanteile (längere Verweildauer im basischen Blasenurinmilieu) nicht beobachtet werden. Dies könnte auf eine höhere Miktionsfrequenz durch eine vorhandene fremdkörperinduzierte oder milieubedingte Detrusorirritation schließen lassen (was nicht verifiziert werden kann). Jedenfalls konnten – setzt man den Verlust

des distalen Schienensystems voraus – keine nachteiligen Einflüsse (siehe oben) beobachtet werden.

Die erfolgten histologischen Untersuchungen erbrachten bei beiden Tiergruppen keine signifikanten Unterschiede, bei den Tieren mit insertierten bioerodierbaren Schienen waren oberflächliche vakuoläre Fremdmaterialspeicherungen erkennbar. Unsere präsentierten Untersuchungsergebnisse zeigen, daß das getestete Polymer die prinzipiellen Voraussetzungen zur Weiterentwicklung zu bioerodierbaren Schienensystemen besitzt, wobei zur Zeit die Konstruktion des J-Systems noch Schwierigkeiten bereitet.

Literatur:

1. Gavant ML, Gold RE, Baum SL, Hansen DE, Tonkin IL. Initial experience with a universal-length copolymer ureteral stent. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1990; 13: 98–101.
2. Gross LJ, Brannan GE. Injectable internal ureteral stent. *Urology* 1990; 35: 263–4.
3. Siegel JF, Smith AD. The ideal ureteral stent for antegrade and retrograde endopyelotomy: what would it be like? *J Endourol* 1993; 7: 151–4.
4. Mardis HK, Kroeger RM, Morton JJ, Donovan JM. Comparative evaluation of materials used for internal ureteral stents. *J Endourol* 1993; 7: 105–15.
5. Hampson SJ, Parikh AM, Worth PH. New intra-ureteral stent for use during reconstructive surgery. *Eur Urol* 1994; 25: 34–5.
6. Mardis HK, Kroeger RM. Ureteral stents: Materials. *Urol Clin North Am* 1988; 15: 471–9.
7. Mitty HA, Rackson ME, Dan, SJ, Train JS. Experience with a new ureteral stent made of a biocompatible copolymer. *Radiol* 1988; 168: 557–9.
8. Macaluso JN Jr, Deutsch JS, Goodman JR, Appell RA, Prats LJ Jr, Wahl P. The use of the Magnetip double-J ureteral stent in urologic practice. *J Urol* 1989; 142: 701–3.
9. Mykulak DJ, Herskowitz M, Glassberg KI. Use of magnetic internal ureteral stents in pediatric urology: a retrieval without routine requirement for cystoscopy and general anesthesia. *J Urol* 1994; 152: 976–7.
10. Kemppainen E, Talja M, Riihela M, Pohjonen T, Tormala P, Alftan O. A bioresorbable urethral stent. An experimental study. *Urol Res* 1993; 21: 235–58.
11. Wijtes JA. Breakage of a silicone double pigtail ureteral stent as a long term complication. *J Urol* 1993; 150: 1898–9.
12. Zisman A, Siegel YI, Siegmann A, Lindner A. Spontaneous ureteral stent fragmentation. *J Urol* 1995; 153: 718–21.
13. Monga M, Klein E, Castaneda-Zuniga WR, Thomas R. The forgotten indwelling ureteral stent: a urological dilemma. *J Urol* 1995; 153: 1817–9.
14. Eghazarian C, Lechevallier E, Bretheau D, Jean F, Coulange C. [An incrustated ureteral stent: use of Lithoclast. Apropos of a case]. *Prog Urol* 1995; 5: 410–3.
15. Fishman JR, Presto AJ 3rd. The forgotten ureteral stent. *West J Med* 1994; 160: 569–70.
16. Wu WJ, Chen MT, Huang CN, Chiang CP, Chang LL. Experience in the morbidity associated with double-J catheter indwelling and its management. *Kao Hsiung I Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih* 1993; 9: 532–9.



Dr. med. Rüdiger W. Schlick

Geboren 1958 in Leverkusen. Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln. Studium der Philosophie und Politischen Wissenschaft, Universität zu Köln. Facharztausbildung zum Arzt für Urologie an der Medizinischen Hochschule Hannover. 1993 Facharzt für Urologie. 1993 Fellow of the European Board of Urology. Europäisches Facharztzertifikat Nr. 1403. 1993 Oberarzt der Urologischen Abteilung am Krankenhaus der Bundesknappschaft Würselen-Bardenberg. 1995 Oberarzt der Klinik für Urologie der Universität Magdeburg. 1995–1999 Oberarzt und Leitender Oberarzt der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Klinikums Fulda. 1997 Arzt für Spezielle Urologische Chirurgie. 1997 Werner-Staehler-Gedächtnis-Preis. 2000 Leitender Arzt der urologischen Abteilung der Paracelsusklinik Osnabrück. 2001 Berufung zum Chefarzt der Urologischen Klinik am Centre Hospitalier de Sedan, Frankreich.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)