

*Sonderdruck*  
*aus „Der Urologe“, 3. Jahrgang, Heft 4, Juli 1964, S. 190—196*

---

*Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg*

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

**Die Bedeutung der Infektion in den Harnorganen  
für die klinische instrumentelle Nierensteinchemolyse \***

Von **O. FENNER, G. KALLISTRATOS** und **A. TIMMERMANN**

Mit 7 Textabbildungen

Bakteriell bedingte Entzündungen in der Niere sind eine häufige Komplikation der Nierensteinerkrankung des Menschen. Entsprechende Literaturmitteilungen<sup>1-6</sup> berichten über 12—50% der beobachteten Krankheitsfälle. Eigene statistische Untersuchungen ergaben

\* Die Arbeit wurde mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

höhere Zahlenwerte, 80% und mehr der untersuchten Kranken. Die Verschiedenartigkeit in der klinischen Zusammensetzung des Krankengutes ergibt eine für diese Zahlenunterschiede mögliche Erklärung. So sind unsere eigenen klinischen Kranken fast ausnahmslos instrumentell voruntersucht bzw. voroperiert mit Rezidivsteinbildungen in der Niere.

Die bakterielle Infektion betrifft die Nierenbeckenschleimhaut, das angrenzende Interstitium und das Funktionsgewebe der Niere. Es handelt sich um Vorgänge und Veränderungen, die durch den Begriff der Pyelonephritis bzw. der Pyonephrose charakterisiert sind.

Bei der Anwendung der instrumentellen Nierensteinchemolyse als einer Ergänzung der chirurgischen Steintherapie ist die Infektion der Nierenbeckenschleimhaut und der angrenzenden Gewebeabschnitte des Nierenparenchyms von wesentlicher klinischer Bedeutung. Die Nierenbeckendauerspülung mit ADTE-Salzlösungen zum Zwecke der Steinauflösung ist klinisch nur dann gestattet, wenn bleibende Gewebeschäden vermeidbar sind. Somit ergibt sich die Frage, ob durch den therapeutischen Vorgang eine Aktivierung und weitere Ausbreitung der Entzündung in das Interstitium der Niere ausgelöst wird und auch nach Abschluß der Behandlung fort dauert. Die möglichen Zusammenhänge einer solchen Komplikation mit dem Spülverfahren sind zu klären und die Notwendigkeit und die Wege ihrer Beseitigung aufzuzeigen.

#### *Die Infektion bei der instrumentellen Steinchemolyse*

Bakteriologische Harnuntersuchungen bei der klinischen Anwendung großkalibriger Dauerspülsonden ergeben, daß kurzfristig innerhalb maximal 48 Std bei vorher sterilen Harnkulturen eine Infektion in den oberen Harnhohlräumen nachweisbar ist. Experimentelle Beobachtungen bestätigen, daß durch Polyäthylenschläuche mit dem gleichen Durchmesser der Spülsonden eine Bakterienflora Abstände durchwachsen kann, die in bezug auf die Zeitdauer des Vorganges und die räumliche Abmessung den geschilderten klinischen Gegebenheiten entsprechen.

Die Versuchsanordnung wurde durch einen entsprechenden Flüssigkeitsgegenstrom und eine Temperatur von 37°C den physiologischen Verhältnissen im Harnsystem angepaßt.

Bei der klinischen Anwendung der Steinchemolyse muß somit in allen Fällen, ob primär vor dem Behandlungsbeginn als Komplikation der Steinerkrankung oder sekundär als Folgezustand einer Dauersondierung durch das Spülssystem, mit einer Infektion in den Nierenhohlräumen gerechnet werden. Für die Möglichkeiten einer klinischen Beurteilung dieser Infektion ist die Kenntnis der Pathogenität der gefundenen Keime die notwendige Voraussetzung.

#### *Einteilung der Harninfektion nach bakteriologischen Gesichtspunkten*

Die verschiedenen Formen der bakteriellen Infektion der Harnorgane sind in der Literatur ausführlich mitgeteilt worden. Entsprechend den klinischen, bakteriell bedingten Krankheitserscheinungen ist eine Unterteilung der Keime in „spezifische“ und „unspezifische“ Erreger üblich.

Die spezifischen Infektionen, vorwiegend ausgelöst durch das *Mycobact. Tbc.* und den *Neisseria Go.* haben, im Zusammenhang mit einer Steinchemolyse nur eine nachgeordnete Bedeutung.

Die bakteriologischen Untersuchungen der unspezifischen entzündlichen Erkrankungen der Harnorgane sind ebenfalls Gegenstand zahlreicher Veröffentlichungen<sup>1</sup>. Eigene Beobachtungen an 567 Fällen von Harn-

infektionen ergaben nachstehende Zusammensetzung der verschiedenen Keimarten. Die Ergebnisse decken sich im wesentlichen mit den in der Literatur angegebenen Resultaten.

Tabelle  
*Ergebnisse der Bakterienkulturen von 567 Fällen (im Harn)*

Kulturbefund	Anzahl
Keine Bakterien	97
Monokultur	399
Mischkultur 2 Keime	66
3 und mehr Keime	5
	567
Coliforme	189
Klebsiella	6
Proteus	50
Pseudomonas	40
Staphylokokken aureus	138
Staphylokokken albus	45
Streptokokken pyogenes	6
Streptokokken faecalis	64
Streptokokken pleomorpha	3
Hefen	5
Gesamtzahl der Keime	546

Weitere bakteriologische Untersuchungen haben ergeben, daß bei einer Einteilung des Beobachtungsmaterials nach klinischen Verlaufsformen der Harnwegsinfektion eine gewisse Gruppierung der Häufigkeit der vorkommenden Keimarten möglich ist. Es ist bei einer akuten Verlaufsform eine Häufung von *Micrococcus pyogenes* und *Esch. coli* festzustellen, während chronische Krankheitsabläufe vorwiegend *Proteus*, *Pseudomonas* und ebenfalls *Esch. coli* aufweisen.

Untersuchungen und gegebenenfalls klinisch notwendige Maßnahmen werden sich im wesentlichen mit den angeführten Erregergruppen, wie sie sowohl durch die akuten wie durch die chronischen Krankheitsverlaufsformen vorliegen, zu befassen haben. Dabei sind für die Therapie die Unterschiede und Eigenheiten des jeweiligen Bakterienstammes entscheidend. Ferner ist der bei Infektionen des Uro-Genitaltraktes häufige Formenwechsel durch die Chemotherapie zu beachten.

#### *Die Bedeutung mechanischer, chemischer und funktioneller Faktoren für die Infektion der Harnorgane*

##### *Mechanische Faktoren*

Direkte Läsionen des Schleimhautepithels sind im Zusammenhang mit dem Einführen und der Lagerung der Spülsonde nicht zu vermeiden. Es handelt sich dabei um Verletzungen der Epitheldecke der Schleimhaut, wie sie durch die Atmungsbewegung der Niere und durch funktionelle Kontraktionen der Hohlräume beim Einführen bzw. bei liegender Sonde entstehen können. Hierdurch werden die Voraussetzungen einer in die Schleimhauttiefe vordringenden Keimansiedlung gegeben.

Eine sorgsame pyeloskopische Überwachung der Sondenbewegung beim Einführen in die Hohlräume und eine genaue Kontrolle der Sondenlage bei der Atmungsbewegung des Organs können tiefere über das Epithel hinausgehende Verletzungen der Wandungen verhindern. Entsprechend den Erfahrungen über das Regenerationsvermögen der Schleimhäute nach operativen Eingriffen in den Harnorganen ist eine Restitutio ad integrum nach Beendigung der Behandlung und nach Sondenentfernung mit großer Wahrscheinlichkeit zu erwarten.

### Funktionelle Momente

Funktionsstörungen im Ablauf des Spülvorganges mit Flüssigkeitsrückstauung in den Hohlräumen sind bei einem Verschuß des Sondenrücklaufkanals durch Schleimfasern möglich. Diese Beobachtung ist in vielen Fällen das auslösende Moment einer bakteriell bedingten Fieberreaktion während des chemolytischen Behandlungsablaufes.

Für eine ungestörte Zirkulation der Spülflüssigkeit ist primär eine einwandfreie Lage des SONDENSPÜLKOPFES in den Nierenhohlräumen eine unerläßliche Voraussetzung. Häufige Kontrollen des Flüssigkeitsumlaufes durch Pyeloskopie unter Verwendung von schwach konzentrierten Röntgenkontrastmitteln (z. B. Urographien 30%) sind besonders am Behandlungsbeginn erforderlich. Die subjektiven Angaben der Patienten über einen absolut beschwerdefreien Spülverlauf und einen gleichbleibenden Rhythmus der Tropfgeschwindigkeit sind wichtige Hinweise für ein störungsfreies Funktionsgeschehen der Chemolysebehandlung. Unter diesen Voraussetzungen sind nur ausnahmsweise fieberhafte Reaktionen während des klinischen Ablaufes beobachtet worden.

In allen anderen Fällen sind stets zirkulationshemmende Schleim- oder auch Blutgerinnsel die Ursache der Störung. Ihre Beseitigung erfordert gegebenenfalls einen Sondenwechsel, falls durch mechanisches Absaugen keine Normalisierung des Behandlungsvorganges erzielt werden kann. Handelt es sich um Krankheitsfälle, kompliziert mit Pyonephrosebildung der Steinkrankheit, ist unter Umständen eine Verstärkung in das Rücklaufsystem einzuschalten. Hierfür wurde eine Saugpumpe mit besonderer Feineinstellung der Saugkraft entwickelt („Atmolette“, Atmos, Lenzkirch).

Die Verwendung schleimlösender Stoffe aus der Fermentgruppe oder aus dem Bereich der polymeren oberflächenaktiven Verbindungen ist nur begrenzt erfolgreich möglich.

In allen Fällen einer längerdauernden chemolytischen Steinbehandlung ist zur Verhinderung funktioneller Komplikationen und ihrer klinisch entzündlichen Folgeerscheinungen ein Wechsel in der Charriergöße der Spülsonden von 9 auf 12 anzustreben. Außerdem kann die Bauart des jeweiligen SONDENSPÜLKOPFES (zwei oder vier Öffnungen) von entscheidender Bedeutung sein und muß entsprechend den unterschiedlichen anatomischen Gegebenheiten im Bau des Nierenbecken-Kelchsystems ausgewählt werden.

### Chemische Faktoren

Nierenbecken-Dauerspülungen mit ADTE-Lösungen, die eine chemolytische Wirkung besitzen, verursachen in Abhängigkeit von der verwendeten Konzentration eine entzündliche Reaktion der Schleimhaut. Die Intensität dieser Erscheinung ist individuell unterschiedlich und u. a. abhängig von dem örtlichen Krankheitszustand der Niere. Darüber hinaus sind Spülgeschwindigkeit, Temperatur, osmotischer Druck, Spüldauer und Zusätze mit spezifisch entzündungshemmenden Stoffen von Bedeutung für den Umfang des Entzündungsvorganges<sup>9</sup>. Die chemisch bedingten Schleimhautveränderungen bilden ebenfalls einen fördernden Faktor für die Keimansiedlung in der Nierenbeckenschleimhaut während der Chemolyse. Die

Schleimhautoberfläche in den Hohlräumen der menschlichen Niere zeigt eine pathologische Reaktion auf sämtliche chemischen Verbindungen zur Nierensteinauflösung, deren Zusammensetzung und pharmakologische Eigenschaften sich wesentlich von den physiologischen Bedingungen des menschlichen Harnes unterscheiden. Dies betrifft insbesondere die Konzentration, die Wasserstoffionenkonzentration und die Art der chemischen Zusammensetzung des Stoffes selber.

Die Verträglichkeit der Nierenbeckenschleimhaut bestimmt damit die mögliche Konzentrationshöhe der steinlösenden Wirkstoffe. Chemische und bakterielle Reizveränderungen des Schleimhautepithels sind unvermeidbar bei der Durchführung der instrumentellen Steinchemolyse. Es muß angestrebt werden, diese Erscheinungen abzuschwächen, denn die Auflösungsgeschwindigkeit eines Konkrementes steht in einer direkten Beziehung zur Konzentration der verwendeten Salzlösungen.

Es wurde festgestellt, daß im Tierversuch und in der klinischen Behandlung von Steinkranken speziell mit ADTE-Lösungen eine Reizmilderung durch anti-phlogistisch wirkende Zusatzstoffe der Lösungsmittel erzielt werden kann. Hierdurch wurde eine Erhöhung der ADTE-Konzentration ermöglicht<sup>8</sup>.

Unabhängig von diesen in der Pharmakologie bekannten Wirkungseffekten wurde die Verwendung anderer chemischer Verbindungen für diesen Zweck geprüft.

In Zusammenarbeit mit dem pharmakologischen Laboratorium Bayer Wuppertal (Prof. Dr. Dr. WIRTH) wurde das hochpolymere Polyvinylpyrrolidon (Mol.-Gew. 12000—30000) für diesen Zweck in Vorschlag gebracht.

Ein Zusatz von 1,25% dieser Verbindung zu den ADTE-Lösungen ergab eine klinisch signifikante Verträglichkeitssteigerung der bisher maximal verwendeten Konzentrationen von 7,66% Na-ADTE.

Diese Tatsache äußert sich in einer von den Patienten subjektiv eindeutig vermerkten Beschwerdefreiheit während der Spülbehandlung. Hierdurch konnte eine laufende Tagesleistung bis 22 Spülstunden erreicht werden.

In Ergänzung zu diesen Beobachtungen ergaben die objektiven klinischen Werte (Temperatur, BKS, Blutwerte) keinen Hinweis für eine gesteigerte entzündliche Reaktion in der Niere.

Durch direkte endoskopische Betrachtung und Photographie der Niere bei operativ gefistelten Steinerkrankungen gelang ein objektiver Nachweis der Verträglichkeit.

Die Schleimhautveränderungen der menschlichen Niere wurden vor und nach einer instrumentellen Chemolysebehandlung photographisch erfaßt und durch Vergleich der farbphotographischen Bilder auf eventuelle Reizreaktionen geprüft. Es konnten auch nach längeren Behandlungszeiten keine unterschiedlichen Schleimhautveränderungen festgestellt werden. Diese Ergebnisse lassen sich bei unterschiedlich lange behandelten Krankheitsfällen bestätigen (siehe unten) (Abb. 1—5).

Es muß damit die exakte Aussagefähigkeit dieses nephroskopischen Untersuchungsverfahrens beim Menschen gegenüber den nicht einheitlichen Ergebnissen der Tierteste mit Blasenpülungen betont werden<sup>7</sup>.



Abb. 1. Vor Beginn der Spülbehandlung



Abb. 2. Nach 28 Tagen ambulanter Spültherapie  
*Klin. Befund.* Einzelniere li., operative Nierendauerfistel, Harnleiter-Verschlußstein, Nierenkelchsteine, obere Nierenkelchgruppe.  
*Klin. Behandlung.* Instillation Sol. P 60 (Na-ADTE 7,66%) + 1,25% Polyvinylpyrrolidon dreimal täglich 20 ml durch die Dauerfistel in das Nierenbecken-Kelchsystem.  
*Endoskopischer Nierenbefund.* Geringes Erythem der Schleimhaut mit leichtem Schleimhautödem (Fremdkörperreiz durch Fistelschlauch und Konkrement). Keine Befundänderung nach vierwöchiger Behandlung  
*Endoskopische Farbphotographien*



Abb. 3. Vor Beginn der Spülbehandlung (Konkrement im Blickfeld), leichtes Schleimhauterythem

#### *Antibiotische und bakteriostatische Maßnahmen und ihre Wirkung bei der Steinchemolyse*

Neben der Berücksichtigung und der Beseitigung der genannten störenden Faktoren, die im Behandlungsverfahren selber begründet sind, ist die Frage nach der Bedeutung antibiotischer, medikamentöser Maßnahmen bei der Infektion zu klären.

Es muß grundsätzlich unterschieden werden, inwieweit die Chemotherapeutica eine bereits vor der Behandlung erfolgte Infektion des Parenchyms beseiti-

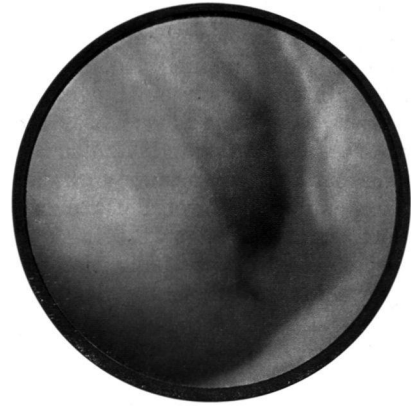


Abb. 4. Zustand nach 17 Tagen Dauerspülung mit totaler Auflösung des Restkonkrementes

Pat. P., Franz, geb. 16. 2. 1910 — Nr. 167/64, K.H. Großhansdorf  
*Klin. Befund.* Nierenbeckenkelch-Ausgußstein (Korallenstein re.). Zustand nach operativer, partieller Steinentfernung und operativer Nierenbeckenfistel (Febr. 63). Bohnengroßes Restkonkrement im Nierenbecken.  
*Klin. Behandlung.* Nierenbecken-Dauerspülung mit Sol. P 60 (Na-ADTE 7,66%) + 1,25% Polyvinylpyrrolidon).

*Zahl der Spültage:* 17  
*Zahl der Spülstunden:* 176  
*Tages-Durchschnitt:* 10 Std  
*Gesamtspülmenge:* 13,5 Liter  
*Spülweg:* Zulauf: transurethrale doppelläufige Nierenbeckensonde 9 Charr.

Ablauf: operative Nierenfistel.

*Endoskopischer Nierenbefund.* Keine Befundänderung des Schleimhautbildes nach Dauerspülung mit Sol. P 60.  
*Endoskopische Farbphotographien*

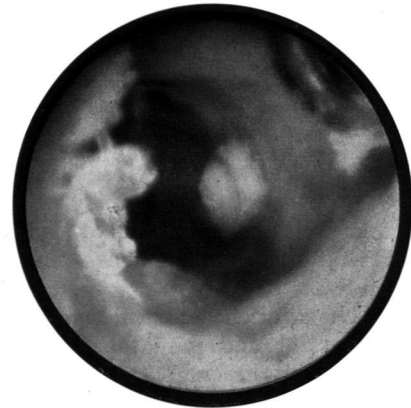


Abb. 5. Zustand nach zweijähriger ambulanter Spülbehandlung mit totaler Steinauflösung

Pat. M., Christian, geb. 7. 11. 1916 — Nr. 3470/62, K.H. Bethanien  
*Klin. Befund.* Nierenbeckendauerfistel re., Zustand nach Steinyonophrose re. mit multiplen Kelchkonkrementen. Postoperative Narbenstenose im oberen rechtsseitigen Harnleiter-Drittel.

*Klin. Behandlung.* Instillation Sol. P 60/2 (Na-ADTE 3,83%, kein Zusatz von Polyvinylpyrrolidon) dreimal täglich 20 ml durch die Dauerfistel in das Nierenbecken-Kelchsystem.

*Endoskopischer Nierenbefund.* Leichtes Erythem der Nierenbeckenschleimhaut. Schleimflocken auf der Nierenbeckenwand

#### *Endoskopische Farbphotographie*

(Photoendoskop: Medizintechnische Werkstätten Winter & Ibe, Hamburg)

Film: Kodak Kolor Nr. 135/20

Photo-Technik: Objektiv: 100, Belichtungszeit 1/30 sec

Pat. P., Mathias, geb. 6. 5. 1929 — Nr. 101/64, K.H. Großhansdorf

gen sollen oder ob eine pyelonephritische Gewebs-erkrankung während der Chemolyse verhindert werden soll.

Im ersteren Falle ist auch bei gezielter und hochdosierter antibiotischer Medikation eine Ausheilung der Parenchyminfektion während des Behandlungsvorganges selber wenig wahrscheinlich. Erst nach Beendigung der Spülbehandlung, d. h. nach erfolgter

Steinauflösung und Entfernung der Spülsonde aus dem Harnsystem, ist zu erwarten, daß therapeutische Erfolge erzielt werden können. In diesen Fällen ist nach den bekannten Regeln einer gezielten antibiotischen Langzeitbehandlung zu verfahren. Prognostisch muß hierbei neben der Art und Virulenz der Erreger vor allem der Umfang der primär vorhandenen röntgenologisch erkennbaren Gewebdefekte im Hohlraum-bild der Nieren berücksichtigt werden.

Im zweiten Falle hat die Medikation die Aufgabe, eine nicht vermeidbare Infizierung der Nierenbecken-

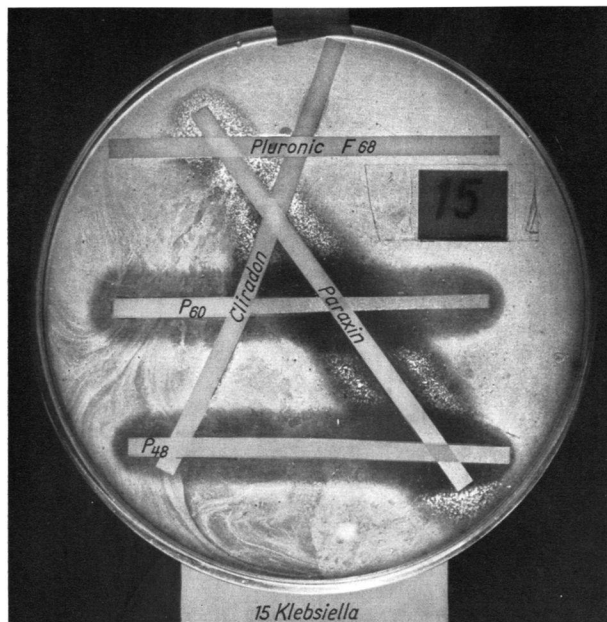


Abb. 6. Bakteriostatische Wirkung von Na-ADTE-Lösungen (P 48 und P 60) auf *Pseudomonas pyocyaneus*

schleimhaut so weit zu beschränken, daß der Infektionsvorgang auf die oberflächlichen Schichten beschränkt bleibt.

Umfangreiche klinische Anwendungen von Chemotherapeutica enteral und parenteral haben gezeigt, daß eine Beseitigung dieser Form der Infektion während der Steinchemolyse nicht erreicht werden kann. Da die steinauflösende Behandlung sich unter Umständen über längere Zeiträume erstrecken muß, ist das Auftreten klinisch störender Nebenwirkungen der antibiotischen Prophylaxe unvermeidbar. Diese Beobachtung veranlaßte, daß eine gezielte, direkte chemotherapeutische Therapie nur auf akut entzündliche, pyelonephritische Fieberschübe beschränkt wurde.

Es wurde an anderer Stelle darauf hingewiesen, daß derartige Komplikationen ausschließlich durch eine mechanische Funktionsstörung im Ablauf der Nierenbeckendauerspülung ausgelöst werden<sup>15</sup>. Für solche Situationen besitzt die entsprechende Medikation nach Beseitigung der mechanischen Störung die erwartete Fähigkeit, das akute infektiöse Krankheitsgeschehen zu beenden.

Ausgehend von der Vorstellung, daß durch den komplizierten anatomischen Bau des Nierenbeckens-Kelchsystems die Möglichkeit vorliegt, daß Schleimsubstanzen als Bakterien-Nährsubstrat während der Dauerspülung zurückgehalten werden und damit eine gesteigerte Keimentwicklung ermöglichen, wurden Antibiotica mit großer Wirkungsbreite den Spüllösungen unmittelbar beigegeben.

Die Untersuchungen beschränkten sich zunächst auf die Verwendung von Chloramphenicol (200 mg/1000 ml) und in der abgewandelten Form des Acido-Amphenicols (Leukomycin N) (WIRTH<sup>18</sup>).

Experimentelle Prüfungen der Gruppe der Nitrofurane, Nalidixinsäure, Colistin, Tetracycline, Neomycin, Naphthylidinderivate, Polymyxin B und andere sind noch nicht abgeschlossen. Pharmakologische Einwirkungen, die über die oberflächlichsten Epithelschichten durch Resorption hinausgehen, sind mit großer Wahrscheinlichkeit nicht zu erwarten.

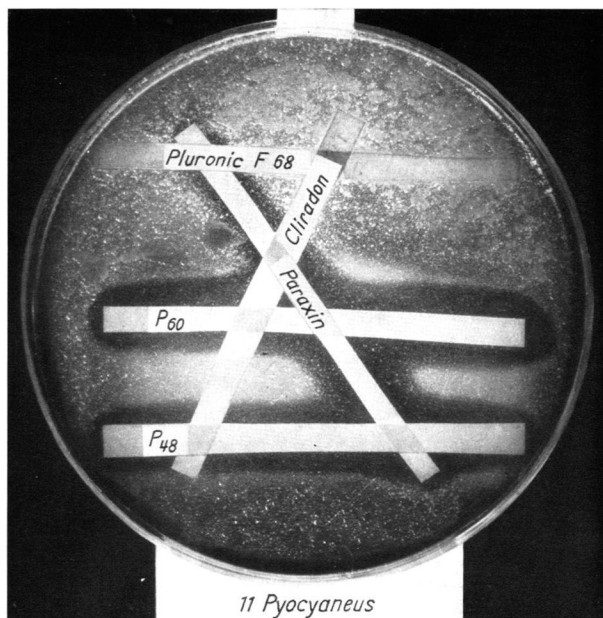


Abb. 7. Dynamischer Synergismus zwischen Na-ADTE-Lösungen und Paraxin auf *Klebsiella*

Bakteriologische Untersuchungen mit ADTE-Lösungen ergaben, daß die zur Nierensteinchemolyse verwendeten Na-ADTE-Konzentrationen eine gewisse bakteriostatische Wirkung ausüben (Abb. 6 und 7).

Das Streifen-Testverfahren zeigte eine eindeutige Hemmwirkung im Wachstum der untersuchten Bakterien-Reinkulturen. Bei der Überprüfung von *Pseudomonas pyocyaneum* konnte ebenfalls die Entwicklung eines starken Hemmhofes beobachtet werden. Es ist denkbar, daß der bakteriostatische Wirkungsmechanismus der ADTE-Lösungen durch eine Blockierung der Schwermetalle im Enzymsystem der Bakterien bedingt ist. Hierdurch wären auch die bakteriostatischen Eigenschaften der ADTE in den Kulturen von *Pseudomonas* zu erklären. Im Verlauf dieser Untersuchungen ergab es sich, daß bei einer Kombination von Chloramphenicol und ADTE ein dynamischer Synergismus bei mehreren Keimarten zu beobachten war.

#### *Kontrolluntersuchungen der Harnbefunde nach Abschluß der Steinchemolyse*

Die instrumentelle Nierensteinchemolyse verursacht eine Infektion der Nierenbeckenschleimhaut. Vier Krankheitsabläufe mit erfolgreicher Steinauflösung und einer ambulanten Nachkontrolle der Harnbefunde werden geschildert. An Hand dieser Ergebnisse wird die Frage nach einer möglichen klinischen Ausheilung der Infektion analysiert.

Bei der Auswahl der dargestellten Krankheitsfälle war die erfolgreiche Auflösung röntgenologisch diagno-

stizierter Steine entscheidend. Zwischen dem klinischen Behandlungsabschluß und der letzten Nachuntersuchung lag in allen Fällen eine Mindestbeobachtungszeit von 2 Jahren. Während der Behandlung wurden antiphlogistisch wirkende Spülmittelzusätze noch nicht verwendet, desgleichen wurden keine Antibiotica den Lösungsmitteln zugesetzt. Die klinischen Vorbedingungen der Behandlungsabläufe waren somit wesentlich ungünstiger, gemessen an dem gegenwärtigen Entwicklungsstand des Verfahrens.

*Fall 1.* K., Dieter, geb. 23. 11. 1930 — Nr. 345/61, Israel. K. H.

*Klinischer Befund.* Klinische Behandlung vom 8. 3. bis 11. 4. 1961. Einzelniere li., Zustand nach zweimaliger Pyelotomie li. mit multiplen Nierenbecken-Rezidivsteinbildungen. Totale Steinauflösung der Nierenbecken-Konglomerate nach 93 Std Dauerspülung mit Sol. P 20 (Na-ADTE 2,5%).

Ambulante Behandlung der bei der Entlassung vorhandenen Schleimhautinfektion durch verschiedene Chemotherapeutica und mehrmaliger Kuraufenthalt in Bad Wildungen.

*Nachuntersuchung:* 25. 3. 1964. Nierenleeraufnahme und Pyelogramm: vicar. Hyperplasie des Nierenkörpers, normales Pyelogramm, keine Konglomeratbildung erkennbar. BKS 4/9 mm. Subjektiv beschwerdefrei. Volle berufliche Arbeitsleistung.

*Urinbefund:* Klar, Reaktion sauer, Sediment: o.B. Albumen: schwach Opaleszenz. (Sulfo-salicylsäure).

*Urinkultur:* Steril. (Klin. Labor Dr. Fenner — Nr. 06838).

*Fall 2.* H., Elisabeth, geb. 27. 3. 1913 — Nr. 1359/61, Israel. K. H.

*Klinischer Befund.* Klinische Behandlung vom 20. 9. bis 5. 12. 1961. Bohnengroßer isolierter Nierenbeckenstein li. Steinverkleinerung nach 483 Std Dauerspülung mit Sol. P 40 (Na-ADTE 5%), reiskerngroßes Restkonglomerat in der unteren Kelchgruppe. Keine ambulante chemotherapeutische Nachbehandlung.

*Nachuntersuchung:* 25. 3. 1964. Nierenleeraufnahme und Pyelogramm: Normales Pyelogramm, Restkonglomerat unverändert nach Lage, Form und Größe im unteren li. Nierenkelch. BKS 5/15 mm. Subjektiv beschwerdefrei. Volle berufliche Arbeitsleistung.

*Urinbefund:* Klar, Reaktion sauer, Sediment: o.B. Albumen: Spur (Sulfosalicylsäure).

*Urinkultur:* Steril. (Klin. Labor Dr. Fenner — Nr. 06852).

*Fall 3.* H., Walter, geb. 11. 6. 1920 — Nr. 35/62, K. H. Bethanien.

*Klinischer Befund.* Klinische Behandlung vom 2. 1. bis 19. 4. 1962. Nierenbecken-Kelchtauchstein im unteren Kelchbereich der li. Niere (Rezidivstein nach Operation). Hydronephrose der li. Nierenbecken-Kelchräume. Totale Steinauflösung nach 499 Std Dauerspülung mit Sol. P 40 (Na-ADTE 5%). Rückbildung der Hydronephrose, Defektbildung im unteren Kelch mit Fehlen der Kelchpapille. Ambulante Nachbehandlung durch Chemotherapeutica (Chloramphenicol, Furadantin, Streptomycin, Penicillin) und Kuraufenthalt in Bad Wildungen.

*Nachuntersuchung:* 25. 3. 1964. Nierenleeraufnahme und Pyelogramm. Keine Konglomeratbildung erkennbar. Defektbildung mit Fehlen der Kelchpapille im unteren Kelchbereich, sonst normales Pyelogramm. BKS 4/14. Subjektiv beschwerdefrei, volle berufliche Arbeitsleistung.

*Urinbefund:* leicht getrübt, Reaktion sauer, Alb.: Spur (Sulfosalicylsäure). Sediment: Leuko 10 im Blickfeld. Ery: 6 im Blickfeld. Bakterien: +. Epithel: +.

*Urinkultur:* E. coli. (Klin. Labor Dr. Fenner — Nr. 06833).

*Fall 4.* R., Peter, geb. 22. 1. 1936 — Nr. 1415/61, Israel. K. H.

*Klinischer Befund.* Klinische Behandlung vom 28. 9. bis 12. 12. 1961. Isolierter Nierenbeckenstein li. Totale Steinauflösung nach 743 Std Dauerspülung. Ambulante Nachbehandlung durch Chemotherapeutica (Nitrofurantoin, Hexamethylentetramin).

*Nachuntersuchung:* 25. 3. 1964. Nierenleeraufnahme und Pyelogramm. Keine Konglomeratbildung erkennbar, normales Pyelogramm. BKS 2/5 mm, subjektiv beschwerdefrei, volle berufliche Arbeitsleistung.

*Urinbefund:* leicht getrübt, Reaktion: sauer, Albumen: +.

*Sediment.* Leuko: 25 im Blickfeld. Ery: 10 im Blickfeld. Bakterien: +. Epithel: +.

*Urinkultur:* E. coli. (Klin. Labor Dr. Fenner — Nr. 06831.)

Eine vergleichende Beurteilung der geschilderten Behandlungsabläufe ergibt, daß nach einem Zeitraum von 2 Jahren zwei Krankheitsfälle einen chemisch, mikroskopisch und bakteriologisch normalen Harnbefund aufweisen. In einem Falle (Fall 1) handelt es sich um eine voroperierte Einzelniere ohne Rezidivsteinbildung, in Fall 2 um einen Zustand nach Steinchemolyse mit kleinem, unverändert gebliebenem Restkonglomerat im Bereich der unteren Kelchgruppe.

Im Gegensatz hierzu haben die zwei weiteren Krankheitsfälle einen unverändert pathologischen Urinbefund mit positiven Urinkulturen. Einer dieser Fälle (Fall 3) zeigte bereits nach Beendigung der Chemolyse einen röntgenologisch erkennbaren Defekt des Nierengewebes im Bereich der Kelchpapille der unteren Kelchgruppe. Es ist anzunehmen, auch an Hand der Vorgeschichte, daß in dem erkrankten Organ umfassende pyelonephritische Gewebsveränderungen bestehen.

Im letzten Fall (Fall 4) muß auf Grund der Harnbefunde das Vorliegen einer chronischen Pyelonephritis angenommen werden.

In allen vier Krankheitsfällen hat bereits vor der chemolytischen Behandlung eine Harninfektion vorgelegen.

Die geschilderten Nachuntersuchungen sollen darauf hinweisen, daß trotz einer bereits vor Behandlungsanfang vorliegenden Harninfektion und nach durchgeführter Chemolyse eine völlige Ausheilung in zwei Fällen erzielt werden konnte, wobei im Falle 2 weiterhin ein Restkonglomerat im Kelchsystem bestand und keine chemotherapeutischen Maßnahmen durchgeführt wurden.

#### *Diskussion der klinischen und experimentellen Ergebnisse*

Bei der konservativen Behandlung eines Steinleidens durch die instrumentelle Chemolyse muß mit einer vorhandenen primären oder mit einer instrumentell bedingten, sekundären Infektion in den Harnorganen gerechnet werden.

Bakteriologische Harnuntersuchungen ergaben, daß es sich im wesentlichen um Keime handelt, wie sie auch bei anderen unspezifischen Infektionserkrankungen im Uro-Genitalsystem vorkommen. Die Keimansiedlung beschränkt sich bei einem unkomplizierten Behandlungsablauf vorwiegend auf die oberflächlichen Schichten der Schleimhaut, sofern nicht bereits durch das Grundleiden, d. h. durch die Steinkrankheit, eine in die Tiefe des Nierenparenchyms vorgedrungene chronische pyelonephritische Gewebskrankung vorliegt<sup>16,17</sup>.

Die instrumentelle Steinchemolyse enthält Faktoren, die eine klinische Komplikation des Infektionszustandes der Niere auslösen können. Es handelt sich um mechanische, funktionelle und chemisch bedingte Vorgänge. Der Umfang ihrer Bedeutung für das entwickelte therapeutische Verfahren wurde beschrieben und die Möglichkeiten ihrer Beseitigung bzw. Begrenzung aufgezeigt. Es konnte damit geklärt werden, daß der chemolytische Behandlungsvorgang des Steinleidens die vorliegende Infektion der Nierenhohlräume im Sinne eines akuten pyelonephritischen Schubes aktivieren kann, daß jedoch durch die Beseitigung der

auslösenden Störungen eine völlige klinische Kontrolle dieser Krankheitskomplikationen möglich ist.

Hierfür ist die Verwendung von Antibiotica eine wichtige Hilfe. Bei klinischen akuten Komplikationen im Sinne eines pyelonephritischen Schubes ist die Anwendung von Antibiotica in der parenteralen oder i.v. Form angezeigt. Im allgemeinen werden die Antibiotica zusammen mit einer i.v. Dauertropf-infusion gegeben. Es muß angestrebt werden auf Grund von Bakterien-Resistenzprüfungen, eine gezielte Auswahl der zu verwendenden Antibiotica zu erreichen.

Diese therapeutischen Maßnahmen müssen nach Möglichkeit auf die widerstandsfähigen Keimarten abgestimmt werden, unabhängig davon, ob diesen Keimen die primäre Stellung bei der Harnwegsinfektion zukommt. Der oft beobachtete Keimwechsel bei Harnwegsinfektionen ist durch häufige Befundkontrollen zu berücksichtigen.

Als prophylaktische Maßnahme mit dem Ziel, eine bakterielle Komplikation in der genannten Art zu verhindern, wurden Antibiotica direkt den Spüllösungen zugefügt. Aus der Vielzahl der Antibiotica mit großer Wirkungsbreite wurde Chloramphenicol als besonders geeignet ausgewählt. Durch systematische Verdünnungsversuche wurde die optimale Konzentration als Spülmittelzusatz ermittelt (0,1–0,2 g/l) und erwies sich als ausreichend für eine bakterio-statische Wirkung unter den zu erwartenden Gegebenheiten einer Nierenbeckendauerspülung. Durch die Synthese eines Acidamphenicols (Bayer) wurde ein lagerfähiges Derivat des Chloramphenicols entwickelt, im Gegensatz zu den handelsüblichen Formen, die eine zeitbegrenzte Wirksamkeit von 4–6 Std besitzen.

Bakteriologische Prüfungen haben ergeben, daß die Wirksamkeit der Antibiotica durch die Anwesenheit der ADTE nicht beeinträchtigt wird. Im Gegenteil, Testuntersuchungen zeigten, daß die ADTE und ihre Salze einen hemmenden Effekt auf das Bakterienwachstum ausüben. Diese Wirkung betrifft uneingeschränkt alle Salze der ADTE (Mono-, Di-, Tri- und Tetranatriumsalz der ADTE) in bezug auf die untersuchten Bakterienkulturen. Die beobachtete Hemmwirkung erstreckt sich auf die üblichen Keimformen der Harnwegsinfektion sowie auf *Proteus* und *Pseudomonas pyocyaneus*. Da speziell *Pseudomonas pyocyaneus* durch antibiotische Maßnahmen schwer beeinflussbar ist, muß diesem beobachteten Effekt besondere Bedeutung zugemessen werden.

Die bakterio-statischen Fähigkeiten der ADTE lassen einen Wirkungsgrad erkennen, der unter Umständen einen direkten Zusatz von Antibiotica überbrückt. In diesem Zusammenhang konnte weiter beobachtet werden, daß die Gegenwart frischer Blutzellen die bakterio-statische Fähigkeit der ADTE abschwächt.

Die ADTE-Verbindungen haben in der zur Steinauflösung angewandten Konzentration eine unspezi-

fische Reizwirkung auf das Schleimhautepithel. Durch reizmildernde Zusätze, wie sie besonders im Polyvinylpyrrolidon vorliegen, ist die Schleimhautreaktion auf ein solches Maß zu reduzieren, daß keine Epithelnekrosen auftreten. Die tägliche Spüldauer kann dadurch auf eine Dauerleistung von 20 Std und mehr gesteigert werden, ohne daß bakterielle Ansiedlungsmöglichkeiten in vermehrter Form entstehen.

Es kann zusammenfassend gesagt werden, daß bei Berücksichtigung der geschilderten Maßnahmen zur Verhinderung einer Keimeinwanderung in das Niereninterstitium und Funktionsparenchym die Infektion der oberen Harnwege bei der Durchführung der instrumentellen Steinchemolyse keine entscheidende Kontraindikation für die Anwendung des Verfahrens darstellt.

Darüber hinaus ist nach erfolgter Steinauflösung und nach Beendigung der Dauerspülung eine gezielte antibiotische Bakterienbekämpfung durch einen nachfolgenden Krankenfürsorgedienst unerlässlich. Es ist erforderlich und möglich, die vorhandene Schleimhautinfektion zu beseitigen.

#### Zusammenfassung

Das Verfahren der instrumentellen Nierensteinchemolyse bewirkt eine unvermeidbare Schleimhautinfektion in den Nierenhohlräumen. Durch die Beseitigung von Störungen im Behandlungsablauf und durch die Verwendung von Antibiotica und durch die bakterio-statische Wirkung der ADTE-Salze kann die vorhandene Infektion so eingeschränkt werden, daß sie keine Kontraindikation für die Methode der Steinchemolyse darstellt.

**Literatur.** <sup>1</sup> ALKEN, C. E.: Urologe 1, 2 (1962). — <sup>2</sup> BAUER, K.M.: Medizinische 31/32, 1051 (1954). — <sup>3</sup> FEUSTEL, A.: Münch. med. Wschr. 1963, 1301. — <sup>4</sup> GROTHNESMANN, H. G.: Therapiewoche 6, 323 (1964). — <sup>5</sup> GRIMBACH, A., u. W. KÜTH: Die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger. Stuttgart: G. Thieme 1958. — <sup>6</sup> HASSELBACHER, K.: Fortschr. Med. 82, 3 (1964). — <sup>7</sup> HELD et al.: Urologe 2, 259 (1963). — <sup>8</sup> KALLISTRATOS, G.: Urologe 2, 236 (1963). — <sup>9</sup> KALLISTRATOS, G., R. v. SENGBUSCH u. A. TIMMERMANN: Münch. med. Wschr. 105, 672 (1963). — <sup>10</sup> LINZENMEYER, G.: Ärztl. Mitt. (Köln) 17, 968 (1963). — <sup>11</sup> METZ, H.: Münch. med. Wschr. 1963, 457. — <sup>12</sup> MÜLLER, R.: Med. Mikrobiologie. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1950. — <sup>13</sup> RINSCHKE, K. G.: Med. Mitteilungen 4, 14 (1963). — <sup>14</sup> RUMMEL, H. H., u. E. WALCH: Z. Geburtsh. Gynäk. (D) 160, 105 (1963). — <sup>15</sup> TIMMERMANN, A.: Therapiewoche 13, 505 (1963). — <sup>16</sup> TIMMERMANN, A.: Die Nierensteinchemolyse, Lösungsmittel, klinische Anwendung und Indikationsstellung. Vortrag: gehalten von Dr. TIMMERMANN auf der XX. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie, September 1963, Wien (im Druck). — <sup>17</sup> TIMMERMANN, A.: Urologe 2, 243 (1963). — <sup>18</sup> WIRTH, W.: Persönliche Mitteilung.

*Anschrift:* Dr. A. TIMMERMANN,  
Max Planck-Institut für Kulturpflanzenzüchtung,  
Abteilung für Experimentelle Urologie  
2000 Hamburg-Volksdorf, Waldredder 4