

Diplomarbeit

**Korrelation der chemischen Zusammensetzung von  
Harnsteinen mit der in der  
Computertomographie bestimmten Steindichte in  
Hounsfield-Einheiten**

eingereicht von

**Johanna Patzak**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr.med.univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Urologie**

unter der Anleitung von

**Univ.Prof.Dr. Herbert Augustin**

Graz, Februar 2012

### **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

## **Danksagung**

Ich möchte mich bei allen Beteiligten herzlich bedanken, die zur Erstellung dieser Arbeit beigetragen haben. Insbesondere bei Herrn Univ.Prof. Dr. Augustin Herbert für die Motivation zur Durchführung und Ausarbeitung dieser Arbeit. Durch seine großen Bemühungen wurde ich in seinem klinischen Alltag voll integriert und durfte mein Wissen an der Universitätsklinik für Urologie um seine wertvollen, praktischen und fachlichen Erfahrungen erweitern. Durch seine unkomplizierte Art und effektive Arbeitsweise wurde ich beim Erstellen dieser Arbeit immer ausreichend motiviert.

Herrn Dr. Fedor Daghofer danke ich für die Unterstützung bei der Erstellung der statistischen Daten.

Großen Dank an Herrn Dr. Lutfi André für die fachliche Unterstützung bei dem radiologischen Teil dieser Arbeit sowie für die umfangreiche Erfassung der radiologischen Daten.

Ein besonderes Dankeschön an Frau Kerstin B. und Dr. Marlene H. zur grammatikalischen und inhaltlichen Korrektur.

Danken möchte ich vor allem meinem Lebensgefährten DI Rainer L. für seine Geduld während der gesamten Studienzeit und die Motivation dieses Studium zu beginnen.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Harnsäure-Steine sind mit ihren 11 Prozent die zweithäufigste Harnstein-Gruppe und ihre Inzidenz ist kontinuierlich im Steigen. Sie ist die einzige Steinart, die durch eine orale Chemolitholyse heilbar ist, daher ist eine zuverlässige und schnelle Erstdiagnose der Harnsäure-Steine von großem klinischem Interesse. Diese Arbeit dient vor allem der Erkennung der Harnsäure-Steine mit dem Ziel im eigenen Patientenkollektiv eine etwaige Korrelation der chemischen Zusammensetzung von Harnsteinen und den ermittelten Hounsfield-Einheiten in CT zu analysieren und entsprechende Werte-Bereiche zu quantifizieren.

**Methoden:** Bei insgesamt 786 Patienten wurde im Zeitraum zwischen Jänner 2008 und Dezember 2010 an der Universitätsklinik für Urologie in Graz mindestens eine Steinprobe analysiert. Von den 786 Patienten wurden nur jene in die Studie aufgenommen, bei denen ausschließlich am Institut für Radiologie Graz eine Spiral-CT Untersuchung durchgeführt worden war. Somit erfüllten 254 Patienten alle Einschlusskriterien für die Studie über die Korrelation der chemischen Zusammensetzung von Harnsteinen mit der in der Computertomographie bestimmten Steindichte. Die Infrarot-Spektrometrie erlaubte eine exakte chemische Steinzusammensetzung unserer Steinproben zu bestimmen. Für die Berechnung des Steinvolumens wurde die Formel:  $SV = l * w * d * \pi * 0,167$  angewendet. Mittels ANOVA und Post-Hoc-Tests wurde die Signifikanz für die jeweilige Fragestellung des Zusammenhangs der Hounsfield-Einheit (HE) mit dem Steinvolumen und der Steinart eruiert. Ergänzend wurde eine logistische Regression für die gesamte Stein-Gruppe und dann stratifiziert nach dem medianen Steinvolumen gerechnet.

**Resultate:** Das Alter lag im Bereich zwischen 20 und 87 Jahren und der Altersdurchschnitt betrug 51,24 Jahre (Mittelwert) sowie 49,66 Jahre (Median). Hinsichtlich Harnstein-Erkrankung und Geschlecht war das männliche Geschlecht 2,9-mal häufiger vom Steinleiden betroffen, als das weibliche Geschlecht. 134 Steinproben waren zu 100 % Whewellit, 29 zu 50 % Whewellit und 50 % Uric Acid, 29 zu 80 % Whewellit und 20 % Cystin, 12 zu 95 % Whewellit und 5 % Whedellit. Bei den restlichen Steinen handelte es sich um Mischsteine mit Struvite, Carbonate, Brushite, Xanthine und Proteine-Anteilen. Die Kohorte des Steinvolumens wurde entsprechend des Median-Wertes in 2 Gruppen unterteilt. Das Steinvolumen Cut off von 37,77 mm<sup>3</sup> entspricht einer Steingröße von 4,2 mm. Um eine bessere Diskriminierung der Harnsäure-Steine zu erhalten, wurden Harnsäure-haltige und nicht Harnsäure-haltige Steingruppen unter Einbeziehung des Volumens als unabhängige Variable in die Statistik aufgenommen. Die Volumengruppe über 4,2 mm zeigte einen signifikanten

Zusammenhang ( $p < 0,001$ ) zwischen der mittels IF-Spektrometrie bestimmten chemischen Zusammensetzung von Harnsteinen und der in der Computertomographie bestimmten Steingröße abhängig von der ermittelten Steindichte in HE. In der abschließend durchgeführten logistischen Regression wurde in der Steingruppe kleiner 4,2 mm keiner und in der Steingruppe größer 4,2 mm nur ein einziger Harnsäure-haltiger Stein richtig zugeordnet. Das entspricht einer Vorhersagewahrscheinlichkeit von 7,7 Prozent.

**Schlussfolgerung:** Trotz einem signifikanten Zusammenhang der Mittelwerte ist es in dieser Arbeit nicht gelungen, in einer retrospektiven Datenanalyse die entsprechenden Wertebereiche in HE für Harnsäure-Steine  $\geq 4,2$  mm zu quantifizieren, und somit alle zukünftig diagnostizierten Harnsäure-Steine auch als solche besser identifizieren zu können. Denn der im klinischen Alltag überwiegende Anteil an inhomogenen Mischsteinen lässt eine ausreichend genaue Vorhersage des Steintypus noch nicht zu und ist somit für den klinischen Alltag noch zu unspezifisch.

## Abstract

**Objectives :** Uric acid (UA) calculi are the second common group of urolithiasis and comprise 11 percent of all urolithiasis diseases. The incidence of UA-stone formation continues to increase . Knowing the UA-calculi composition is significant for treatment with oral chemolitholysis. In the past, the diagnosis of UA-stones was only possible after stone expulsion. We evaluated the ability of CT in order to predict stone differentiation between UA- and non-UA-calculi with the help of Hounsfield-Units (HU).

**Methods:** Between January 2008 and December 2010, the chemical composition of 786 stone-samples was analysed by crystallographic analysis at the Department of Urology, LKH Graz. After excluding several calculi, the study ultimately included 254 patients who had CT scans taken at the Department of Radiologie, LKH Graz. The chemical composition of the urinary calculi could be exactly determined by using infrared -spectrometer . The stone volume was calculated with the formula  $SV = l * w * d * \pi * 0,167$ . Post-hoc tests and logistic regression analysis were used to obtain a statistically significant correlation between type and volume of urinary calculi and their prediction based on HU.

**Results:** The average age of the patients was 51,24 years (mean) and 49,66 years (median). We found that male patients were affected 2.9 times more often than female patients. One hundred and thirty four stone samples were characterised as 100% Whewellit, 29-50% Whewellit and 50% Uric Acid, 29-80% of Whewellit and 20% Cystin, 12-95% Whewellit and 5% Whedellit. The rest of the classification was included in the statistical data as mixed stones with Struvite, Carbonate, Brushite, and Xanthine. We divided the stones into two groups, based on median, for a stone-volume cohort model analysis. The stone-volume cut off of 37,77 mm<sup>3</sup> corresponds with 4,2 mm. We included stone-volume as an independent variable to improve the discrimination between UA- and non-UA-stones. There was a significant correlation ( $p < 0,001$ ) between the chemical composition determined by IF-Spectroscopy and the stone-volume  $> 4,2$  mm by CT determined HU. Using the regression analysis for stone volume  $< 4,2$  mm there was no specificity for UA-concrement and for stone-volume  $> 4,2$  mm just 7,7% specificity for one single UA-concrement was obtained.

**Conclusion:** This retrospective study has demonstrated by statistically significant ( $p < 0,001$ ) that the UA-concrement  $\geq 4,2$  mm could to be identified with less specificity by first time scanning with CT that also still have a negative effect of clinical use of the by CT determined HU.

# I. Inhalt

|  |    |
|--|----|
| 1. Einleitung.....   | 1  |
| 1.1. Epidemiologie, Inzidenz und Prävalenz .....                       | 1  |
| 2. Pathogenese.....  | 3  |
| 3. Metabolische Diagnostik .....                                       | 4  |
| 3.1. Allgemeine Klassifikation der Harnsteine.....                     | 4  |
| 3.1.1. Chemische Zusammensetzung .....                                 | 4  |
| 3.1.2. Ätiologie.....  | 5  |
| 3.1.3. Lokalisation .....  | 5  |
| 3.1.4. Röntgennegative und röntgenpositive Konkremente .....           | 5  |
| 3.1.5. Calcium-freie und Calcium-haltige Harnsteine.....               | 6  |
| 3.1.6. Calcium-freie Harnsteine .....                                  | 6  |
| 3.1.7. Calcium-haltige Harnsteine.....                                 | 6  |
| 3.1.8. Therapiemodalität.....  | 6  |
| 3.2. Harnsteinanalyse.....   | 7  |
| 3.3. Basisdiagnostik.....  | 7  |
| 3.3.1. Anamnese .....  | 8  |
| 3.3.2. Klinische Untersuchung .....                                    | 8  |
| 3.3.3. Blutuntersuchung .....  | 11 |
| 3.3.4. Harnuntersuchung .....  | 12 |
| 3.4. Patientenselektion und Risikobewertung.....                       | 13 |
| 4. Harnsteinmetaphylaxie .....   | 15 |
| 4.1. Allgemeine Harnsteinmetaphylaxe.....                              | 15 |
| 4.2. Steinartspezifische metabolische Diagnostik und Metaphylaxe ..... | 16 |
| 4.3. Medikamentöse Unterstützung der Litholyse im Überblick.....       | 16 |
| 4.3.1. Thiazide.....   | 16 |
| 4.3.2. Allopurinol .....   | 16 |

|         |   |    |
|---------|---|----|
| 4.3.3.  | Alkalicitrate .....   | 17 |
| 4.3.4.  | L-Methionin .....   | 17 |
| 4.3.5.  | Magnesium .....   | 17 |
| 4.3.6.  | Vitamin B6 .....  | 17 |
| 4.3.7.  | Tiopronin .....   | 17 |
| 4.4.    | Harnsteine bereits im Kindesalter .....                           | 18 |
| 4.5.    | Calcium-Oxalat-Steine .....                                       | 18 |
| 4.5.1.  | Therapie .....  | 19 |
| 4.5.2.  | Hyperoxalurie (PH) .....  | 20 |
| 4.6.    | Calcium-Phosphat-Steine .....                                     | 21 |
| 4.6.1.  | Therapie .....  | 21 |
| 4.7.    | Stoffwechselstörungen mit assoziierter Calcium-Steinbildung ..... | 21 |
| 4.7.1.  | Primärer Hyperparathyreoidismus (HPT) .....                       | 21 |
| 4.7.2.  | Primäre Hyperoxalurie (PH) .....                                  | 22 |
| 4.7.3.  | Renal-tubuläre Azidose (RTA) .....                                | 22 |
| 4.7.4.  | Nephrocalcinose (NC) .....  | 23 |
| 4.8.    | Infektsteine (Struvit) .....                                      | 24 |
| 4.8.1.  | Therapie .....  | 24 |
| 4.9.    | Harnsäure- und Uratsteine .....                                   | 24 |
| 4.9.1.  | Therapie .....  | 24 |
| 4.10.   | Ammoniumurat-Steine .....   | 25 |
| 4.10.1. | Therapie .....  | 25 |
| 4.11.   | Cystin-Steine .....   | 25 |
| 4.11.1. | Therapie .....  | 26 |
| 4.12.   | 2,8-Dihydroxyadenin-Steine (DHA) .....                            | 26 |
| 4.12.1. | Therapie .....  | 27 |
| 4.13.   | Xanthinsteine .....   | 27 |
| 4.13.1. | Therapie .....  | 27 |

|        |   |    |
|--------|---|----|
| 5.     | Indikationen zur Harnsteintherapie und Verfahrensauswahl .....            | 28 |
| 5.1.   | Konservative Therapie der Nieren- und Harnleitersteine .....              | 28 |
| 5.1.1. | Spontanabgang nach Lokalisation und Größe .....                           | 28 |
| 5.1.2. | Akute Behandlung der Steinkolik .....                                     | 29 |
| 5.1.3. | Obstruktive Pyelonephritis .....  | 30 |
| 5.2.   | Interventionelle Therapieformen der Nieren- und Harnleitersteine .....    | 30 |
| 5.2.1. | Extrakorporale Stoßwellen-Lithotripsie (ESWL) .....                       | 30 |
| 5.2.2. | Starre Endoskope .....  | 32 |
| 5.2.3. | Flexible Endoskope .....  | 33 |
| 5.2.4. | Ureterorenoskopie (URS) .....   | 33 |
| 5.2.5. | Perkutane Nephrolitholapaxie (PCNL) .....                                 | 34 |
| 5.2.6. | Intrakorporale Lithotripsie .....   | 35 |
| 5.2.7. | Ureterorenoskopie und perkutane Nephrolitholapaxie bei Kindern .....      | 37 |
| 5.2.8. | Offene Steinoperationen .....   | 37 |
| 5.2.9. | Chemolitholyse .....  | 38 |
| 5.3.   | Therapie und Verfahren Nierensteine .....                                 | 39 |
| 5.3.1. | Steine in Nierenbecken, oberer/mittlerer Kelchgruppe .....                | 39 |
| 5.3.2. | Asymptomatische Kelchsteine .....   | 39 |
| 5.3.3. | Unterkelchsteine .....  | 40 |
| 5.3.4. | Ausguss-Steine .....  | 41 |
| 5.3.5. | Divertikel-Steine .....   | 42 |
| 5.3.6. | Intraparenchymatöse Steine .....  | 42 |
| 5.4.   | Therapie und Verfahren bei Ureter-Steinen .....                           | 42 |
| 5.4.1. | Proximale Ureter-Steine .....   | 42 |
| 5.4.2. | Mittlere Ureter-Steine .....  | 43 |
| 5.4.3. | Distale Ureter-Steine .....   | 43 |
| 5.4.4. | Ureterorenoskopie (URS) und extrakorporale Stoßwellen-Lithotripsie (ESWL) |    |

|        |  |    |
|--------|--|----|
| 6.     | Material und Methode .....             | 45 |
| 6.1.   | Patienten und Steinproben .....        | 45 |
| 6.2.   | Methode .....                          | 45 |
| 6.2.1. | Infrarotspektrometer .....             | 45 |
| 6.2.2. | Computertomographie .....              | 49 |
| 6.3.   | Statistisches Verfahren/Vorgehen ..... | 50 |
| 7.     | Resultate .....                        | 52 |
| 7.1.   | Patienten-Statistik .....              | 52 |
| 7.2.   | Harnsteine-Statistik .....             | 52 |
| 8.     | Diskussion .....                       | 59 |
| 9.     | Abbildungsverzeichnis .....            | 67 |
| 10.    | Tabellenverzeichnis .....              | 68 |
| 11.    | Literaturverzeichnis .....             | 70 |

# 1. Einleitung

## 1.1. Epidemiologie, Inzidenz und Prävalenz

Epidemiologische Daten verdeutlichen, dass die Zahl der Patienten mit Harnsteinleiden kontinuierlich ansteigt [1]. Hesse et al (2000) hat in seiner Studie in Deutschland einen Anstieg der Prävalenz auf fünf Prozent festgestellt, was eine Steigerung um 25 Prozent innerhalb von circa 20 Jahren darstellt [1]. Bei den Männern in der Altersgruppe der 50- bis 64-jährigen hatten 9,7 Prozent Harnsteine, bei den Frauen waren es 5,9 Prozent [1]. Die Inzidenz des Harnsteinleidens hat sich mit zunehmendem Wohlstand in den letzten Jahrzehnten erhöht und beträgt in Deutschland nach dieser Erhebung für das Jahr 2000 1,47 Prozent [1]. Nach Kramer et al (2003) liegt die Prävalenz des Harnsteinleidens in manchen Regionen Österreichs bereits über 10 Prozent [2].

Mehr als 50 Prozent aller Harnsteinpatienten aus einer Niedrigrisikogruppe werden während ihres Lebens ein Rezidiv erleiden und 10 bis 20 Prozent aller Patienten aus einer Hochrisikogruppe werden drei und mehr Rezidivsteine bilden [3; 4].

Die aktuellen epidemiologischen Daten rechtfertigen die Einordnung des Harnsteinleidens unter die großen Volkskrankheiten [2]. Bei nahezu 70 Prozent der Harnsteinpatienten ist für die Akutversorgung von Koliken und die Steinentfernung eine stationäre Behandlung erforderlich [1]. Dies führt jährlich zu Behandlungskosten von mehr als 600 Millionen Euro [1]. Die Zunahme der Harnsteinerkrankung wird mit veränderten Ernährungs- und Lebensgewohnheiten erklärt [1]. Calcium-Oxalat-Steine bilden mit 70 Prozent die am häufigsten vorkommende Steinkomponente, Harnsäure-Steine mit 11 Prozent die zweithäufigste Harnstein-Gruppe [5]. Nach Hautmann wird bei beiden Steinarten deren Manifestation durch die entsprechende Ernährung begünstigt [6]. Es besteht begründete Annahme, dass Harnsäure-Steine in industrialisierten Ländern, teilweise aufgrund steigender Zufuhr an tierischem Eiweiß und damit an Purin in der Nahrung, zunehmend häufiger werden [6]. Ein Großteil der Patienten mit Hyperurikämie zeigt eine positive Anamnese mit vermehrter exogener Zufuhr hochkalorischer, kohlenhydratreicher und purinreicher Kost [6].

Diese Arbeit dient vor allem der Erkennung von Harnsäure-Steinen, mit dem Ziel eine etwaige Korrelation der chemischen Zusammensetzung von Nieren- und Harnleitersteinen anhand der auf der Universitätsklinik für Radiologie im üblichen Standard-Verfahren ermittelten Hounsfield-Einheiten und unter Verwendung des neuen Infrarotspektrometers der

Universitätsklinik für Urologie im eigenen Patientenkollektiv zu analysieren und entsprechende Werte-Bereiche zu quantifizieren. Das Ziel dieser Arbeit ist, alle zukünftig diagnostizierten Harnsäure-Steine auch als solche besser und einfacher identifizieren zu können. Das klinische Interesse eines eventuellen Zusammenhangs besteht darin, bereits bei der Erstdiagnostik eine adäquate orale Litholyse einleiten zu können. Denn bei den bis heute üblichen diagnostischen und therapeutischen Verfahren sind einerseits die Risiken der Behandlung und andererseits die mit Beschwerden und Zeitaufwand eingeschränkte Lebensqualität für alle Patienten belastend [1]. Durch die Anzahl und den Umfang der angewendeten diagnostischen Verfahren entstehen zusätzlich höhere Kosten für das Gesundheitswesen [1].

## 2. Pathogenese

Nach Hautmann ist die Voraussetzung der Harnsteinbildung die Übersättigung des Harns an lithogenen Harnsubstanzen [6]. Betrachtet man das in Abbildung 1 dargestellte Löslichkeitsdiagramm eines beliebigen Harn-Steines, so wird, in dem durch die Konzentration an lithogenen Substanzen (Ordinate) und dem pH-Wert des Urins (Abszisse) gegebenen Feld, das Gebiet der Untersättigung von dem der metastabilen Übersättigung durch die Sättigungskurve abgetrennt [6]. Die Sättigungskurve ist eine Gleichgewichtskurve zwischen kristalliner und flüssiger Phase [6].

Der Harn befindet sich zwischen der Übersättigungskurve und der Sättigungskurve in einem Zustand unterschiedlicher Übersättigung, für den die Gesetzmäßigkeiten der Kristallbildung gelten [6]. Durch Aneinanderlagerung vieler Einzelkristalle entsteht ein Kristallaggregat und schlussendlich ein Harnstein [6].

Hier kann ein zum Beispiel im Punkt D eingebrachter Kristall bis zum völligen Abbau der Übersättigung im Punkt B zwar einerseits wachsen, andererseits kann aber keine neue Kristallbildung einsetzen [6].

Konzentriert man eine untersättigte Lösung, so setzt eine spontane oder eine homogene Kristallbildung nicht beim Punkt B, sondern erst bei einer erheblich höheren Konzentration, also einer größeren Übersättigung im Punkt C auf der Übersättigungskurve ein [6].

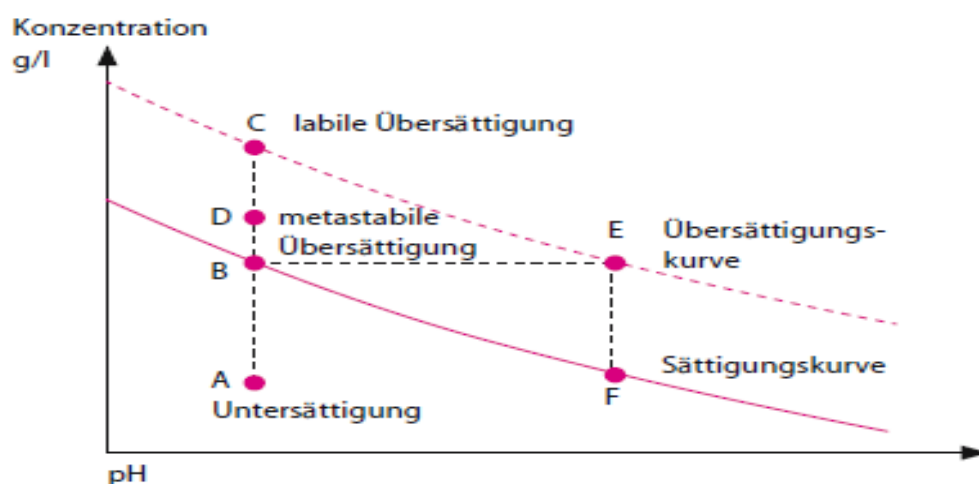


Abbildung 1 Löslichkeitsdiagramm für einen beliebigen Harnstein nach Hautmann 1985 [6]

## 3. Metabolische Diagnostik

Die in meiner Diplomarbeit im Detail dargestellte metabolische diagnostische Abklärung der Nieren- und Harnleitersteine bei Kindern und Erwachsenen ist nach den Leitlinien der EAU (European Association of Urology) und nach den Leitlinien der DGU (Deutsche Gesellschaft für Urologie) über Urolithiasis ausgerichtet [7; 5].

### 3.1. Allgemeine Klassifikation der Harnsteine

Die aktuelle Klassifikation der Harnsteine erfolgt nach:

- chemischer Zusammensetzung
- Ätiologie
- Lokalisation
- röntgennegativen und röntgenpositiven Konkrementen
- calciumhaltigen und calciumfreien Konkrementen
- Therapiemodalität

#### 3.1.1. Chemische Zusammensetzung

In Tabelle 1 werden alle Harnsteinarten nach ihrer Häufigkeit und ihrer chemischen Zusammensetzung sortiert. Die chemische Zusammensetzung wird mit Hilfe der Harnsteinanalyse anhand der zwei wichtigsten Harnsteinkomponenten bestimmt. Die am häufigsten vorkommende Steinkomponente sind hier die Calcium-Oxalat-Steine, diese kommen zu 70 Prozent als Mischsteine vor und haben eine multifaktorielle Pathogenese [8]. Die zweitgrößte Gruppe bilden mit 11 Prozent die Harnsäure-Steine. Ihre Pathogenese wird großteils durch purin- und proteinreiche Ernährung begünstigt [8]. Ihre Genesung erfolgt neben entsprechender purinarmer Kost [8] mit der oralen Chemolitholyse, daher ist die Kenntnis der chemischen Steinzusammensetzung insgesamt von großem klinischem Interesse.

| Harnsteinart                                  | Chemische Zusammensetzung               | Mineralname | Hauptkomponente<br>in Prozent | Monomineralisch<br>in Prozent |
|---|---|-------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <b>Oxalate</b>                                | Calciumoxalat-Monohydrat COM            | Whewellit   |                               |                               |
|   | Calciumoxalat-Dihydrat COD              | Weddellit   | 70,4                          | 20,8                          |
|   | Harnsäure UA                            | Uricit      | 11,0                          | 8,0                           |
|   | Harnsäure-Dihydrat                      |             | 1,03                          |                               |
|   | Monoammoniumurat                        |             | 0,5                           | 0,1                           |
| <b>Phosphate</b>                              | Magnesiumammoniumphosphat<br>Hexahydrat | Struvit     | 6,0                           | 2,1                           |
|   | Carbonatapatit                          | Dahllite    | 4,8                           | 1,1                           |
|   | Calciumhydrogenphosphat<br>Dihydrat     | Brushit     | 1,0                           | 1,0                           |
|   |   |             |                               |                               |
| <b>Genetisch<br/>determinierte<br/>Steine</b> | Cystin                                  |             | 0,4                           | 0,4                           |
|   | Xanthin                                 |             |                               |                               |
|   | 2,8-Dihydroxyadenin                     |             |                               |                               |
| <b>Iatrogene I<br/>Steine</b>                 | Indinavir                               |             |                               |                               |
|   | Sulfonamide                             |             |                               |                               |

**Tabelle 1 Harnsteinarten und -häufigkeiten**

### 3.1.2. Ätiologie

Die Ätiologie unterscheidet zwischen Infektsteinen und genetisch bedingten Steinen.

Die Gruppe der Infektsteine umfasst Struvit, Carbonatapatit und 2,8-Ammoniumurat-Steine.

Die genetisch bedingten Steine sind Dihydroxyadeninsteine, Xanthinsteine, Cystin-Steine sowie durch eine primäre Hyperoxalurie verursachte Calcium-Oxalat-Steine.

### 3.1.3. Lokalisation

Die Klassifikation der Harnsteine erfolgt nach ihrer Lokalisation in Nieren- und Harnleitersteine. Die Nierensteine selbst werden aufgrund ihrer unterschiedlichen Erfolgsrate durch ESWL (extrakorporale Stoßwellen-Lithotripsie) weiter in obere/mittlere/untere Kelchgruppen-Steine, Nierenbecken-Steine, partielle Ausguss-Steine oder komplette Ausguss-Steine unterteilt. Die Harnleitersteine werden nach ihrer Lokalisation im Ureter in proximale oder distale Harnleitersteine unterteilt.

### 3.1.4. Röntgennegative und röntgenpositive Konkremente

Diese Differenzierung ist für die Bestimmung unbekannter Harnsteine von Bedeutung.

Tabelle 2 listet das Röntgenverhalten unterschiedlicher Konkreme auf.

| <b>schattengebend</b>                        | <b>schwach-schattengebend</b>          | <b>nicht-schattengebend</b> |
|--|--|-----------------------------|
| Calciumoxalat<br>(Whewellit/Weddellit)       | Magnesiumammoniumphosphat<br>(Struvit) | Harnsäure (Uricit)          |
| Calciumphosphat<br>(Carbonatapatit, Brushit) | Cystin                                 | Urate                       |
|  |  | Xanthin                     |
|  |  | 2,8-Dihydroxyadenin         |
|  |  | Drug-Stones                 |

**Tabelle 2 Röntgenverhalten der wichtigsten Harnsteinarten**

### 3.1.5. Calcium-freie und Calcium-haltige Harnsteine

Nach dieser Gruppeneinteilung ist jede weitere Blut- und Harnuntersuchung in der Diagnostik sowie eine entsprechende weitere Behandlung der Harnsteine ausgerichtet und wird in den entsprechenden Kapiteln noch näher erläutert.

### 3.1.6. Calcium-freie Harnsteine

Die Gruppe der Calcium-freien Harnsteine beinhaltet Infektions-, Harnsäure- und Cystin-Steine. Alle anderen Harnsteinformen gehören in die Gruppe der Calcium-haltigen Harnsteine.

### 3.1.7. Calcium-haltige Harnsteine

Die Einteilung der Calcium-haltigen Harnsteine erfolgt in:

- Harnsteine mit/ohne Reststeine oder Fragmente
- Rezidivsteine mit leichter Erkrankung und mit/ohne Reststeine oder Fragmente
- Rezidivsteine mit schwerer Erkrankung und mit/ohne Reststeine oder Fragmente sowie mit Risiken für eine Rezidivbildung

### 3.1.8. Therapiemodalität

Diese Klassifikation teilt die Harnsteine anhand ihrer adäquaten Therapieform in [9]:

- Harnsäure-Steine, die durch orale Chemolitholyse erfolgreich behandelt werden können.
- ESWL desintegrierbare Harnsteine wie Struvit und Calcium-Oxalat-Dihydrat
- ESWL resistente Harnsteine. In dieser Gruppe sind Cystin-Steine, Calcium-Oxalat-Monohydrat und Brushit-Steine.

### 3.2. Harnsteinanalyse

Die chemische Steinzusammensetzung liefert erste wichtige Hinweise auf die zugrunde liegende metabolische Erkrankung und ist deshalb als wichtige diagnostische Maßnahme bei jedem/r PatientenIn mindestens einmal erforderlich.

Für eine sichere chemische Analyse werden insgesamt 1 - 5 mg Harnsteinsubstanz benötigt, diese werden nach Abgang oder operativer Entfernung mit Infrarot-Spektrometrie oder Röntgendiffraktometrie bestimmt. Beide Methoden sind in ihrer hohen Spezifität und Sensitivität vergleichbar. Bei der Röntgendiffraktometrie wird die Röntgenstrahlung auf die Steinprobe gelenkt, wobei die Strahlung von den kleinen Kristallen unterschiedlich stark gebeugt wird [10]. Ein Detektor misst die Intensität der gebeugten Strahlung abhängig vom Winkel, diese wird im Diffraktogramm aufgetragen [10].

Mittels der Infrarot-Spektrometrie können kleine Steinproben auf ihre chemische Zusammensetzung analysiert werden [8]. Hierbei wird der Energieverlust des zur Schwingung angeregten chemischen Moleküls gemessen [8]. Das Prinzip des in dieser Arbeit verwendeten IF-Spektrometrie-Verfahrens wird in Kapitel 6.2.1. noch exakter zusammengefasst.

Eine Wiederholung der Stein-Analyse ist nur dann erforderlich, wenn eine wesentliche Veränderung der Kristallart vorliegt.

Falls keine Steinsubstanz gewonnen werden konnte und somit die Kenntnis der chemischen Komponente nicht eindeutig ist, wird nach dem Schema „unbekannte Harnsteine“ in der Diagnostik vorgegangen:

- Röntgenverhalten der Harnsteine - wie in Kapitel 3.1.4 Röntgennegative und röntgenpositive Konkremente beschrieben.
- Mikroskopische Harnuntersuchung, um eventuell vorhandene Struvit- oder Cystinkristalle nachzuweisen.
- Urin-pH-Wert Bestimmung. Ein niedriger pH-Wert ist ein Hinweis für Harnsäure-Steine, während ein erhöhter pH-Wert auf Infektions-Steine oder RTA (renale tubuläre Azidose) hindeutet.
- Durchführung eines qualitativen Cystin-Tests.

### 3.3. Basisdiagnostik

Die Basisdiagnostik dient vor allem der Feststellung von schweren metabolischen oder organischen Störungen sowie Infektionen und zur Bestimmung des individuellen Patientenrisikos für Harnsteinbildung im Allgemeinen. Der Ablauf der Basisdiagnostik findet nach folgendem Schema statt:

- genaue Anamnese
- klinische Untersuchung
- Blut- und Harnuntersuchung

Eine adäquate Blut- und Harnuntersuchung wird anhand der bereits durchgeführten Harnsteinanalyse ausgewählt.

### 3.3.1. **Anamnese**

Im Rahmen einer Anamnese sollten folgende Parameter erhoben werden, um eine möglichst genaue Beurteilung des individuellen Patientenrisikos hinsichtlich Harnsteinbildung festzustellen:

- **Symptomatik**  
Schmerz-Art/Lokalisation, Infekt,- Sepsis-Zeichen, vegetative Begleitreaktion
- **Urologische Vorgeschichte**  
frühere Steinereignisse, Nephrocalcinose, Anomalien, Voroperationen, Steinanalyse
- **Allgemeine Anamnese**  
Allergien, Schilddrüsenerkrankungen, Plasmozytom, Schwangerschaft, Niereninsuffizienz zwecks Strahlenbelastung und Kontrastmittelgabe
- **Ernährungsanamnese**  
tierische Fette, Eiweiß, Kochsalzkonsum
- **Medikamentenanamnese**  
Antikoagulantien, Metforminhaltige Antidiabetika, Indinavir
- **Familienanamnese**  
Hochrisikogruppe wird in Kapitel 3.4. näher erläutert

### 3.3.2. **Klinische Untersuchung**

Die Klinische Untersuchung besteht aus einer physikalischen Untersuchung und Bildgebung.

Bei der physikalischen Untersuchung sollten Vitalparameter und Allgemeinzustand des/der PatientenIn, sowie Abdomen, Flanken, Nierenlager und äußeres Genitale beurteilt werden.

Anhand der Bildgebung kann im Rahmen einer gründlichen Untersuchung ein Stein und/oder eine Obstruktion durch ein Konkrement ausgeschlossen oder bestätigt werden. Für die Primärdiagnostik gilt die Sonographie als Standard. Bei der Diagnostik einer unbekanntem Harnsteinart sollten, sobald sonographisch Steine nachgewiesen wurden, eine Native-CT oder ein Ausscheidungsprogramm mit Röntgenleeraufnahme des gesamten Harntrakts angeschlossen werden. Die Wertigkeit von Ausscheidungsprogrammen im Vergleich zur CT

als primäre röntgenologische Bildgebung wird in der Literatur und den Fachgesellschaften unterschiedlich diskutiert [11].

### **3.3.2.1. Sonographie**

Die Sonographie ist eine kostengünstige Methode zur Beurteilung der Niere sowie des proximalen und intramuralen Ureter. Eine Dilatation des Nierenbeckenkelchsystems ist unter anderem als indirekter Steinnachweis zu interpretieren [12]. Die Dilatation entwickelt sich meist verzögert und korreliert mit der Schmerzdauer [13]. Im Vergleich mit anderen Methoden erreicht die Sonographie eine Sensitivität von 61 – 93 Prozent und eine Spezifität von 95 - 100 Prozent [14; 15]. Im Rahmen einer sonographischen Untersuchung lassen sich zwar wichtige Komplikationen wie Harnstauung erkennen, die Bestimmung der chemischen Zusammensetzung der einzelnen Konkreme ist jedoch nicht möglich.

### **3.3.2.2. Röntgenübersichtsaufnahme**

Die Röntgenleeraufnahme des Abdomens ohne Kontrastmittel kann röntgenpositive Konkreme im gesamten Harntrakt darstellen. Die diagnostische Sensitivität liegt bei ca. 69 Prozent und die Spezifität bei 82 Prozent. Die gesamte Strahlendosis beträgt ca. 0,5 mSv [16; 17]. Im klinischen Alltag werden bei der diagnostischen Abklärung der Harnsteine beide Untersuchungsmethoden – Sonographie und Röntgenübersichtsaufnahme – häufig miteinander kombiniert, wodurch die Sensitivität auf 75 – 77 Prozent erhöht wird [13].

### **3.3.2.3. Ausscheidungsurogramm AUG**

Bei einer eingeschränkten Nierenfunktion mit Kreatinin-Wert  $> 1,6$  mg/dl [18] oder Kontrastmittelallergie ist diese Untersuchung kontraindiziert. Es werden innerhalb von 20 Minuten nach i.v.-Applikation des Kontrastmittels mindestens zwei Aufnahmen angefertigt. Dabei können Anatomie und Ausscheidungsfunktion des Harntraktes sowie eine genaue Lokalisation des Harnsteines beurteilt werden. Auch hier ist nur eine grobe Einteilung in röntgenpositive und röntgennegative Harnsteine möglich. Aufgrund des geringeren Gehalts an Informationen mit wenig Aussagekraft über die chemische Steinzusammensetzung ist diese Untersuchungsmethode für die Diagnostik der Harnsteine eingeschränkt. Die effektive Strahlendosis beträgt ca. 1.4 - 1,5 mSv [16; 17], die Untersuchungsdauer ist durchschnittlich sechsmal länger als die Nativ-CT [19], der Kostenaufwand ist vergleichbar hoch [13]. Eine Kontrastmittelapplikation ist bei dieser Untersuchungsart auch bei niereninsuffizienten Patienten unumgänglich. Die Sensitivität bzw. Spezifität erreicht nur Werte zwischen 92 – 98 Prozent bzw. 59 – 100 Prozent [19; 11; 17].

### 3.3.2.4. Native Computertomographie

Die native Computertomographie ist die aussagekräftigste Kontrastmittel-freie Methode mit einer 91 – 100 Prozent Sensitivität bzw. mit der höchsten Spezifität von 95 – 100 Prozent zur Abklärung von Patienten mit akuten Flankenschmerzen [15; 19; 14].

Für eine adäquate Therapieentscheidung muss neben der Steingröße und Steinlokalisierung auch die Steindichte bekannt sein. Die Messung der Dichte – angegeben in Hounsfield-Einheiten (HE) – kann Hinweise auf die chemische Steinzusammensetzung geben. Harnsäure-Steine ergeben geringere Dichtewerte im Vergleich zu Phosphat und insbesondere zu Calcium-haltigen Steinen.

Alle drei Parameter – Steingröße, Lokalisation und Dichte – lassen sich mit einer Nativ-CT exakt bestimmen. Bei der Dichte-Messung kommt die „region of interest“-Methode (ROI) zur Anwendung, die sich im klinischen Alltag bei der diagnostischen Abklärung der Harnsteine als Standard etabliert hat und in Kapitel 6.2.2. noch im Detail erklärt wird. In der Nativ-CT werden alle röntgenpositiven sowie röntgennegativen Harnsteine hyperdens abgebildet. Die mit Hounsfield-Einheiten gemessene Steindichte ist von der chemischen Komponente der einzelnen Konkremente abhängig. Zu der Steingruppe mit einer hohen Steindichte über 1000 HU gehören vor allem Calcium-Oxalat-Steine und Brushite. Eine genaue Übersicht der mit Hounsfield-Einheiten gemessenen mittleren Harnstein-Dichte ist in der Tabelle 3 zu finden. Die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Desintegrierbarkeit mit ESWL ist bei Calcium-Oxalat-Monohydrat und Cystin < 15 mm insgesamt niedriger und bedarf normalerweise einer mehrmaligen Wiederholung der ESWL. Im Vergleich dazu neigen Calcium-Oxalat-Dihydrate schnell zu Rezidiven [8], während Harnsäure-Steine grundsätzlich viel geringere Dichtewerte aufweisen und als einziger Steintyp durch orale Chemolitholyse heilbar sind.

Ebenso lassen sich innerhalb weniger Minuten die Differentialdiagnosen wie Appendizitis, Cholezystolithiasis, Divertikulitis, Ovarialabszess oder Aortenaneurysma mit großer Wahrscheinlichkeit mit der Urolithiasis-CT abklären [13]. Wesentliche Zusatzbefunde wie Lymphome, Nierentumore und Nebenbefunde wie Leistenhernie lassen sich bei Niedrigdosistechnik erkennen [13].

Im Gegensatz zur konventionellen Röntgentechnik beträgt die effektive Dosis bei Niedrigdosistechnik zwischen 0,98 und 2,2 mSv im Vergleich zum Thoraxröntgen mit 0,1 mSv [13].

Chevreau et al beschreibt in seiner Studie eine neue Methode zur Ermittlung der Harnsteindichte und somit zur Bestimmung ihrer chemischen Zusammensetzung [9]. Diese basiert auf einer Konstruktion der einzelnen Voxels, die vor allem bei der Feststellung der

chemischen Zusammensetzung von Mischsteinen klinisch relevant ist [9]. Im Vergleich zur ROI-Methode können annähernd gleiche Ergebnisse erzielt werden [9; 20]. In Tabelle 3 sind die hier genannten Verfahren der HE-Bestimmung im Vergleich noch einmal zusammengefasst. Die Werte weichen voneinander nur in einem geringen prozentuellen Maß ab und sind somit zueinander gleichwertig zuordenbar.

|                    | <b>Voxel in HE<br/>(0,75 x 1 x 1mm)</b> | <b>ROI in HE<br/>(1mm slice)</b> |
|--------------------|---|----------------------------------|
| <b>Harnsäure</b>   | 477 +/-108                              | 599 +/-33                        |
| <b>Struvite</b>    | 613 +/-67                               | 903 +/-41                        |
| <b>Cystine</b>     | 713 +/-66                               |                                  |
| <b>Carbapatite</b> | 948 +/-109                              |                                  |
| <b>C2 (COD)</b>    | 1139 +/-40                              | 1677 +/-261                      |
| <b>C1 (COM)</b>    | 1305 +/-110                             | 1816 +/-109                      |
| <b>Brushite</b>    | 1610 +/-100                             |                                  |

**Tabelle 3 HE der Harnsteine im Vergleich Voxel-CT und ROI-Methode**

Für eine weiterführende Bildgebung werden bei speziellen Fragen das retrograde Ureterpyelogramm, MRT und Nieren-(Sequenz)-Szintigramm als ergänzende Untersuchungsmethoden empfohlen.

### 3.3.3. Blutuntersuchung

Mit der allgemeinen Blutuntersuchung können metabolische und organische Störungen wie Niereninsuffizienz, Hyperparathyreoidismus oder Hypercalciämie sowie Hyperurikämie nachgewiesen oder ausgeschlossen werden.

Bei akuter Harnstein-Erkrankung mit kolikartigen Beschwerden, Fieber, Übelkeit und Erbrechen werden zum Abklären der Diagnose neben Blutbild und Gerinnung folgende Parameter bestimmt: ionisiertes Calcium oder Gesamtcalcium, Albumin, Kreatinin und Harnsäure, CRP, Elektrolyte (Na und K). Bei Kindern sollte die Blutuntersuchung zusätzlich Phosphat, Oxalat, ALT, Parathormon, Magnesium sowie eine Blutgasanalyse beinhalten.

Für die Diagnostik von Calcium-haltigen Steinen werden im Rahmen einer Blutuntersuchung ionisiertes Calcium oder Gesamtcalcium und Albumin, Parathormon, Elektrolyte (Na, K, Cl) sowie Kreatinin und Harnsäure bestimmt.

Bei Calcium-freien Steinen wird nach dem oben erwähnten Schema „Abklärung akuter Harnstein-Erkrankung“ vorgegangen. Eine detaillierte Beschreibung dazu ist in Kapitel 4.2. Steinartspezifische metabolische Diagnostik und Metaphylaxe zu finden.

#### 3.3.4. Harnuntersuchung

Zur Abklärung einer akuten Harnstein-Erkrankung werden im Rahmen der allgemeinen Harnuntersuchung Leuko- und Erythrozyten, Nitrit, Eiweiß, pH-Wert und Harndichte mit einem Stäbchentest bestimmt. Sobald der Infektparameter positiv ist, muss eine Urinkultur zum Keimnachweis angelegt werden.

Zu den häufigsten Ureasebildnern gehören *Proteus* spp., *Providencia rettgeri*, *Morganella morganii*, *Corynebacterium urealyticum* und *Ureaplasma urealyticum*.

Bei einer Frau könnte der Mittelstrahlharn kontaminiert sein. Aus diesem Grund wird bei ihr zur sicheren Diagnose ein Einmal-Katheterharn und bei einem Mann der Mittelstrahlharn standardmäßig entnommen.

Bei der Diagnostik einer unbekanntes Harnsteinart wird neben der oben erwähnten Harnuntersuchung zusätzlich noch ein kristallines Urinsediment im Morgenurin mikroskopisch ausgewertet, sowie ein Urin-pH-Wert im Tagesprofil. Dieser muss ebenfalls mindestens aus 4 circadiane Einzelmessungen bestehen und bei jeder Miktion gemessen und ausgewertet werden.

Für eine erfolgreiche Rezidivprophylaxe wird die Kenntnis der Steinzusammensetzung vorausgesetzt. Bei Calcium-haltigen und Calcium-freien Steinen wird die Harnuntersuchung immer aus zwei 24-Stunden-Sammelurinen durchgeführt. Dabei werden Parameter wie Calcium bei erstmaligem Auftreten von Calcium-haltigen-Steinen, für beide Gruppen Volumen, Urin-pH, Harndichte und Harnsäure bestimmt, sowie der Urin-pH-Wert im Tagesprofil. Dieser muss mindestens aus vier circadianen Einzelmessungen bestehen und bei jeder Miktion gemessen und ausgewertet werden. Eine Ausnahme bilden hier die Calcium-freien Infekt-Steine. Für ihre Diagnosestellung sind nur ein Urin-pH-Wert im Tagesprofil und eine Keimkultur relevant. Die Harnsäurebestimmung ist bei Cystin-Steinen und Calcium-Phosphat-Steinen nicht notwendig. Sobald es sich bei den Calcium-haltigen Steinen um Reststeine oder Fragmente handelt, müssen noch zusätzliche Parameter wie Oxalat, Citrat, Magnesium und Phosphat je nach Steinart mitbestimmt werden. Eine detaillierte Beschreibung dazu ist in Kapitel 4. Harnsteinmetaphylaxe zu finden.

### 3.4. Patientenselektion und Risikobewertung

Diese Gruppeneinteilung ist für alle weiteren Entscheidungen über eine adäquate Therapie bzw. über eine Rezidivprophylaxe für jede/n einzelne/n PatientenIn von Bedeutung.

In einer Niedrigrisikogruppe werden mehr als 50 Prozent aller Harnsteinpatienten einen Rezidivstein bilden [3], weshalb eine allgemeine Harnsteinmetaphylaxe als sinnvolle Rezidivprophylaxe für diese Gruppe vollkommen ausreichend ist [21]. Im Vergleich dazu wird bei Patienten aus einer Hochrisikogruppe eine erweiterte harnsteinartspezifische metabolische Diagnostik und Metaphylaxe mit entsprechender medikamentöser Behandlung empfohlen, da 10 bis 20 Prozent aller dieser Patienten drei oder mehrere Steinrezidiv in ihrem Leben erleiden [3; 4].

Die Hochrisikogruppe der Harnsteinbildner wird im Folgenden zusammengefasst:

- Hoch rezidivierende Harnsteinbildung ( $\geq 3$  Steine in 3 Jahren)
- Infektsteinbildung
- Harnsäure- und Uratsteinbildung (Gicht)
- Kinder und Jugendliche
- Genetisch determinierte Steinbildung :
  - Cystinurie (Typ A, B und C)
  - Primäre Hyperoxalurie (PH)
  - Renal tubular Acidose Typ I
  - 2,8-Dihydroxyadeninurie (APRT-Defizienz)
  - Xanthinurie
  - Cystische Fibrose
- Brushitsteinbildung
- Hyperparathyreoidismus
- Gastrointestinale Erkrankungen (Morbus Crohn, Malabsorption, Colitis)
- Einzelnierensituation
- Residuale Steinfragmente (3 Monate nach Steintherapie)
- Nephrocalcinose

- Bilaterale große Steinmasse
- Positive Familienanamnese

Bei Patienten mit Nephrocalcinose sind noch weitere Risikofaktoren zu berücksichtigen:

- M. Dent (CLCN5, X-chromosomal, Fanconi Syndrom)
- M. Bartter (Hypokaliämie mit hypochlorämischer metabolischer Alkalose)
- familiäres Hypomagnesiämie- und Hypercalciurie-Syndrom (FFHNC, paracellin-I, autosomal rezessiv)
- familiäre juvenile hyperuricämische Nephropathie (FJHN; MCKD)
- Williams-Beuren-Syndrom und ehemalige Frühgeborene

## 4. Harnsteinmetaphylaxie

Die in Kapitel 4.1 und Kapitel 4.2 beschriebene allgemeine und steinartspezifische Metaphylaxie der Nieren- und Harnleitersteine bei Kindern und Erwachsenen ist nach den Leitlinien der European Association of Urology (EAU) und Leitlinien der Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) über Urolithiasis ausgerichtet [7; 5].

### 4.1. Allgemeine Harnsteinmetaphylaxe

Eine allgemeine Harnsteinmetaphylaxe gilt für alle Patienten der Niedrigrisikogruppe als individuelle Basistherapie und Sekundärprophylaxe [21]. Ihre gewünschte Wirkung besteht in der Normalisierung bzw. Ausschaltung von Risikofaktoren und in ausreichender Harndilution, womit Kristallbildung und Kristallwachstum wirkungsvoll reduziert werden.

Als Trinkprophylaxe werden je nach Steinart 2,5 l harnneutrale oder harnalkalisierende Getränke empfohlen [22]. Zur Vermeidung von Konzentrationsspitzen sollte die Trinkmenge möglichst gleichmäßig über den ganzen Tag verteilt sein und die Harnmenge mehr als 2 l pro Tag betragen [22]. Für die Löslichkeit lithogener Harnkomponenten sind neben dem Harnvolumen auch der Harn-pH-Wert und die Konzentration der inhibitorischen Substanzen von Bedeutung [22]. Als harnneutrale Getränke gelten Früchtetee, bikarbonat- und mineralstoffarme Mineralwässer und verdünnte Fruchtsäfte [22]. Als alkalisierende Getränke, die vor allem zur Therapie von Calcium-Oxalat- und Harnsäure-Steinen empfohlen werden, eignen sich besonders bicarbonatreiche Mineralwässer und Zitrus-säfte [22]. Kaffee, schwarzer Tee und Alkohol sollen grundsätzlich nur in kleinen Mengen konsumiert werden [22].

Die am häufigsten diagnostizierte Steinsubstanz ist Calcium-Oxalat, das bei 70 Prozent aller Steine als Hauptkomponente vorkommt [22]. Die zweitgrößte Gruppe bilden die Harnsäure-Steine, die als Hauptbestandteil in 11 Prozent der Fälle nachgewiesen werden [22]. Sowohl Calcium-Oxalat- als auch Harnsäure-Steine sind im Rahmen der allgemeinen Harnsteinmetaphylaxe durch diätische Maßnahmen erheblich beeinflussbar [22]. Eine Reduktion der allgemeinen Risikofaktoren - wie Übergewicht (Normgewicht BMI 18 - 25 kg/m<sup>2</sup>) - bei gleichzeitiger Erhöhung der körperlichen Aktivität, sowie eine Reduktion des Kochsalzkonsums, tierischen Eiweißes, Oxalat und Purin bei normaler Calciumzufuhr (1000 - 1200 mg/d) wird als sinnvoll erachtet. Eine zusätzliche Vitaminsupplementation ist nicht erforderlich. Obwohl die initiale Kristallisation unter anderem durch eine Übersättigung von Calcium ausgelöst werden kann, wird eine calciumarme Diät zur Prophylaxe wegen der Mineralstörungen des Knochens nicht mehr empfohlen.

## 4.2. Steinartspezifische metabolische Diagnostik und Metaphylaxe

Die spezifische Metaphylaxe hat zum Ziel, die Konzentration der steinartspezifischen lithogenen Substanzen im Harn zu senken und gleichzeitig eine Verbesserung der Löslichkeit mit entsprechender medikamentöser Unterstützung zu erreichen. Für eine effektive Rezidivprophylaxe ist die Kenntnis der chemischen Komponente ein wichtiger Parameter zur weiteren diagnostischen Abklärung und Metaphylaxe.

Patienten mit genetisch bedingten Steinarten sollten in spezialisierten Einrichtungen betreut werden [1]. Oftmals manifestieren sich diese Steinerkrankungen bereits im Kindesalter [1].

Von Infekt-Steinen sind meist junge Frauen oder ältere Menschen betroffen [1]. Für die Ausheilung der Infektion ist eine absolute Steinfreiheit vorausgesetzt [1]. Nach der Steinsanierung ist neben der spezifischen Infektbehandlung eine Harnansäuerung  $< 6,2$  erforderlich [1].

Die am zweithäufigsten diagnostizierten Harnsäure-Steine sind fast immer die Folge von Ernährungsfehlern und als einzige durch orale Chemolitholyse in vivo auflösbar [1]. Ihre Rezidivfreiheit wird durch Ernährungsumstellung mit medikamentöser Unterstützung erreicht [1].

Die am häufigsten diagnostizierten Calcium-Oxalat-Steine haben eine multifaktorielle Pathogenese, weshalb eine in Kapitel 4.5. näher beschriebene metabolische Abklärung vorgenommen werden sollte [1]. Auch diese Steine können durch Ernährungsfehler erheblich begünstigt werden [1].

## 4.3. Medikamentöse Unterstützung der Litholyse im Überblick

### 4.3.1. Thiazide

Eine exzessive Calcium-Ausscheidung über 8 mmol/d und dem damit verbundenen erhöhten Risiko von Calcium-Oxalat- und Calcium-Phosphat-Steinen wird durch eine initiale Gabe von 25 mg bis 50 mg täglich effektiv gehemmt. Die Thiazide werden auch in der Therapie der renal-tubulären Azidose seit Jahren erfolgreich eingesetzt.

### 4.3.2. Allopurinol

Allopurinol hemmt nicht nur die Harnsäure-Bildung, sondern spielt auch in der Rezidivprophylaxe von Harnsäure-, Calcium-Oxalat- und Ammoniumurat-Steinen eine große Rolle. Die Dosis ist bei Harnsäure-Ausscheidung über 4 mmol/d 100 mg und in der Therapie der Hyperurikosurie und Hyperurikämie über 380  $\mu$ mol 300 mg täglich.

#### 4.3.3. **Alkalicitrate**

Alkalicitrate werden heute sehr effektiv in der Therapie und Metaphylaxe vor allem bei der Behandlung von Patienten mit Calcium-Oxalat- und Harnsäure-Steinen sowie bei der Behandlung der Cystinurie und der renal-tubulären Azidose oder der primären Hyperoxalurie eingesetzt [23]. Der Hauptwirkungsmechanismus in der Behandlung der Urolithiasis besteht in einem signifikanten Anstieg des Harn-pH-Wertes sowie einer Steigerung der renalen Zitratausscheidung [23]. Zudem sind Alkalicitrate in der Lage, die renale Kalziumausscheidung zu senken [23]. Die Dosierung der Alkalicitrate beträgt 9 – 12 g täglich.

#### 4.3.4. **L-Methionin**

Der Wirkungsmechanismus in der Behandlung mit L-Methionin besteht in der Harnansäuerung sowie als Zusatztherapie von Harnwegsinfektionen mit Urease-bildenden Bakterien, Infekt- und Phosphat-Steinen sowie Ammoniumurat-Steinen. Für eine effektive Metaphylaxe ist die Gabe von 200 – 500 mg 3 x täglich notwendig.

#### 4.3.5. **Magnesium**

Eine Magnesium-Therapie ist bei Niereninsuffizienz kontraindiziert. Die empfohlene Dosis ist 200 – 400 mg täglich jeweils zu den Mahlzeiten und wird in der Metaphylaxe bei Calcium-Oxalat-Steinen und primärer sowie sekundärer Hyperoxalurie und Hypomagnesiurie eingesetzt.

#### 4.3.6. **Vitamin B6**

Zur Normalisierung des Oxalatspiegels erfolgt die Therapie mit Pyridoxin. Pyridoxin wird einschleichend mit einer initialen Tagesdosis von 300 mg für ein Jahr gegeben. Bei klinischem Erfolg ist eine Dosiserhöhung bis auf 100 mg/m<sup>2</sup> pro Körperoberfläche möglich. Bleibt der Therapieerfolg jedoch aus, wird die Therapie spätestens nach einem Jahr beendet.

#### 4.3.7. **Tiopronin**

Zur Senkung der kristallisationskritischen Cystinkonzentration kann das freie Cystin im Harn durch Tiopronin reduziert werden. Allgemein wird Tiopronin ab einer Cystin-Ausscheidung über 3 mmol pro Tag empfohlen. Zwischen frühem Therapiebeginn angesichts des Rezidivrisikos einerseits und der Entwicklung einer Tachyphylaxie mit nachfolgendem Dose-escape-Phänomen andererseits muss bei jedem Patienten kritisch abgewogen werden.

#### 4.4. Harnsteine bereits im Kindesalter

Kinder zählen zu den Hochrisiko-Steinpatienten. Aus diesem Grund sollte sich an die primäre Harnsteintherapie und Konkrement-Beseitigung eine erweiterte metabolische Diagnostik nach den im diesem Kapitel aufgeführten Kriterien anschließen.

Zur invasiven Steinbehandlung können bei Kindern grundsätzlich alle Verfahren angewendet werden wie bei Erwachsenen. Es gilt der Grundsatz der minimalen Invasivität und es sind besondere Umstände zu berücksichtigen:

- Hauptsächlich genetisch und infektbedingte Steinbildung
- Anomalien, welche die Steinbildung begünstigen
- Erhöhter Strahlenschutz bei Diagnostik und Therapie
- Erhöhte Vulnerabilität wachsender Organe
- Metabolische Risikogruppe der Steinbildung

#### 4.5. Calcium-Oxalat-Steine

Calcium-Oxalat-Steine kommen sehr häufig als Mischsteine vor und bilden mit 70 Prozent die am häufigsten vorkommende Steinkomponente. Klinisch von Interesse ist die chemische Unterscheidung zwischen Whewellit (Calcium-Oxalat-Monohydrat) und Weddellit (Calcium-Oxalat-Dihydrat) [8]. Wheddellit-Steine bestehen aus hellgelben Kristallen, die leicht rezidivieren, während Whewellit sehr harte braunschwarze Steine bildet, die schwer zertrümmert werden können [8; 10]. Aufgrund der multifaktoriellen Pathogenese [1], die durch unten angeführte Risikofaktoren und Erkrankung wie Hyperparathyreodismus und Renal-tubulären Azidose positiv beeinflusst wird, sind die Calcium-Oxalat-Steine auch die kompliziertesten [1]. Zu ihren Risikofaktoren zählen:

- Hypercalciurie
- Hypocitraturie
- sekundäre Hyperoxalurie
- Hyperurikosurie mit Harnsäureexkretion  $> 4$  mmol/d bei Erwachsenen und  $> 0,12$  mmol/kg/d bei Kindern
- Hyperurikämie
- Hypomagnesiurie
- Urin-pH-Wert konstant  $< 6,0$

Alle Risikofaktoren werden im Rahmen einer 24h-Harnuntersuchung mitbestimmt. Eine Spontanharn-Untersuchung kann nur orientierenden Charakter haben, wie zum Beispiel den Nachweis auf begleitende Infekte [8]. Im Serum sind Werte wie Calcium, Natrium, Kalium

und Chlorid diagnostisch abzuklären, die bei entsprechendem Verdacht auf Hyperparathyreoidismus durch Parathormon und bei renaler tubulärer Azidose durch eine Blutgasanalyse ergänzt werden [8].

Die Hypercalziurie ist mit über 55 Prozent ein Hauptfaktor der Calcium-Oxalat-Steinbildung. Die verschiedenen Formen der Hypercalziurie – absorptiv, renal, resorptiv – können mit dem Ca-Belastungstest abgeklärt werden [8].

Die Hypocitraturie wird durch eine gesteigerte Citratrückresorption im proximalen Nierentubulus verursacht, die Citratindikation selbst ist jedoch vom Urin-pH-Wert unabhängig. Eine hypokalämische Hypocitraturie könnte eine fehlerhafte Behandlung mit Thiazide zur Ursache haben.

Ein Urin-pH-Wert konstant  $> 5,8$  im Tagesprofil könnte ein Hinweis auf einen Harnwegsinfekt oder eine renal-tubuläre Azidose (RTA Typ I) sein. Die Abklärung der RTA erfolgt mit einem Ammoniumchlorid-Belastungstest und wird in Kapitel 4.7.3. Renal-tubuläre Azidose noch genauer erklärt.

Für die Diagnosestellung einer Hyperoxalurie ist eine Quantifizierung von Oxalat notwendig. Haben die Werte im Harn über 0,5 mmol/d bei Erwachsenen und über 0,37 mmol/1,73 m<sup>2</sup>/d bei Kindern erreicht, liegt eine Hyperoxalurie vor. Für die Differenzialdiagnose muss zwischen primärer, sekundärer und milder Form der Hyperoxalurie richtig unterschieden werden. Die genaue Definition aller drei Formen wird in Kapitel 4.5.2. Hyperoxalurie näher beschrieben.

Laut Kok et al und Robertson hat ein isoliertes Ansteigen der Calcium-Konzentration wegen Fehlen des Oxalats im Harn einen geringeren Einfluss auf die Kristallisation, aber ein vergleichsweise nur geringer Anstieg der Oxalatkonzentration im Harn kann die Kristallisation der Calcium-Oxalat-Steine viel stärker begünstigen [2].

Zurzeit werden in APCaOx-Index und EQUIL-2 sowie im Bonn-Risk-Index (BRI) erfasste wichtigste Risikofaktoren für Kristallisation von Calcium-Oxalat wissenschaftlich diskutiert.

#### 4.5.1. **Therapie**

Die individuelle Therapie und Sekundärprophylaxe der Calcium-Oxalat-Steine basiert bei Calciumausscheidung zwischen 5 - 8 mmol/d neben der allgemeinen Harnsteinmetaphylaxe hauptsächlich auf einer medikamentösen Behandlung mit Alkalicitrate und Natriumbicarbonat als Alternative. Beide normalisieren die Calciumausscheidung.

Bei Calciumausscheidung  $> 8$  mmol/d wird primär versucht mit Alkalicitrate einen gewünschten therapeutischen Erfolg zu erzielen. Wegen der vielen Nebenwirkungen wird erst sekundär Hydrochlorothiazid zur Normalisierung der renalen Calciumausscheidung in der

Therapie eingesetzt. Alkalicitrate zeigen ihren positiven Effekt unter anderem auch bei der Behandlung der Hypocitraturie bei Citratausscheidung  $< 2,5$  mmol/d, Hyperurikämie und Hyperurikosurie bei Harnsäureausscheidung  $> 4$  mmol/d. Hier wird noch eine zusätzliche Senkung der Harnsäure mit purinarmer Diät und Allopurinol empfohlen.

Eine Magnesiumtherapie ist bei Niereninsuffizienz kontraindiziert und wird international in der Literatur kontrovers diskutiert.

#### 4.5.2. **Hyperoxalurie (PH)**

Für die Differentialdiagnose muss zwischen drei Formen unterschieden werden:

- Primäre
- Sekundäre
- Milde Hyperoxalurie

##### 4.5.2.1. **Primäre Hyperoxalurie**

Die Werte der primären Hyperoxalurie liegen  $> 1$  mmol/d. Primäre Hyperoxalurie wird oft bei Kindern mit Nephrocalcinose oder Calcium-Oxalat-Steinen diagnostiziert. Bei dieser Erkrankung handelt es sich um einen genetisch determinierten Defekt am Enzym des Leberstoffwechsels. Dieser wird bei einer Anurie unter anderem durch eine Leberbiopsie oder anhand einer Mutationsanalyse der Gene AGXT oder GR diagnostiziert und hat eine exzessive endogene Oxalatproduktion zur Folge. Eine AGXT Genmutation bestätigt eine PH von Typ I, eine GR Genmutation entspricht einer PH Typ II. Ein weiterer pathologischer Hinweis für einen PH Typ I ist ein erhöhter Glykolat-Wert  $\geq 70$  mg/1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche und Tag.

##### 5.5.2.1.1. **Therapie**

Jede weitere Patientenbetreuung sollte ausschließlich an spezialisierten Zentren stattfinden. Die Therapie besteht im Wesentlichen aus einer adäquaten Harndilution sowie der Reduktion der Calcium-Oxalat-Kristallisation mit Alkalicitrate und Magnesium. Die Normalisierung des Oxalatspiegels erfolgt mit Pyridoxin. Ist das Erhalten der Nierenfunktion trotz der konservativen Therapie nicht gelungen, ist eine Simultantransplantation von Leber und Niere im Endstadium unumgänglich.

##### 4.5.2.2. **Sekundäre Hyperoxalurie**

Bei der sekundären Hyperoxalurie liegen die Werte  $< 1$  mmol/d. Eine intestinale Hyperabsorption von Oxalat, die bei einer Unterversorgung mit Calcium  $< 800$  mg/d steigt [8], oder eine extreme exogene Oxalatzufuhr mit der Nahrung gelten hier als Risikofaktoren

für die Calcium-Oxalat-Steinbildung. Neben der Ernährungsumstellung mit ausreichender Harndilution ist eine medikamentöse Therapie unumgänglich.

#### 4.5.2.3. Milde Hyperoxalurie

Diese Form der Hyperoxalurie wird häufig bei idiopathischer Calcium-Oxalat-Steinbildung gefunden. Die Oxalatekretion liegt im Wertebereich zwischen 0,45 – 0,85 mmol/d.

### 4.6. Calcium-Phosphat-Steine

Calcium-Phosphat-Steine können Hyperparathyreoidismus, renal-tubuläre Azidose und/oder Harnwegsinfekte zur Ursache haben [24; 25; 26]. Die heutige Klassifikation unterscheidet zwischen zwei Mineralformen – Carbonatapatit und Brushit – ihre Modifikation ist stark vom pH-Wert abhängig [24; 25; 26]:

- Carbonatapatit  
Carbonatapatit-Steine kristallisieren bei einem Urin-pH-Wert  $> 6,8$  und sind oft mit Harnwegsinfekten assoziiert oder als Komponente von Calcium-Oxalat-Mischsteinen zu finden.
- Brushit  
Reine Brushit-Steine werden selten diagnostiziert, viel häufiger kommen sie als Nebenkomponekte von Oxalatsteinen vor. Zu ihrer Kristallisation benötigen sie einen konstanten pH-Wert zwischen 6,5 und 6,8. Sind bei der Harnuntersuchung die Calciumwerte  $> 8$  mmol/d und Phosphatwerte  $> 35$  mmol/d, neigen sie stark zu einem Rezidiv. Falls erhöhte Calciumwerte vorliegen sollten, müssen bei der allgemeinen Blutuntersuchung zusätzlich Parathormon sowie Chlorid mitbestimmt werden und bei der zugehörigen Harnuntersuchung der Citrat-Wert gemessen werden.

#### 4.6.1. Therapie

Eine Calciumausscheidung über 8 mmol/d wird normalerweise mit Hydrochlorothiazid therapiert. Liegt der Urin-pH-Wert konstant  $> 6,2$ , empfiehlt sich eine Therapie mit L-Methionin [27]. Dieses Medikament bewirkt durch seine Harnansäuerung eine Verbesserung der Löslichkeit von Calcium-Phosphat-Kristallen [27].

### 4.7. Stoffwechselstörungen mit assoziierter Calcium-Steinbildung

#### 4.7.1. Primärer Hyperparathyreoidismus (HPT)

Die klassische Symptomen-Trias des primären Hyperparathyreoidismus präsentiert sich im klinischen Alltag mit Knochenabbau, Magenulkus und Harnsteinen. Der durch ein Adenom, selten durch ein Karzinom oder primäre Hyperplasie bedingte inadäquate

Parathormonsekretion mit erhöhtem PTH-Wert (Parathormon-Wert) hat eine Hypercalciämie und resorptive Hypercalciurie zur Folge [28]. Bei Bestätigung der Verdachtsdiagnose auf HPT gilt die Parathyroidektomie mit eventueller autologer Transplantation von Epithelkörperchengewebe als Therapie der Wahl. Ist eine Parathyroidektomie klinisch nicht angebracht oder kontraindiziert, wird zur Verminderung von Hypercalzämie eine konservative Therapie mit Cinacalcet (als Hydrochlorid) empfohlen.

#### **4.7.1.1. Therapie**

Die empfohlene Anfangsdosis für Erwachsene beträgt zweimal 30 mg täglich [29]. Die Dosis sollte alle 2 - 4 Wochen schrittweise von zweimal 30 mg täglich auf zweimal 60 mg täglich, und von zweimal 90 mg täglich bis zu drei bis viermal 90 mg täglich erhöht werden [29]. Die Maximaldosis, die in klinischen Studien angewendet wurde, war viermal 90 mg täglich [29].

#### **4.7.2. Primäre Hyperoxalurie (PH)**

Die primäre Hyperoxalurie wurde bereits in Kapitel 4.5.2.1. detailliert beschrieben.

#### **4.7.3. Renal-tubuläre Azidose (RTA)**

Pathomechanisch liegt bei der RTA eine ungenügende Protonensekretion im Nephron vor, sodass trotz metabolischer hyperchlorämischer Azidose im Organismus der Harn-pH nicht unter 5,8 fällt [6]. Die RTA wird in zwei klinisch relevante Typen eingeteilt [6].

##### **4.7.3.1. RTA Typ I distale tubuläre Azidose**

Hier kann trotz metabolischer hyperchlorämischer Azidose der Harn-pH nicht unter 5,8 gesenkt werden [6]. Die Azidose ist mit einer Hypocalcämie, Hypokaliämie, Hypophosphaturie und Hypovolämie sowie einer Hyposthenurie verbunden [6]. Die Gegenregulation mit verstärkter Bicarbonat-Rückresorption ist hier gestört und führt zur Apatitspaltung mit vermehrter Kalziummobilisation aus dem Skelettsystem [2]. Es folgt eine Hypercalciurie und Hyperphosphaturie, die im inadäquat angesäuerten Harn mit einem pH-Wert  $> 5,8$  schlecht löslich sind und auskristallisieren [2]. Eine rezidivierende Harnsteinbildung sowie eine häufig beobachtende Nephrokalzinose sind die Folge [2]. Durch die Hypercalciurie verursachte Hypovolämie entsteht ein sekundärer Hyperaldosteronismus mit der Folge einer Hyperkaliurie und Hypokalämie, die durch eine verminderte tubuläre Kaliumrückresorption bedingt ist [2].

#### 4.7.3.2. RTA Typ II

Beim Typ II handelt es sich um eine proximal tubuläre Form der RTA, die durch eine Störung der Rückresorption für Bikarbonat gekennzeichnet ist und keine Harnsteinbildung sowie keine Osteomalazie zur Folge hat [6].

#### 4.7.3.3. Diagnostik

Ein Harn-pH-Wert konstant  $> 5,8$  im Tagesprofil könnte, sofern eine eventuell vorhandene Harnwegsinfektion ausgeschlossen werden kann, ein Hinweis für eine renal-tubuläre Azidose sein. Die Abklärung der distalen RTA erfolgt mit einem Ammoniumchlorid-Belastungstest. Eine RTA liegt vor, wenn es durch die gestörte Protonensekretion im distalen Tubulus nicht möglich ist, den Harn-pH-Wert nach einer Ammoniumchlorid - Gabe unter 5,4 anzusäuern.

#### 4.7.3.4. Therapie

Das Ziel der Therapie ist, die Kalzium- und Phosphatmobilisation aus dem Skelettsystem durch konventionelle Behandlung der Azidose sowie durch Hyperphosphaturie mit Alkalicitrate und/oder Natriumbicarbonat als Alternative zu beeinflussen. Bleibt die Hypercalciurie – Calciumkonzentration  $> 8$  mmol/d – trotz Azidosekorrektur weiterhin bestehen, empfiehlt sich ihre Senkung mittels Thiaziden [27]. Zum Monitoring des Therapieerfolges ist eine venöse Blutgasanalyse (BGA) mit Base-Excess bei  $\pm 2.0$  geeignet.

#### 4.7.4. Nephrocalcinose (NC)

Die Nephrocalcinose entsteht durch eine pathologische Ablagerung von Kristallen in Nierenrinde und Nierenmark, wobei diese Erkrankung nicht zwingend mit einer Harnsteinbildung assoziiert sein muss und durch folgende Erkrankungen verursacht werden kann: HPT, PH, RTA, Störungen des Vitamin-D-Metabolismus, eine idiopathische Hypercalcurie und Hypocitraturie [30]. Auch hereditäre Erkrankungen wie der Morbus Dent oder das Bartter-Syndrom führen zur NC [31].

Aufgrund der vielen zugrunde liegenden Erkrankungen wird immer eine umfassende metabolische Harnsteinabklärung benötigt. Für eine sichere NC-Diagnose sind neben der allgemeinen Blutuntersuchung weitere Labor-Parameter – wie intaktes Parathormon bei erhöhtem Calcium, Vitamin-D und Vitamin-D-Metabolite, Vitamin A, Magnesium, Chlorid, sowie eine Blutgasanalyse – relevant.

Im Rahmen der Harnuntersuchung werden Calcium, Citrat, Phosphat, Oxalat und Magnesium bestimmt.

Die Therapie der Nephrocalcinose basiert hauptsächlich auf einer Behandlung der zugrunde liegenden metabolischen oder genetischen Störung, mit dem therapeutischen Ziel, die entsprechenden Risikofaktoren zu reduzieren [32].

#### **4.8. Infektsteine (Struvit)**

Die Infektsteine können als reine Struvit-Steine diagnostiziert werden, viel häufiger kommen sie jedoch als Mischsteine mit Carbonatapatit und seltener mit Ammoniumurat vor. Alle drei Stein-Arten werden durch Urease-bildende Bakterien verursacht. Diese bewirken einen konstanten Urin-pH-Wert  $> 7,0$  im Tagesprofil und begünstigen somit die Kristallisation von Magnesium-Ammonium-Phosphat und Carbonatapatit. Die bakterielle Infektion wird mit einem kulturgerechten Antibiotikum therapiert.

##### **4.8.1. Therapie**

Um einen gewünschten pH-Wert zwischen 5,8 - 6,2 zu erzielen, wird auch hier eine Therapie mit L-Methionin empfohlen. Für eine wirksame Rezidivprophylaxe ist eine komplette Entfernung der Infektsteinmasse aus dem Hohlraum notwendig.

#### **4.9. Harnsäure- und Uratsteine**

Harnsäure-Steine kommen häufig als Mischsteine vor und bilden mit ihren 10 - 15 Prozent die zweithäufigste Harnsteine-Gruppe.

Harnsäure entsteht im menschlichen Organismus überwiegend in der Leber als Endprodukt des Purinstoffwechsels und wird zu 70 – 75 Prozent über die Niere ausgeschieden [8]. Eine vermehrte Harnsäurekristallisation wird begünstigt durch eine Säurestarre bei konstantem Urin-pH-Wert  $< 6,0$  im Tagesprofil oder durch eine Hyperurikosurie und Hyperurikämie. Diese können unterschiedliche Ursachen wie Fehlernährung mit purinreicher Kost, Enzymdefekte, myeloproliferative Syndrome, Tumorzerfall, Medikamente (z.B. Thiazide), Gicht oder katabole Stoffwechsellage haben.

##### **4.9.1. Therapie**

Eine Hyperurikosurie ist mit einer Harnsäureausscheidung  $> 4$  mmol/d definiert. Dieser Wert gilt auch als Indikation zur medikamentösen Therapie mit Allopurinol bei Hyperurikosurie und Hyperurikämie. Die Therapie wird durch purinarme Diät und adäquate Harndilution unterstützt [8]. Durch die Hemmung des Enzyms Xanthinoxidase bewirkt Allopurinol eine Reduktion der Harnsäureproduktion. Purin- und proteinreiche Ernährung fördert die Harnsäurebildung und trägt zur Säuerung des Harns bei [8]. Der Konsum von Harnsäurebildenden Lebensmitteln sollte daher prophylaktisch eingeschränkt werden und zumindest

zwei Tage pro Woche sollte auf Lebensmittel wie Fleisch, Wurstwaren sowie auf einen erhöhten Fischkonsum verzichtet werden [8]. Eine adäquate Harndilution ist besonders mit bikarbonatreichem Mineralwasser, über den ganzen Tag verteilt, erforderlich [8]. Ebenfalls alkalisierend wirken alle Zitrusfrüchte [8]. Dagegen verstärkt Alkohol die Säurevalenzen im Körper und Kaffee und schwarzer Tee begünstigen bei starkem Konsum die Harnsäureausscheidung im Harn [8].

Bei konstantem pH-Wert  $< 6,0$  im Tagesprofil erfolgt die Korrektur der Harnazidose mit Alkalicitrate und Natriumbicarbonat als Alternative. Für die orale Chemolitholyse, Kap.5.2.9.1. von Harnsäurekonkrementen ist ein Urin-pH-Wert zwischen 7,0 und 7,2 sowie eine Erhöhung der Diuresemenge erforderlich. Für eine wirkungsvolle Rezidivprophylaxe sollte ein pH-Wert zwischen 6,2 und 6,8 angestrebt werden.

#### **4.10. Ammoniumurat-Steine**

Ammoniumurat-Steine werden im klinischen Alltag oft mit Harnwegsinfekten, Malabsorption oder Malnutrition assoziiert.

Urease bildende Bakterien bewirken hier einen konstanten Urin-pH-Wert  $> 6,5$  im Tagesprofil und begünstigen gemeinsam mit einer gleichzeitig vorhandenen Hyperurikosurie die Harnsteinbildung von Ammoniumurat. Die bakterielle Infektion wird mit einem kulturgerechten Antibiotikum therapiert.

##### **4.10.1. Therapie**

Um einen gewünschten pH-Wert zwischen 5,8 - 6,2 zu erzielen, wird L-Methionin in der Therapie eingesetzt [24]. Für die Behandlung einer vorhandenen Hyperurikosurie und Hyperurikämie ist neben purinarmer Diät zusätzlich noch das Medikament Allopurinol zu empfehlen [24].

#### **4.11. Cystin-Steine**

Ein genetisch determinierter enteraler und tubulärer Transportdefekt für dibasische Aminosäuren verursacht eine Cystinurie, die eine Kristallisation zur Folge hat [6]. Die Cystinurie ist eine seltene autosomal rezessiv vererbte Krankheit, die zur exzessiven Ausscheidung von schwer löslichem Zystin, Lysin, Arginin und Ornithin führt [6].

Von der Cystin-Steinbildung sind nur Homozygoten betroffen, ihre exzessive Cystin-Ausscheidung liegt im Bereich zwischen 1000 und 4000 mmol/l [6]. Die Normalwerte für Cystin-Ausscheidung liegen bei gesunden Menschen im Bereich zwischen 10 – 100 mmol/l und bei Heterozygoten zwischen 10 und 60 mmol/l [6]. Die Löslichkeit des Cystins beträgt bei 37°C ungefähr 1250 mmol/l, weshalb eine Kristallisation auch bei Heterozygoten

ausbleibt [6]. Die Cystin-Steine sind meist von heller Farbe und im Harnsediment sind charakteristische sechseckige Kristalle sichtbar [10]. Die initiale Kristallisation liegt bei entsprechendem Urin-pH-Wert und bei renaler Cystinexkretion  $> 0,8$  mmol/d vor. Beide Werte werden im Rahmen einer Harnuntersuchung mitbestimmt.

#### 4.11.1. **Therapie**

Für die Indikation zu einer medikamentösen Behandlung der Cystinurie mit Tiopronin – einem Chelatbildner – sollten die Cystinausscheidungswerte bereits  $> 3,0$  mmol/d liegen, da dieses Medikament einige Nebenwirkungen sowie die Entstehung einer Tachyphylaxie zum Nachteil haben könnte. Die positive Wirkung von Ascorbinsäure bei Cystinausscheidung  $< 3,0$  mmol/d wird in der Literatur mit nur 20 Prozent angegeben und kann nur fakultativ empfohlen werden.

Mit einer adäquaten Harndilution bei einer Trinkmenge  $> 3,5$  l über den ganzen Tag verteilt, lässt sich die Löslichkeit der Cystin-Steine bei Erwachsenen und bei Kindern mit  $1,5$  l/d/m<sup>2</sup> grundsätzlich verbessern [25]. Neben der Harndilution ist auch auf einen konstanten Urin-pH-Wert zwischen  $7,5 - 8,5$  zu achten [33; 34]. Die Einstellung der gewünschten Urin-pH-Werte wird mit Alkalicitrate oder Natriumbicarbonat als Alternative erreicht [33; 34]. Für die laufende Kontrolle des Therapieerfolgs wird eine HPLC-basierte Urinanalyse mit einer Unterscheidungsoption zwischen Cystin, Cystein und Cystein-Pharmakon-Komplexen vorausgesetzt.

#### 4.12. **2,8-Dihydroxyadenin-Steine (DHA)**

Infolge eines genetisch determinierten Defekts der Adenin-Phosphoribosyltransferase (APRT) kommt es während eines oxidativen Prozesses zur spontanen Auskristallisierung des Adenins zu 2,8-DHA. Normalerweise wird Adenin über mehrere Zwischenschritte zu Harnsäure abgebaut [10]. Zeigt jedoch die Adenin-Phosphoribosyltransferase verminderte Aktivität, wird Adenin durch die Xanthinoxidase teilweise zu 2,8-Dihydroxyadenin oxidiert [10]. 2,8-Dihydroxyadenin-Steine sind schwer löslich und kommen insgesamt selten vor [10].

Für ihre Diagnosestellung sind spezielle Untersuchungsmethoden erforderlich. Diese bestehen aus einer Aktivitätsmessung der APRT im Erythrocytenlysat oder einem 2,8-DHA-Nachweis mittels HPLC (high performance liquid chromatography) bzw. Kapillarelektrophorese im Harn und können nur an speziellen Zentren durchgeführt werden.

#### 4.12.1. **Therapie**

Für die Basistherapie wird eine purinarmer Diät mit reichlicher Flüssigkeitszufuhr empfohlen, diese sollte mindestens 3,5 l betragen und über den ganzen Tag verteilt sein [25]. Eine effektive Reduktion der 2,8-DHA-Exkretion erfolgt mit Allopurinol.

#### 4.13. **Xanthinsteine**

Xanthinsteine sind eine seltene Harnsteinform. Typisch für diese Steinart ist eine stark erhöhte Xanthin-Urie, verursacht durch einen genetisch determinierten Defekt der Xanthinoxidase (XO) oder durch eine Allopurinoltherapie, die durch ihre Hemmung der Xanthinoxidase eine gewünschte Reduktion des Harnsäurespiegels bei Patienten hervorruft.

#### 4.13.1. **Therapie**

Zur Senkung der erhöhten Xanthin-Werte wird eine purinarmer Diät mit reichlicher Flüssigkeitszufuhr empfohlen, diese sollte mindestens 3,0 l betragen und über den ganzen Tag verteilt sein [25]. Eine direkte medikamentöse Intervention ist zurzeit nicht möglich.

## 5. Indikationen zur Harnsteintherapie und Verfahrensauswahl

Die in meiner Diplomarbeit beschriebene konservative und interventionelle Therapie der Nieren- und Harnleitersteine bei Kindern und Erwachsenen ist nach den Leitlinien der EAU (European Association of Urology) und nach den Leitlinien der DGU (Deutsche Gesellschaft für Urologie) über Urolithiasis ausgerichtet [7; 5].

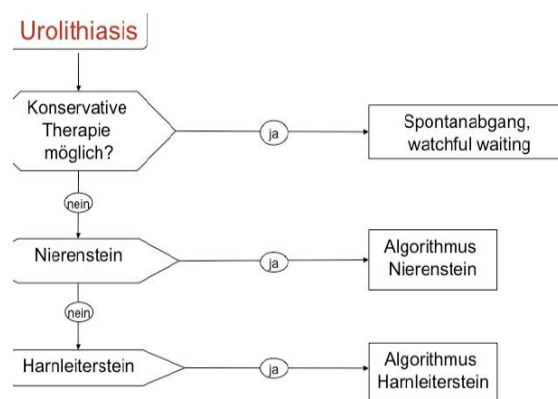


Abbildung 2 DGU Leitlinien zur Therapie der Urolithiasis 2010

### 5.1. Konservative Therapie der Nieren- und Harnleitersteine

#### 5.1.1. Spontanabgang nach Lokalisation und Größe

Für das konservative Abwarten des Spontanabgangs sind Parameter wie Steinlokalisierung und -größe sowie der allgemeine Zustand des/der PatientenIn und seiner/ihrer Nierenfunktion entscheidend. Bei symptomlosen und symptomarmen Steinen empfiehlt sich, sofern die Steingröße noch keine 7 mm erreicht hat, „watchful waiting“ mit einer regelmäßigen klinischen, bildgebenden und eventuell laborchemischen Kontrolle. Die Bildgebung erfolgt vorwiegend sonographisch. Bei sehr großen Steinen wie Ausgussteinen erfolgt primär meist keine konservative Therapie. Ist ein Spontanabgang unter medikamentöser Therapie nicht indiziert oder sind therapiebedürftige Symptome und/oder Komplikationen wie Sepsis, Niereninsuffizienz, Fieber oder Koliken aufgetreten, ist eine invasive Therapieform erforderlich. Bei der medikamentösen Unterstützung des Spontanabgangs von Harnsteinen und Fragmenten nach einer erfolgten ESWL-Therapie haben sich im klinischen Alltag bis jetzt alpha-Rezeptorenblocker und Ca-Antagonisten als günstig erwiesen [35; 36]. In Tabelle

4 und Tabelle 5 ist je nach Steingröße und Steinlokalisierung der Spontanabgang in Prozent und Wochen übersichtlich dargestellt.

| <b>Steinlokalisierung</b> | <b>Steingröße in<br/>mm</b> | <b>Spontanabgang in<br/>%</b> |
|---------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| <b>Distaler Ureter</b>    | <= 5                        | 71 – 98                       |
|                           | 6 – 10                      | 25 – 79                       |
| <b>Proximaler Ureter</b>  | <= 5                        | 29 – 98                       |
|                           | 6 – 10                      | 10 – 53                       |

**Tabelle 4 Spontanabgang nach Steingröße und -lokalisierung (EAU-Guidelines)**

| <b>Steingröße in<br/>mm</b> | <b>Spontanabgang in<br/>Wochen</b> |
|-----------------------------|------------------------------------|
| 2 – 3                       | 1 – 2                              |
| 4 – 6                       | 3                                  |

**Tabelle 5 Spontanabgang nach Steingröße und Zeit (EAU-Guidelines)**

### 5.1.2. Akute Behandlung der Steinkolik

Eine Nierenkolik entsteht durch Eintritt des Harnsteines in den Harnleiter [2]. Es kommt zur plötzlichen, krampfartigen Kontraktion der glatten Ureter-Muskulatur mit Schmerzen im Nierenlager [2]. Ein entlang des Harnleiters in die Region der Blase, der Genitalien oder der Oberschenkel ausstrahlender wandernder Schmerz ist typisch [2]. Der Patient ist unruhig, die Kolik wird von Brechreiz und Erbrechen begleitet [2]. Tiefe Harnleitersteine sind mit imperativer Miktion und extremer Pollakisurie assoziiert [2].

In der Behandlung der akuten Nierenkolik werden intravenös 2,5 g Metamizol (Novalgin) appliziert [2]. Um ausreichenden Plasmaspiegel zu erreichen, wird die Gabe in Bolus-Form empfohlen [2]. Sollte die Verabreichung von 2,5 g Novalgin nicht ausreichen, können nochmals 2,5 g verabreicht werden oder bei Bedarf kann eine Kombination mit nicht-steroidalen Antiphlogistika und zentral wirkenden Analgetika verabreicht werden [2].

Bei insuffizienter Analgesie trotz adäquater Medikation ist eine interventionelle Therapie unumgänglich. Laut Studien ist vermehrte Flüssigkeitszufuhr oder Diuretika bei akut auftretenden Steinkoliken nicht schmerzreduzierend [37].

### 5.1.3. **Obstruktive Pyelonephritis**

Eine Harnstauung mit Fieber, Flankenschmerzen und eventuell auch Schüttelfrost deutet auf eine obstruktive Pyelonephritis hin [2]. Eine sofortige perkutane oder transurethrale Entlastung der Niere ist erforderlich [2]. Bei einer Harnstauung ist eine antibiotische Behandlung nicht ausreichend [2]. Bei einer Nierenentlastung im fortgeschritten Stadium mit Anurie liegt die Letalität bei ca. 50 Prozent [2].

## 5.2. **Interventionelle Therapieformen der Nieren- und Harnleitersteine**

Die interventionelle Therapie der Nieren- und Harnleitersteine bei Kindern und Erwachsenen umfasst:

- Extrakorporale Stoßwellen-Lithotripsie (ESWL)
- Ureterorenoskopie (URS)
- Perkutane Nephrolitholapaxie (PCNL)
- Intrakorporale Lithotripsie
  - Pneumatische Lithotripter
  - Ultraschall-basierte Lithotripter
  - Laserlithotripter
  - Elektrohydraulische Lithotripter
- Offene Steinoperationen
- Orale Chemolitholyse und Irrigationschemolitholyse

### 5.2.1. **Extrakorporale Stoßwellen-Lithotripsie (ESWL)**

Dank der rapiden Entwicklung der nicht-invasiven extrakorporalen Stoßwellen-Lithotripsie ab Mitte der 80er-Jahre hat sich diese Therapieform als Routineverfahren im klinischen Alltag des Harnsteinleidens etabliert, die insgesamt von einigen inzwischen gut bekannten Faktoren nur minimal in ihrem Erfolg eingeschränkt ist [1].

#### 5.2.1.1. **Entwicklung der ESWL**

Im Jahre 1950 hatte Yutkin bereits die Idee, Harnsteine im Urogenital-Trakt mit einem endoskopischen elektrohydraulischen Schockwellen-Generator zu desintegrieren [38]. Dieser wurde ebenso in den früheren 70ern auch in der Therapie der Harnblasensteine erfolgreich angewendet [38]. Im Jahre 1966 versuchten Physiker der Flugzeugsbaufirma Dornier den Effekt von Regentropfen, die auf Überschalljets trafen und nicht nur ihre Oberfläche sondern auch das Innere der Raumfahrzeuge beschädigten, näher zu erforschen [39; 38]. Mit dem Ergebnis, dass die bei hoher Geschwindigkeit erzeugten und durch den Körper geschickten Schockwellen den gleichen Effekt wie Elektroschocks auf den Körper ausüben [39; 38]. Im

Zeitraum von 1969 bis 1971 hatte E. Häusler von der technischen Universität Saarbrücken gemeinsam mit A. Behrendt und G. Hof von Dornier die Anwendung der extrakorporalen Stoßwellen in der Medizin in zahlreichen Studien mit organischem Gewebe belegt [38]. 1980 wurde dann in der Universitätsklinik München der erste Lithotripter nach erfolgreichen Versuchen an 200 Patienten mit Nierensteinen aufgestellt [39]. In der modernen Medizin hat sich der Indikationsbereich der ESWL neben der Urologie auch in der Gastroenterologie und Orthopädie etabliert [39].

#### **5.2.1.2. Physikalische und technische Grundlagen**

Das verfahrenstechnische Prinzip der ESWL ist überall einheitlich [40]. Hochenergetische elektrohydraulische, elektromagnetische oder piezoelektrische Schallwellen werden fokussiert und in den Körper des Patienten mit möglichst geringen Impedanz-Sprüngen eingekoppelt [40]. In den Punkt der höchsten Energiedichte wird der zu behandelnde Stein durch Bewegung des Patienten unter Röntgen- oder Ultraschallkontrolle platziert und durch repetitive Applikation der externen Stoßwellen desintegriert, sodass der zu behandelnde Stein in spontan abgangsfähige Fragmente zertrümmert wird [40]. Der Spontanabgang kann durch eine zu große Steinmasse oder durch eine ungünstige chemische Komposition behindert werden. Die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Desintegrierbarkeit mit ESWL ist bei Calcium-Oxalat-Monohydrat und Cystin < 15 mm oder Infekt-Steinen insgesamt niedriger und bedarf normalerweise mehrmaliger Wiederholung der ESWL.

#### **5.2.1.3. Voraussetzung zur ESWL**

Zur Prophylaxe von Komplikationen – wie Koliken, Hydronephrose, Fieber, Sepsis und Niereninsuffizienz – die bei einem Spontanabgang vorkommen könnten, wird ab einer Steingröße über 2 cm eine Harnleiterschienung empfohlen [41]. Als kontraindiziert für ESWL-Behandlung gelten grundsätzlich:

- Schwangerschaft
- Akute Blutungsneigung, Antikoagulation
- Unbehandelter Harnwegsinfekt
- Tumore im Stoßwellenbereich
- Unbehandelte arterielle Hypertonie
- Akute Pankreatitis
- Aortenaneurysma im Stoßwellenbereich

Für eine erfolgreiche ESWL ist ein bildgebendes Verfahren mit Sonographie oder Röntgen, um den Stein nachweisen zu können, sowie seine Positionierung im Fokus der

Stoßwellenquelle, erforderlich. Die Abgangsfähigkeit von Desintegraten kann durch eine große Steinmasse und/oder ungünstige Anatomie mit Abflussbehinderung eingeschränkt werden.

Die externe Stoßwellenapplikation könnte Nierenhämatome zur Folge haben [42; 43]. Diese sind zwar sehr selten und werden in der Literatur mit insgesamt weniger als 1 Prozent angegeben, könnten aber bis zum Verlust der Niere führen und sind somit als eine klinisch relevante Nebenwirkung zu beachten [42; 43].

#### **5.2.1.4. ESWL bei Kindern**

Die ESWL zeigt bei Kindern für alle Steinlokalisationen deutlich bessere Ergebnisse als bei Erwachsenen, unter anderem durch erhöhte Transportkapazität des Ureters für Steinfragmente. Daher können auch größere Steine mit ESWL behandelt werden. Für Harnleitersteine ist diese Therapieform die erste Wahl. Wie beim Erwachsenen nimmt die Steinfreiheitsrate nach ESWL jedoch mit der Steingröße ab.

Mehrfachbehandlungen sind aufgrund folgender Faktoren häufiger als bei Erwachsenen und sollten deshalb bei der Therapieentscheidung in Betracht gezogen werden und gegen andere Therapieoptionen abgewogen werden.

- Oft größere Steinmasse
- geplantes stufenweises Vorgehen
- Steinhärte vor allem bei Cystin-Steinen

#### **5.2.2. Starre Endoskope**

Die starren Endoskope stellen das Standard-Instrument für alle endourologischen Eingriffe im Harnleiter dar [1]. Die neuen Endoskope besitzen einen Durchmesser von 6 bis 7,5 Charriere. 1 Charriere entspricht 0,3 mm Durchmesser [1]. Meist haben die Instrumente einen großen Arbeitskanal von 3,6 bis 5 Charriere, durch den Zange oder Körbchen, Schlingen oder Lithotripsie-Sonden – wie Lithoklast, Laser oder Elektrohydraulik – eingeführt werden können [1].

Die starren Endoskope haben fiberoptische Bündel und sind gering biegsam, sodass sie auch als semirigide bezeichnet werden [1]. Die Endoskopie mit starren Instrumenten bietet sich besonders für distale Harnleitersteine an, jedoch können auch Steine im gesamten Harnleiter-Bereich und im Nierenbecken erreicht werden [1]. Die Erfolgsrate für die Desintegration der Steine liegt bei 95 bis 98 Prozent und bei 90 bis 95 Prozent für die Erlangung der Steinfreiheit [1].

Eine Spülung durch das Instrument während der Ureteroskopie zur Verbesserung der Sicht sowie der Lithotripsie selbst können zu einem Hochspülen des Steines im Harnleiter führen [1]. Ist der Stein in das Nierenbecken disloziert, sollte ein JJ-Katheter eingelegt werden und eine ESWL des Nierensteines erfolgen [1].

Eine Perforation des Harnleiters kann in 8 bis 17 Prozent aller Fälle auftreten, wobei langfristige Folgen wie Harnleiter-Stenosen in 1 bis 5 Prozent aller Fälle berichtet werden [1]. Nach Harnleiterperforation führt eine Schienung mit einem JJ-Katheter für mindestens zwei Wochen in den meisten Fällen zum folgenlosen Abheilen der Läsion [1].

### 5.2.3. Flexible Endoskope

Hauptindikation für den Einsatz flexibler Endoskope sind Steine im mittleren und oberen Harnleiterdrittel sowie kleine Nierenbecken- oder Kelchsteine sowie diagnostische Eingriffe zur Inspektion oder intraureteralen Biopsie [1]. Flexible Endoskope weisen einen Außendurchmesser von 7,5 Charriere oder größer auf und sind an der Spitze aktiv biegsam [1]. Die Spitze kann im Arbeitskanal um 180 Grad in eine Richtung sowie 90 bis 110 Grad in die entgegengesetzte Richtung bewegt werden [1]. Ein zweites Segment, etwas proximaler, kann je nach Instrument passiv oder aktiv deflektiert werden [1]. Durch einen 3,6 Charriere großen Arbeitskanal können Laserfasern, Zangen oder eine flexible Lithoklast-Sonde zur Steindesintegration eingeführt werden [1].

Flexible Ureteroskope lassen sich meist – wie semirigide Endoskope – ohne vorherige Ostiumdilatation über einen Führungsdraht in den Harnleiter einführen [1]. Bei 12 bis 15 Prozent aller Patienten muss eine vorherige Dilatation des Ostiums erfolgen [1]. Besonders bei längerer Manipulation im Harnleiter oder häufigem Zurückziehen des Instruments in die Blase zur Stein Entfernung empfiehlt sich die Einlage einer Schleuse in den Harnleiter, wodurch das Ostium weniger traumatisiert wird [1].

Ist die Lithotripsie über ein flexibles oder starres Endoskop atraumatisch erfolgt, so ist es nicht notwendig, eine JJ-Schiene nach der Ureteroskopie einzulegen [1]. Wurde eine Zugangsschleuse gelegt oder erfolgte eine Perforation oder eine Blutung im Harnleiter-Bereich, muss eine JJ-Schiene gelegt werden [1].

### 5.2.4. Ureterorenoskopie (URS)

In der Ureterorenoskopie werden semirigide und vor allem flexible Endoskope verwendet [44]. Diese werden über einen Führungsdraht oder einen Zugangsschaft transurethral eingeführt und retrograd in den Harnleiter vorgeschoben [44]. Dabei kann der Harnstein im gesamten oberen Harntrakt direkt eingesehen werden und je nach Größe sowie chemischer

Zusammensetzung desintegriert oder extrahiert werden [44]. Das Extrahieren von kleinen Steinen, deren Größe keine 2 mm erreicht haben, wird direkt mit Zangen oder Körbchen ausgeführt [44]. Bei größeren Steinen ist ein direktes Extrahieren oft nicht möglich, diese müssen zuerst desintegriert werden [44]. Sollte die Fragment-Größe über 2 - 3 mm betragen und somit die Desintegrierbarkeit des Steines erschwert sein, wird eine endoskopische, intrakorporeale Lithotripsie mit meist lasergenerierenden Sonden erforderlich, aber auch pneumatische und ultraschallbasierte Sonden werden angewendet [44]. Akute Blutungsneigung, Antikoagulation und unbehandelte Harnwegsinfekte gelten als kontraindiziert und müssen vor jeder Behandlung ausgeschlossen werden [44]. Eine erfolgreiche URS setzt voraus, dass der Zugang zum Stein nicht erschwert ist [44]. Dies könnte im Falle von engen Harnleitern, Prostataadenomen, Harnableitungen wie Neoblase, Conduit und Pouch, Harnleiterneuimplantationen, Ureterocelen und Harnleiterstrikturen vorkommen [44].

Die größere Invasivität der URS erfordert im Vergleich zur ESWL eine Allgemeinnarkose oder Spinalanästhesie, im Einzelfall ist eine intravenöse Analgosedierung möglich [44].

Eine signifikante Komplikation ist die Ureter-Perforation, die in der Literatur mit insgesamt  $\leq 5$  Prozent angegeben wird [35]. Harnleiterstrikturen sind als Langzeitkomplikation selten und werden auf insgesamt  $\leq 2$  Prozent geschätzt [35].

#### 5.2.5. **Perkutane Nephrolitholapaxie (PCNL)**

Eine perkutane Nephrolitholapaxie wird primär bei Steinen größer als 2 cm angewendet, sowie bei Steinen mit einer hohen Steindichte  $> 1000$  HE wie Calcium-Oxalat-Steine, Brushit und Cystin-Steinen [44]. Die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Desintegrierbarkeit mit ESWL ist bei diesen Steinen insgesamt niedrig [44]. Auf die PCNL hat die Steinzusammensetzung keinen Einfluss, weil die verschiedenen Lithotripsietechniken im direkten Steinkontakt eingesetzt werden können [1]. Ist der Stein dort lokalisiert, wo die Fragmente spontan nicht abgehen, ist die PCNL aufgrund der sofortigen Extraktion der Desintegrate noch vorteilhafter [1]. Elbahnasy et al schreibt 1998 in einer Studie, dass ein pathologisches Nierenhohlraum wie bei Hufeisenniere oder bei subpelvinen Engen den Abgang von Fragmenten behindern und indizieren somit die endoskopische Steinentfernung [45; 1]. Albala et al konnte 2001 in der Studie beweisen, dass die PCNL für die Unterkelch-Steine eine höhere Freiheitsrate nach drei Monaten erzielt als die ESWL [46; 1]. Für die Steine von 10 bis 20 mm Durchmesser wird eine Erfolgsrate von 93 Prozent versus 23 Prozent angegeben [46; 1].

Bei der Ausführung der PCNL wird meist in der Allgemeinanästhesie und Bauchlage die steintragende Niere punktiert [44]. Der Punktionskanal wird aufbougiert [1] und über ein perkutanes Einführen eines Nephroskops der Harnstein direkt eingesehen, desintegriert und extrahiert [44]. Dabei werden je nach Steinsituation diverse Lithotripsie-Systeme angewendet [44]. Eine detaillierte Beschreibung dazu ist in Kapitel 5.2.6. zu finden. Als kontraindiziert bei dieser Behandlung gelten akute Blutungsneigung, Antikoagulation, unbehandelte Harnwegsinfekte, Schwangerschaft, sowie ein erschwerter Zugang zum Stein verursacht durch Skelett- und Nierenanomalien [44], Tumore im Zugangsbereich, Darm- und Pleurainterposition.

Die rasche und vollständige Beseitigung des Steines inklusive aller Fragmente durch die PCNL wird auf Kosten einer höheren Invasivität und mit Komplikationen erreicht, die zwar relativ selten, aber schwerwiegender sind als bei der extrakorporalen Stoßwellen-Lithotripsie [1]. Die typischen Komplikationen wie Fieber, Sepsis, transfusionspflichtige Blutung, Einschwemmung, Darmperforation, Pleura-Läsion, subpelvine Stenose, Nierenverlust und offene Revision sind abhängig von Steingröße und -Lokalisation, Anzahl der benötigten Nephrostomie-Trakte und Voroperationen an der Niere [44].

#### 5.2.6. **Intrakorporale Lithotripsie**

In der intrakorporalen Lithotripsie kommt Laser-, Ultraschall-, pneumatische oder elektrohydraulische Lithotripsie zur Anwendung [1]. Mechanische Hilfsmittel wie Zange oder Körbchen ermöglichen die Steinentfernung [1]. Der Einsatz dieser Methoden ist von der Verfügbarkeit der Instrumente, sowie von der Erfahrung des Urologen abhängig [1]. Blutungen der Harnleiterwand durch das Miterfassen des Urothels oder ein Abreißen des Harnleiters bei einem Missverhältnis zwischen der Steingröße und dem Harnleiter-Durchmesser sind Gefahren, die bei der Bergung von Steinen auftreten können [1].

##### 5.2.6.1. **Pneumatische Lithotripter**

Beim Lithoklast, der meist durch starre Endoskope verwendet wird, wird ein kleines Metallprojektil in einem Handgriff durch Luftdruck beschleunigt und auf eine semirigide oder dünne flexible Sonde gelenkt [1]. Durch Auslenkung der Sonde wird der Stein mechanisch fragmentiert [1]. Das Gerät ist, außer bei einer mechanischen Perforation des Hohlsystems durch die Sonde selbst, sicher in der Anwendung [1].

Pneumatische Lithotripter haben mit 1,4 Prozent ein geringes Risiko einer Ureter-Verletzung und sind bei erfolgloser ESWL-Therapie hoch effizient [47]. Der Nachteil dieser Methode liegt in der Propulsion des vor allem proximal lokalisierten Harnleiter-Steines, die eventuell

eine ungünstige Steinreposition im Nierenbeckenkelchsystem zur Folge haben könnten [47; 48].

#### **5.2.6.2. Ultraschall-basierte Lithotripter**

Über einen Ultraschallgenerator werden Schwingungen auf eine starre Sonde geleitet [1]. Die Lithotripsie ist sehr effektiv, jedoch wird bei längerer Anwendung oder durch Biegen des Instruments Hitze erzeugt [1]. Eine simultane Absaugung bei dieser Sonde führt zu einer Stein-Desintegration mit sofortiger Entfernung der kleineren Fragmente. Jedoch weist die kleinste Ultraschallsonde einen Umfang von 5 Charriere auf, sodass eine Anwendung im Harnleiter lediglich durch 11,5 Charriere große, starre Endoskope möglich ist [1].

#### **5.2.6.3. Laser-Lithotripter**

Laser arbeiten durch die Übertragung hoher Energie in dünnen, flexiblen Fasern auf den Stein [1]. Der Holmiumlaser weist photothermische Wirkungen auf und hat sich sowohl für die Lithotripsie als auch für die Gewebeablation, beispielweise bei benigner Prostatahyperplasie, als klinisch gut anwendbar erwiesen [1].

Der Holmium:Yttrium-Aluminium-Garnet Ho:YAG-Laser hat hohe Effizienz bei Desintegration von Steinen aller chemischen Zusammensetzungen [49; 50]. In Verbindung mit der 200 µm Sonde gilt der Ho:YAG-Laser für die flexible URS als erste Wahl. Bei direktem Kontakt zum Gewebe besteht ein Perforationsrisiko von Harnleiter und Nierenbecken.

Beim Neodymium:YAG (Nd:YAG)-Laser ist zwar das Perforationsrisiko beim direkten Kontakt zum Gewebe aufgrund seiner Koagulation geringer, jedoch bei harten Konkrementen wie Ca-Oxalat-Monohydrat mit weniger Erfolg verbunden bzw. für Desintegration von Cystin-Steinen ungeeignet [51].

#### **5.2.6.4. Elektrohydraulische Lithotripter**

Bei der elektrohydraulischen Lithotripsie wird zwischen einer zentralen und einer ringförmigen Elektrode ein Funkenüberschlag erzeugt und dabei Flüssigkeit am Ende der Sonde verdampft [1]. Hierdurch entstehen eine Kavitationsblase und eine Schockwelle, die auf den Stein übergeht [1]. Ein ähnliches Prinzip verwendet die extrakorporale Stoßwellentherapie, wobei hier die Stoßwelle fokussiert und der Stein in den zweiten Brennpunkt zur Lithotripsie gebracht wird [1].

Elektrohydraulische Lithotripter haben hohe Effizienz bei Fragmentierung von Steinen aller chemischen Zusammensetzungen. Jedoch ist diese Behandlungsmethode mit hohem Risiko

der Gewebeerletzung durch die ungerichtete Ausbreitung der thermischen und mechanischen Energie verbunden, weshalb sie weniger zur Anwendung kommt.

#### **5.2.6.5. Steinextraktion mit Körbchen oder Zangen**

Diese wird primär für eine direkte Extraktion von kleinen Konkrementen eingesetzt. Bei Einsatz von Körbchen besteht ein Risiko des Steckenbleibens im Harnleiter [44].

Korbchen aus Nitinol eignen sich besonders gut zur Steinextraktion mit flexibler Ureterorenoskopie.

#### **5.2.7. Ureterorenoskopie und perkutane Nephrolithotomie bei Kindern**

Die Miniaturisierung sowie die Weiterentwicklung der endoskopischen Verfahren führen zu vermehrtem Einsatz auch bei Kindern.

Für eine invasive endourologische Therapieform sind zusätzliche Faktoren wie vermehrte Infekt-Stein-Bildung mit der Notwendigkeit der kompletten Steinsanierung oder vermehrte Cystin-Stein-Bildung, die mit ESWL oft schwer desintegrierbar sind, entscheidend. Bei großvolumigen Steinen sollte einmaliges Vorgehen angestrebt werden. Bestehende Anomalien mit Harnabflussstörungen sind gleichzeitig zu beheben.

Die Ureterorenoskopie wird für distale Harnleitersteine zunehmend als Therapie der ersten Wahl eingesetzt. Bei Verwendung von dünnen semirigid Instrumenten in Verbindung mit dem Ho:YAG-Laser wird über sehr gute Steinfreiheitsraten bei geringer Komplikationsrate berichtet.

#### **5.2.8. Offene Steinoperationen**

Die Ureterskopie mit einem starren oder flexiblen Endoskop sowie verschiedene Techniken der Lithotripsie sind effektive und komplikationsarme Verfahren und haben offene Schnittoperationen nahezu völlig verdrängt [1].

Die Häufigkeit einer offenen oder laparoskopischen Steinentfernung beträgt heute insgesamt ca. 1 Prozent und kommt zur Anwendung, wenn die Therapie mit ESWL oder Endourologie ohne oder mit wenig Erfolg verbleibt.

Folgende Steinfreilegungsformen kommen im klinischen Alltag zur Anwendung:

- einfache Pyelo- und Ureterolithotomie,
- erweiterte Pyelolithotomie nach Gil-Vernet,
- Pyelonephrolithotomie
- anatrope oder radiäre Nephrotomie.

Die Komplikationen sind mit durchschnittlichem Blutverlust von ca. 500 ml gering.

Akute Blutungsneigung, Antikoagulation, unbehandelte Harnwegsinfekte und Risikostatus des/der PatientenIn gelten als kontraindiziert und müssen deshalb vor jeder offenen Steinoperation ausgeschlossen werden. Der Operationserfolg hängt mit der Steingröße und -verzweigung sowie mit seiner chemischen Zusammensetzung direkt zusammen und setzt bei der betroffenen Niere gute Kenntnisse der Steinausdehnung, Nierenanatomie und -funktion voraus. Die Nierenfunktion wird mit einem Isotopennephrogramm festgestellt. Für die Bildgebung stehen Sonographie, AUG sowie CT zur Verfügung.

#### **5.2.8.1. Offene Operationen bei Kindern**

Bei einem offen-chirurgischen Verfahren ist mit einer Steinsanierung eine gleichzeitige Korrektur der bestehenden anatomischen Co-Morbidität mit Harnabflussbehinderung möglich.

#### **5.2.9. Chemolitholyse**

Bei der Chemolitholyse unterscheidet man zwischen einer oralen und einer Irrigationschemolitholyse. Bei beiden Methoden muss die chemische Zusammensetzung der zu lysierenden Harnsteine bekannt sein und wird vor jeder Durchführung der Chemolitholyse vorausgesetzt.

##### **5.2.9.1. orale Chemolitholyse**

Bei der oralen Chemolitholyse handelt es sich um eine nicht invasive Behandlung von Harnsäure-Steinen. Ihre Kristallisation wird begünstigt durch eine Säurestarre mit pH-Wert < 6 sowie durch eine Hyperurikosurie, definiert als Harnsäureexkretion > 4 mmol/d bei Erwachsenen und > 0,12 mmol/kg/d bei Kindern. Die Korrektur der Harnazidose erfolgt standardmäßig mit Alkalicitrate. Bei bestehender Niereninsuffizienz wird eine Therapie mit Natriumbicarbonat als Alternative empfohlen. Für die orale Chemolitholyse ist ein Urin-pH-Wert zwischen 7,0 und 7,2 sowie eine Erhöhung der Diuresemenge erforderlich. Für eine wirkungsvolle Rezidivprophylaxe sollte ein pH-Wert zwischen 6,2 und 6,8 angestrebt werden. Die Kristallisation der Steine kann auch durch eine zusätzlich vorhandene Hyperurikämie gefördert werden. Besteht gleichzeitig eine Hyperurikosurie und/oder Hyperurikämie sollte der Harnsäurespiegel mit Allopurinol – 100 bis 300 mg/d – gesenkt werden.

Für die orale Chemolitholyse gelten unbehandelte Harnwegsinfekte als kontraindiziert. Sollten wiederholte Therapieversuche der oralen Chemolitholyse ohne Erfolg bleiben, ist eine kombinierte Behandlung mit ESWL indiziert. Ihre Fragmentierbarkeit ist selbst bei Ausguss-Steinen hoch, jedoch ist ihre Lokalisation und der Nachweis von Steinresten aufgrund der Röntgentransparenz erschwert.

### 5.2.9.2. Irrigationschemolitholyse

Die Irrigationschemolitholyse ist vor allem bei Infektsteinen effizient. Für eine erfolgreiche Therapie ist jedoch die gleichzeitige Gabe von kulturgerechtem Antibiotikum erforderlich. Bei Cystin- und Harnsäure-Steinen wird aufgrund der langen Therapiedauer diese Behandlungsform seltener indiziert. In der Irrigationschemolitholyse wird je nach Harnsteinart das entsprechende Chemolythikum direkt über einen transurethralen oder perkutanen Katheter lokal über die Steinmasse appliziert. Bei Harnsäure-Steinen erfolgt eine lokale Applikation mit Natriumbicarbonat oder THAM-Lösung, die genauso in der Therapie der Cystin-Steine angewendet wird. Bei den Infekt-Steinen erfolgt die Irrigation mit Renacidin oder einer Soby's Lösung. Durch eine Dislokation bzw. Obstruktion des perkutan oder transurethral angebrachten Katheters können intravasal oder retroperitoneal toxische Reaktionen und/oder septische Einschwemmungen ausgelöst werden.

## 5.3. Therapie und Verfahren Nierensteine

### 5.3.1. Steine in Nierenbecken, oberer/mittlerer Kelchgruppe

Je nach Steinsituation und Steinzusammensetzung werden interventionelle Therapien der Nieren- und Harnleitersteine wie ESWL, PCNL sowie flexible URS eingesetzt. Wie in Abbildung 3 dargestellt wurde, ist die Steingröße das wesentliche Kriterium der adäquaten Therapiewahl.

Bis zu einer Steingröße von 1 bis 2 cm ist ESWL bei Nierensteinen am effektivsten. Die Steinfreiheitsrate wird nach einer ESWL-Behandlung in randomisierten Studien mit 56 - 94 Prozent bei Nierenbeckensteinen und mit 79 – 85 Prozent bei Steinen in der oberen bzw. mittleren Kelchgruppe angegeben.

Hat die Steingröße  $> 2$  cm erreicht, wird PCNL in der Therapie bevorzugt, da mit einer ESWL-Behandlung das Risiko an Komplikationen – wie Kolik, Obstruktion, Steinstraße – steigt. Diese werden durch eine vermehrte Fragment-Bildung verursacht und könnten zu einer eventuellen Reintervention führen. Die Komplikationsrate lässt sich mit einer Ureterschleife deutlich reduzieren [41]. Im klinischen Alltag werden Steine  $> 2$  cm oder multiple Steine nach dem Therapie-Schema für Ausguss-Steine in Kapitel 5.3.4. und Abbildung 5 behandelt.

### 5.3.2. Asymptomatische Kelchsteine

Bei asymptomatischen Kelchsteinen sollten die Risiken und der Wunsch des/der Patienten in jedem einzelnen Fall individuell berücksichtigt werden. Gewisse Berufsgruppen wie zum Beispiel Piloten müssen steinfrei sein. Allgemein gültige Therapieempfehlungen können nicht

gegeben werden. Als Leitlinie könnte eventuell die Anzahl der Koliken in den nächsten 5 oder 10 Jahren dienen.

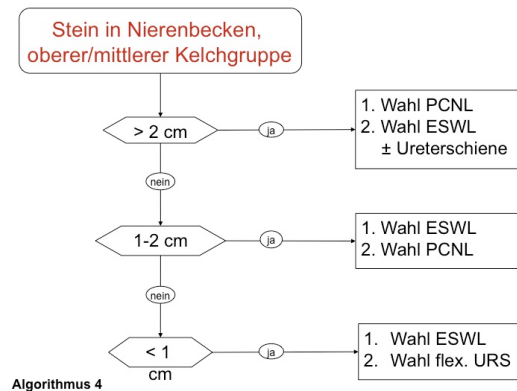


Abbildung 3 DGU Leitlinien zur Therapie der Urolithiasis 2010

### 5.3.3. Unterkelchsteine

Die Therapiewahl von Unterkelchsteinen wird neben der Steingröße in Abbildung 4 auch durch die Anatomie des Hohlraumsystems sowie durch ihre chemische Zusammensetzung wesentlich beeinflusst. Ein steiler Unterkelch-Nierenbecken-Winkel, langer Unterkelch > 1 cm und eine geringe Kelchhals-Weite < 5 mm können den ESWL-Erfolg gemeinsam mit Stoßwellen-resistenten Steinen – wie Calcium-Oxalat-Monohydrat, Brushit, Cystin – bedeutsam einschränken. Albala et al konnte 2001 in seiner Studie beweisen, dass die PCNL für den Unterkelch eine höhere Steinfreiheitsrate nach drei Monaten erzielt als die ESWL [1; 46]. Für die Steine von 10 bis 20 mm Durchmesser wird eine Erfolgsrate von 93 Prozent versus 23 Prozent angegeben [1; 46]. Aus diesem Grund ist bereits ab einer Steingröße von 1 cm eine Entfernung mit PCNL zu empfehlen [46]. Bei einer Steingröße < 1 cm stehen ESWL und flexible URS als gleichwertige Therapiemöglichkeit zur Verfügung, die flexible URS ist jedoch invasiver [52].

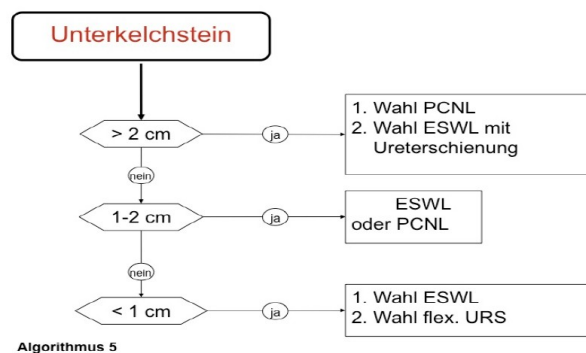


Abbildung 4 DGU Leitlinien zur Therapie der Urolithiasis 2010

#### 5.3.4. **Ausguss-Steine**

Bei Ausguss-Steinen liegt ein erhöhtes Risiko für rezidivierende Harnwegsinfekte und folglich mit längerfristig drohendem Funktionsverlust der Niere und erhöhter Gefahr einer Urosepsis vor, sofern keine vollständige Steinsanierung anhand einer adäquaten Therapie rechtzeitig erfolgte. Nach ihrer chemischen Zusammensetzung handelt es sich oft um Struvit oder Calciumcarbonat (Infektsteine), selten um Harnsäure- oder Cystin-Steine. Sie werden meist eingeteilt in partielle Ausguss-Steine mit mindestens einem Kelch und kompletten Ausguss-Steinen, die das Hohlsystem zur Gänze ausfüllen. Eine einheitliche, allgemein anerkannte Klassifikation der Ausguss-Steine existiert nicht.

PCNL gilt als erste Wahl für große und vor allem im Nierenbecken und in der unteren Kelchgruppe platzierten Ausguss-Steinen, sofern günstige anatomische Verhältnisse herrschen und nicht verschiedene Kelche betroffen sind.

ESWL ist optimal bei geringer Steinmasse, nicht dilatiertem Hohlsystem und günstiger Unterkelch-Anatomie, sofern keine Infektsteine oder schwer desintegrierbare Steinzusammensetzungen vorkommen. Eine Wiederholung der ESWL sowie zusätzliche Harnleiterschienung sind oft notwendig [53].

Offene Lithotomie oder als Alternative laparoskopische Nephrolithotomie werden bei großer dendritischer Steinmasse und/oder bei anatomischer Korrektur eingesetzt.

Orale Chemolitholyse kommt nur bei Harnsäure-Steinen und deren Restfragmenten zum Einsatz, sofern keine Harnwegsinfekte vorliegen.

Eine Nephrektomie ist nur bei hochgradiger Niereninsuffizienz indiziert, üblicherweise bei einer Nierenfunktion unter 15 Prozent, die mit einem erhöhten Risiko für Steinrezidive sowie Harnwegsinfekte assoziiert wird.

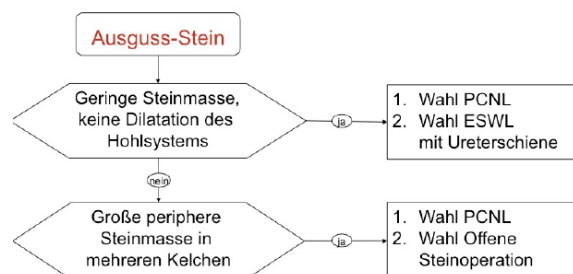


Abbildung 5 DGU Leitlinien zur Therapie der Urolithiasis 2010

### 5.3.5. Divertikel-Steine

Ein Nierenkelchdivertikel ist ein Hohlraum, der im Nierenparenchym nahe einem Kelch liegt und mit Urothel ausgekleidet ist.

Die Steinbildung wird durch retrogrades Füllen mit Harn begünstigt. Die Indikation zur Therapie erfolgt bei Schmerzen, Infekten und Hämaturie, mit dem Ziel der Steinfreiheit und einer Erweiterung des Divertikelhalses.

Eine ESWL gilt bei kleinen Divertikelsteinen und weiten Divertikelhälsen als erste Wahl. PCNL und flexible URS sind bei gut zugänglichen Steinen und gleichzeitiger Notwendigkeit der Kelchhalserweiterung indiziert. Bleiben alle Methoden ohne Erfolg, kommt die offene oder laparoskopische Nephrolithotomie in einzelnen Fällen zur Anwendung.

### 5.3.6. Intraparenchymatöse Steine

Ihre Bildung wird durch Nephrocalcinose und Markschwammniere begünstigt, die bei Patienten mit RTA als häufige Folgeerkrankung zu finden sind [6]. Eine RTA-Abklärung wird deshalb bei Patienten mit Nephrocalcinose oder Markschwammniere empfohlen [6].

## 5.4. Therapie und Verfahren bei Ureter-Steinen

Eine allgemeine Beschreibung der einzelnen Therapieformen wurde bereits in Kapitel 5.2. Interventionelle Therapieformen der Nieren und Harnleitersteine näher erläutert. Eine übersichtliche Darstellung der Therapie ist in Abbildung 6 zu finden.

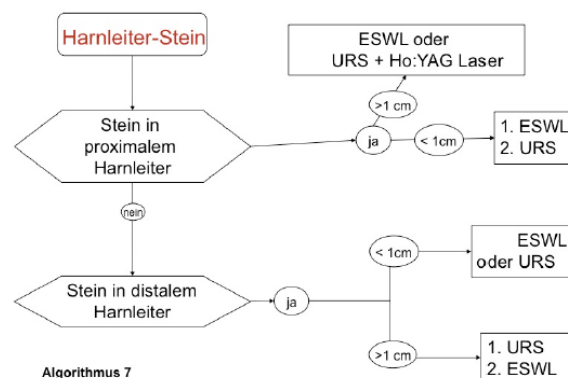


Abbildung 6 DGU Leitlinien zur Therapie der Urolithiasis 2010

### 5.4.1. Proximale Ureter-Steine

Bei proximalen Harnleitersteinen besteht grundsätzlich ein frühzeitiger Interventionsbedarf, denn sobald sie symptomatisch werden, ist die Wahrscheinlichkeit eines spontanen Abgangs gering [35].

#### **5.4.1.1. Extrakorporale Stoßwellen-Lithotripsie ESWL**

Die Steinfreiheitsrate wird in der Literatur mit 62 – 100 Prozent Erfolg angegeben und wird durch folgende Faktoren – vor allem durch ansteigende Steingröße – ungünstig beeinflusst.

- Steingröße > 1 cm
- Ureter-Stenose
- Ungünstige Chemische Zusammensetzung (COM, Brushit, Cystin)
- Schwere Ortbarkeit des Konkrements
- impaktierter Stein

#### **5.4.1.2. Retrograde Ureterorenoskopie URS**

In der Literatur wird die Steinfreiheitsrate nach einer durchgeführten retrograden URS für den gesamten Harnleiter mit 81 – 94 Prozent angegeben [35]. Laut vergleichenden Studien mit ESWL und URS mit Ho:YAG-Laser liegt die Steinfreiheitsrate für URS bei geringer Komplikation bei Steingröße > 1 cm signifikant höher [35] [44].

#### **5.4.1.3. Perkutane antegrade Ureterorenoskopie**

Eine Indikation besteht, wenn retrograde, flexible Ureterorenoskopie ohne Erfolg verlaufen ist, zum Beispiel wenn die Steingröße im proximalen Ureter bereits > 15 mm erreicht hat, oder wenn eine transplantierte Niere oder Harnableitung vorliegt [35].

#### **5.4.1.4. Offene chirurgische oder laparoskopische Ureterolithotomie**

Bei einem offen-chirurgischen Verfahren ist mit einer Steinsanierung eine gleichzeitige Korrektur der bestehenden Co-Morbidität möglich und als Ausnahme anzusehen [35]. Bleibt die ESWL und/oder URS aufgrund der Steingröße, impaktierter und/oder multipler Steine ohne Erfolg, ist laparoskopische Ureterolithotomie mit besseren Ergebnissen für proximalen und distalen Ureter und unabhängig von der Steingröße als Alternative der offenen chirurgischen Ureterolithotomie zu bevorzugen [35].

#### **5.4.2. Mittlere Ureter-Steine**

Durch die Knochenüberlagerung ist die notwendige Steinlokalisation mittlerer Ureter-Steine für die ESWL oft nicht eindeutig und kann deshalb nicht immer erfolgreich eingesetzt werden [35].

#### **5.4.3. Distale Ureter-Steine**

Eine konservative Therapie wird in der Studie bei distalen Harnleitersteinen unter 5 mm mit einem 71 - 98 prozentigen, bei bis 10 mm mit einem 25 - 53 prozentigen Erfolg in der Studie

[35]. Eine zusätzliche medikamentöse Unterstützung mit alpha-Blocker wirkt sich auf den Spontanabgang sowie auf den Abgang von Fragmenten nach einer ESWL generell positiv aus [35].

#### 5.4.4. Ureterorenoskopie (URS) und extrakorporale Stoßwellen-Lithotripsie (ESWL)

Die Entscheidung über die adäquate Therapieform bezieht sich auf eine gemeinsame Studie mit American urological association (AUA) und der European association of urology (EAU) [35], in welcher die URS und ESWL als Behandlungsmethode der Harnleitersteine miteinander verglichen wurden. Wie in Abbildung 7 graphisch dargestellt, ist man zu dem Ergebnis gekommen, dass für die im distalen und mittleren Ureter liegenden Steine die URS als Therapie zu bevorzugen ist, der Therapieerfolg liegt hier bei Steinfreiheit von 95 bis 100 Prozent bereits nach der Erstbehandlung. Um den annähernd gleichen Therapieerfolg mit der ESWL-Methode zu erzielen, sind mehrere Wiederholungen der Behandlung notwendig. Lediglich bei proximalen Ureter-Steinen < 10 mm Steingröße hat sich die ESWL als günstigere Therapievariante erwiesen.

Die häufigsten Komplikationen der beiden Methoden sind Sepsis, Bildung einer Steinstraße, Strikturen, Verletzungen sowie Infektionen [35].

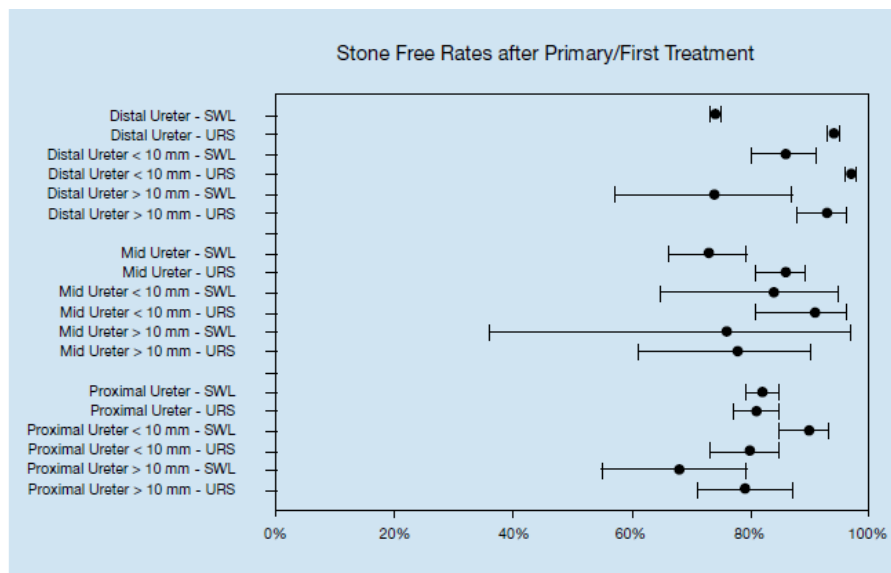


Abbildung 7 Steinfreiheitsrate der Ureter-Steine nach ESWL und URS im Vergleich

## 6. Material und Methode

### 6.1. Patienten und Steinproben

In die retrospektive Studie wurden anfangs unter Verwendung der Steinanalysedatenbank insgesamt 786 Patienten aufgenommen, bei welchen im Zeitraum zwischen Jänner 2008 und Dezember 2010 an der Universitätsklinik für Urologie Graz mit dem Infrarotspektrometer Spectrum 100 FTIR mindestens eine Steinprobe analysiert wurde.

Die Arbeit erfolgte in Kooperation mit der Universitätsklinik für Radiologie in Graz. Aufgrund nicht vorhandener radiologischer Daten wurden von den 786 Patienten nur jene in die Studie aufgenommen, bei denen ausschließlich am Institut für Radiologie Graz eine Spiral-CT Untersuchung durchgeführt worden war. Zudem wurden 18 Patienten von der Studie ausgeschlossen, deren Geschlecht oder Alter nicht bekannt war. Bei weiteren 3 Patienten war die chemische Zusammensetzung des Harnsteines aufgrund unzureichender Steinproben nicht eindeutig verifizierbar. Diese 3 Patienten wurden ebenfalls aus der Studie ausgenommen. Bei einer Steinprobe wurde das Steinvolumen nicht vollständig quantifiziert. Diese Steinprobe wurde in allen weiteren Berechnungen, in denen das Steinvolumen einbezogen wurde, nicht aufgenommen. Damit erfüllten insgesamt nur 254 Patienten mit 253 gültigen Steinproben die Voraussetzung für die Studie.

### 6.2. Methode

Die Harnsteine wurden zur Ermittlung der chemischen Zusammensetzungen einerseits einer radiologischen Untersuchung mittels Computertomographie (CT) und andererseits einer Infrarotspektrometrie (IR-Spektrometrie) unterzogen.

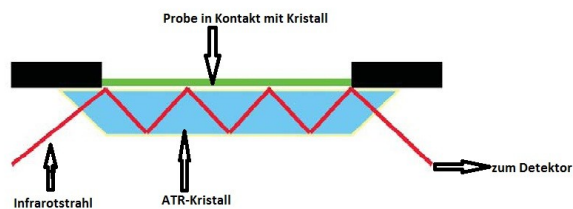
#### 6.2.1. Infrarotspektrometer

Unter Anwendung des neuen Infrarotspektrometers Spectrum 100 FTIR (PerkinElmer Inc., MA, USA) konnte nach dem Spontanabgang der Steine beziehungsweise nach deren operativer Entfernung die genaue chemische Zusammensetzung der Harnsteine bestimmt werden, die als Referenz-Werte für Vergleiche in der Studie herangezogen wurden.

Die Optik des Spectrum 100 FTIR-Spektrometer ermöglicht Messungen im Spektralbereich von 7800 bis 370  $\text{cm}^{-1}$  (220  $\text{cm}^{-1}$  mit CsI-Strahlteiler) mit einer Auflösung von bis zu 0,5  $\text{cm}^{-1}$  [54]. Das Spectrum 100 FTIR-Spektrometer ist standardmäßig entweder mit einem DTGS- (deuteriertes Triglycinsulfat) Detektor oder einem  $\text{LiTaO}_3$ - (Quecksilbercadmiumtellurid) oder PAS- (photoakustischer) Detektor ausgestattet [54]. Das

Gerät kann in den Modi Transmission (Ratio), Einstrahl und Interferogramm betrieben werden [54].

Des Weiteren wird zur Messung von festen Materialien (Harnsteinen) das Zubehör Universal Attenuated Total Reflectance Accessory (UATR) genutzt, welches in Abbildung 8 über einen Kristall die Infrarot-Strahlung wenige Mikrometer in die Steinprobe eindringen lässt [54].



**Abbildung 8 Funktionsweise des FTIR mit UATR Aufsatz**

Infrarotspektrometrie, oft auch nur IR-Spektrometrie genannt, ist ein physikalisches Analyseverfahren, das mit infrarotem Licht (Wellenlänge: 800 nm bis 1 mm) arbeitet [55]. Das Verfahren gehört zu den Methoden der Molekülspektroskopie, die auf der Anregung von Energiezuständen in Molekülen beruhen [55].

Nach Stuart et al werden in der modernen IF-Spektrometrie die Atome der zu messenden Substanz bei verschiedenen Wellenlängen innerhalb des infraroten Spektrums zur Schwingung angeregt [56]. Diese Schwingungsanregung nimmt also Energie aus der infraroten Strahlung bei einer bestimmten Wellenlänge auf. Wird die Wellenlänge nach dem Testobjekt gemessen, so ist diese nur mehr teilweise oder überhaupt nicht mehr vorhanden [56]. Es ist also möglich, anhand der Schwingungen und der Intensität dieser Schwingungen die Absorption der infraroten Strahlung zu messen und daraus einen Zusammenhang zum Testobjekt festzustellen [56].

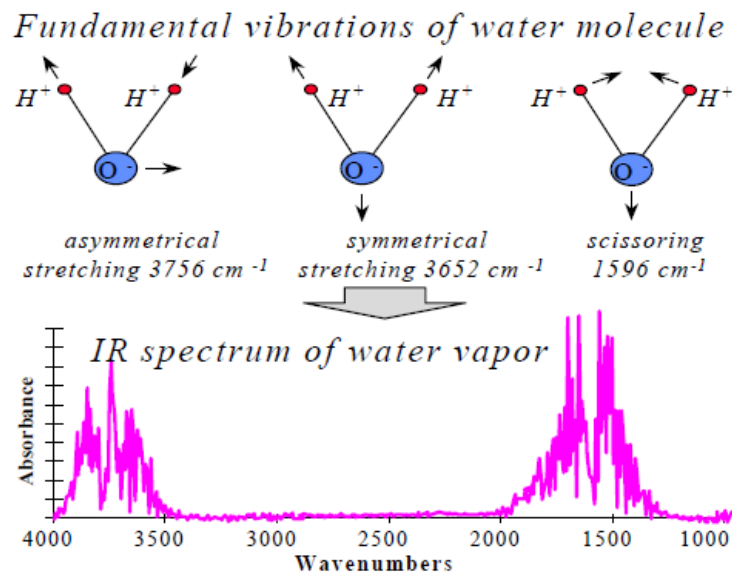


Abbildung 9      Spektrum von Wasserdampf nach Stuart et al [56]

In Abbildung 9 dargestelltes Spektrum von Wasserdampf zeigt, dass 3 Wellenbereiche im infraroten Spektrum absorbiert werden [56]. Diese 3 Bereiche werden durch 3 verschiedene Schwingungsarten hervorgerufen [56]. Es gibt eine Vielzahl an Schwingungsarten und auch die Anzahl ist je Atom unterschiedlich [56]. Die Spektren können also durchwegs viel komplexer aussehen [56].

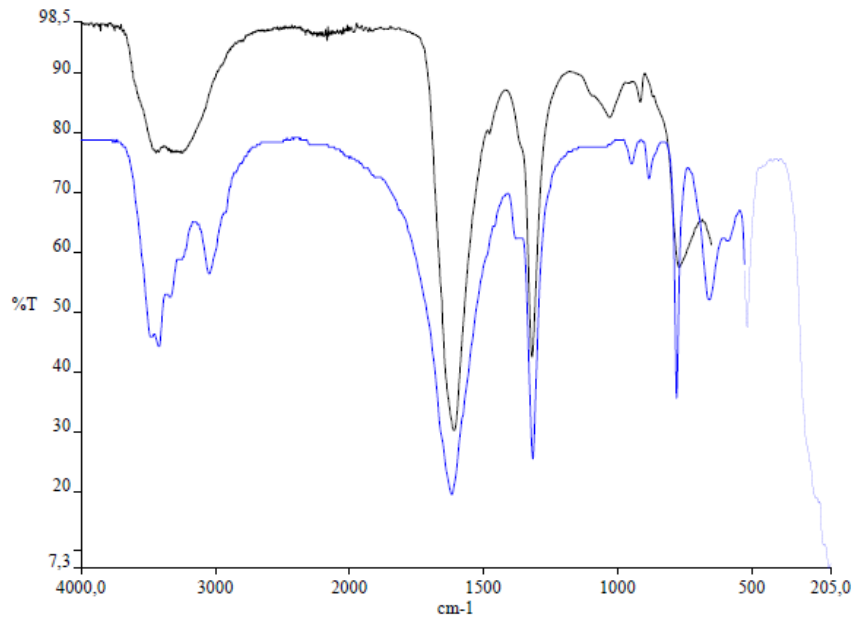
Für unsere Studie wurden vor jeder gestarteten chemischen Analyse der Kristall und der Platzhalter mit einer organischen Lösung sorgfältig gespült, um die eventuell noch vorhandenen Restproben aus der vorigen Messung sicher zu entfernen. Anschließend wurde ein Kontaminationstest durchgeführt und dessen Ergebnis am Bildschirm ausgewertet. Bei Bedarf wurde die Reinigung sowie der Kontaminationstest wiederholt, ehe mit der eigentlichen Messung begonnen wurde.

Konnte der Kontaminationstest erfolgreich abgeschlossen werden, erfolgte die Positionierung der zu messenden Steinprobe in den Platzhalter. Dabei musste auf eine ausreichende Kontaktfläche zwischen dem Kristall und der Steinprobe geachtet werden, um eine eventuelle Abschwächung der Strahlabsorption mit falschen Messwerten zu verhindern. Die chemische Analyse wurde nur dann korrekt ausgeführt, wenn für eine ausreichende Kontaktfläche zwischen Kristall und Steinprobe gesorgt wurde, also wenn keine Abschwächungsprofile mit falschen Messwerten am Detektor gesammelt wurden.

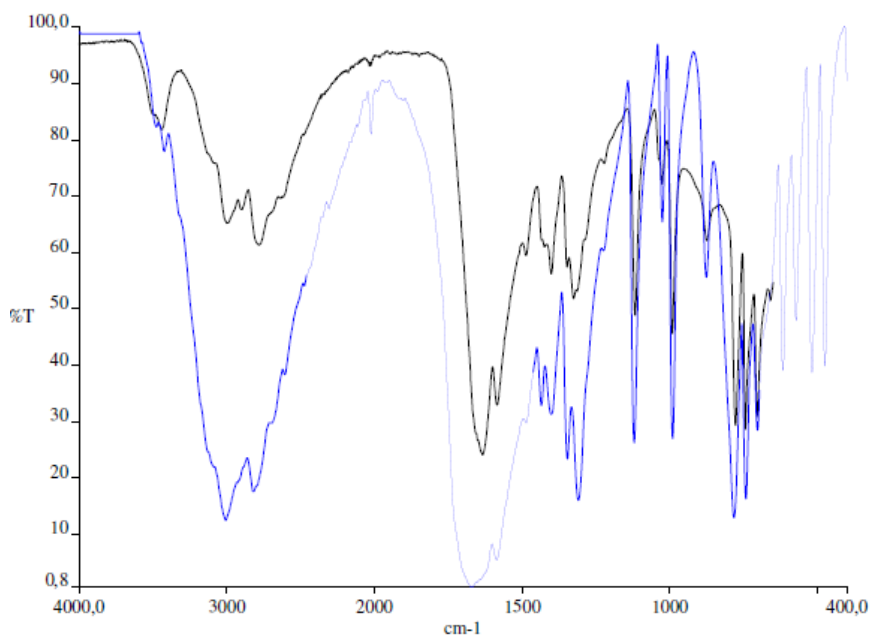
Zur Kontrolle der ausreichenden Kontaktfläche zwischen Kristall und Steinprobe wurde manuell ein Prüfverfahren gestartet und am Bildschirm automatisch dargestellt.

Wurden alle Tests positiv abgeschlossen und die Steinprobe war somit optimal positioniert, konnte der automatische Lesevorgang der chemischen Steinanalyse beginnen. Als Resultat

erhielt man ein Spektral-Diagramm, welches auf die chemische Zusammensetzung der Probe schließen ließ. Mittels einer vorhandenen Referenz-Datenbank wurden passende Spektralanalysen automatisch vorgeschlagen.



**Abbildung 10** Beispiel eines FTIR-Spektrum 100 % Whewellit



**Abbildung 11** Beispiel eines FTIR-Spektrum 75 % Harnsäure 25 % Whewellit

Zum Verdeutlichen der Analyse der einzelnen Steinproben wird in Abbildung 10 – 100 Prozent Whewellit – und in Abbildung 11 – 75 Prozent Harnsäure und 25 Prozent Whewellit – dargestellt. Die Ergebnisse der chemischen Analyse wurden dann in die Steinanalysen-Datenbank automatisch übernommen.

### 6.2.2. Computertomographie

Als Standard bei der Abklärung der Urolithiasis hat sich auf der Universitätsklinik für Radiologie in Graz die Urolithiasis-CT etabliert. In der Studie wurden alle Untersuchungen mit der Spiral-Computertomographie Marke Sensation 64 (Siemens AG, Erlangen, Germany) durchgeführt. Dabei wurde die Niederdosistechnik mit Röhrenspannung von 120 kV angewendet und je nach Körpervolumen wurden die benötigten mAs berechnet. Die Urolithiasis-CT wurde in Inspiration vom oberen Nierenpol bis unter die Symphyse mit einer Schichtkollimation von 64 x 0,6 mm gefahren [13]. Eine Spiral-CT hat den Vorteil, kleine Harnsteine, deren Durchmesser unter der Schichtdicke liegen, durch ihre lückenlose Schichtrekonstruktion zu sichern [57]. Während der Patiententisch langsam bewegt wird, erfolgt bei der Spiral-CT eine kontinuierliche Abtastung der Patienten, so dass eine spiralförmige Bahn um sie entsteht [57]. Dabei wird ein einziger Volumendatensatz akquiriert, der eine lückenlose Berechnung der dünnen Schichten und kleinen Schichtabständen ermöglicht [57].

Bei jeder Untersuchung wurde nicht nur die Lokalisation und Größe sondern auch die Dichte der einzelnen Harnsteine für die Studie bestimmt und in der Stein-Datenbank miterfasst. Die Messung der Dichte – angegeben in Hounsfield-Einheiten (HE) – kann Hinweise auf die Steinzusammensetzung geben. Harnsäure-Steine ergeben geringere Dichtewerte im Vergleich zu Phosphat und insbesondere zu Calcium-haltigen Steinen. Im Gegensatz zur konventionellen Röntgentechnik können so auch röntgennegative Konkremente wie Harnsäure-, Xanthin- oder Cystin-Steine nachgewiesen werden [13].

Für die Differenzialdiagnose der einzelnen Steinarten wurde die Densitometrie durchgeführt. Bei dieser Methode wird der Mittelwert aller Voxels und die Streubreite der ermittelten Dichtewerte als Standardabweichung angegeben [57]. Für die adäquate Dichtemessung wurde eine ROI in den Stein positioniert [57]. Dabei musste jedoch darauf geachtet werden, die ROI im Zentrum und ohne benachbarte Strukturen zu positionieren [57]. Würden die benachbarten Strukturen fälschlicherweise miterfasst, würde auch die Dichte der benachbarten Strukturen mitgemessen und das Ergebnis verfälscht werden, da diese Einzelwerte statistischen Schwankungen unterworfen sind [57]. Ohne korrekte ROI-Positionierung im Zentrum des Harnsteines, werden zu hohe oder zu niedrige Dichtewerte gemessen [57].

Alle unsere Steine wurden mit der – aus den Leitlinien der European Association of Urology über die Urolithiasis aus dem Jahre 2010 entnommenen – Formel für das Steinvolumen berechnet [7]. Dabei wurde für die Berechnung der Steingröße die in der Literatur meist verwendete Formel angewendet:

SA (Steinoberfläche) = l (Länge) \* w (Breite) \*  $\pi$

Die Formel wurde für eine exakte Berechnung des Steinvolumens um eine weitere geometrische Achse d (Tiefe) erweitert und im Rahmen der CT-Untersuchung miteingefasst. Die aus den Leitlinien der EAU über die Urolithiasis aus dem Jahre 2010 entnommene und in unserer Studie angewendete Formel für die Berechnung des Steinvolumens lautete somit:

$$SV = l * w * d * \pi * 0,167$$

Alle CT-Untersuchungen wurden systematisch im Hinblick auf die Größe, Lage und HE von einem einzigen Radiologen A. L. manuell nachbefundet.

Für alle statistischen Auswertungen und Berechnungen wurde das Programm SPSS software package version 13 (SPSS Inc., Chicago, USA-IL) angewendet.

### 6.3. Statistisches Verfahren/Vorgehen

Die Infrarot-Spektrometrie erlaubte eine exakte chemische Steinzusammensetzung unserer Steinproben zu bestimmen. Die prozentuelle Aufteilung der chemischen Zusammensetzung wird in Kapitel 7.2. noch genauer dargestellt. Entsprechend der klinischen Relevanz wurden nun vier Gruppen für die statistische Berechnung herangezogen:

- Kalzium (Whewellit / Whedellit)
- Harnsäure-Steine
- Struvite
- Cystin-Steine

Wie in Kapitel 7.2. noch näher erläutert wird, wurden des Weiteren die Patienten anhand des medianen Steinvolumens in zwei Gruppen stratifiziert. Gruppe 1 mit Steinvolumen kleiner als medianes Steinvolumen und Gruppe 2 mit Steinvolumen größer als medianes Steinvolumen.

Ziel der Arbeit war es nun, eine etwaige Korrelation der chemischen Zusammensetzung von Harnsteinen und vor allem der Harnsäure-Steine mit der in der Computertomographie bestimmten Steindichte und -größe zu analysieren und entsprechende Werte-Bereiche zu bestimmen. Um eine bessere Diskriminierung der Harnsäure-Steine zu erhalten, fassten wir Calcium-, Struvit- und Cystin-Steine zusammen und reduzierten nochmals alle vier einzelnen Steingruppen auf insgesamt zwei einzelne Gruppen. Die erste Gruppe umfasste alle Harnsäure-Steine, die zweite Gruppe alle nicht Harnsäure-haltigen Steine (Kalzium-, Cystin- und Struvit-Steine). Beide Gruppen wurden ebenfalls mit dem gemessenen Steinvolumen und der Hounsfield-Einheit als abhängige Variable berechnet.

Es wurde eine univariate Varianzanalyse und Tukey Post Hoc Tests durchgeführt. Alle Tests wurden 2-seitig durchgeführt. Eine Wahrscheinlichkeit  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant angenommen.

Ergänzend wurde eine logistische Regression für die gesamte Gruppe durchgeführt. Diese wurde dann stratifiziert nach dem medianen Steinvolumen gerechnet.

## 7. Resultate

### 7.1. Patienten-Statistik

Von 254 Personen waren 189 (74,4 Prozent) männlich und 65 (25,6 Prozent) weiblich. Der Altersdurchschnitt betrug 51,24 Jahre (Mittelwert) sowie 49,66 Jahre (Median). Das Alter lag im Bereich zwischen 20 und 87 Jahren. Tabelle 6 enthält zur Verdeutlichung alle Daten der Altersstatistik im Überblick:

|                 | Anzahl     | Mittelwert     | Standardabweichung | Median         | Minimum      | Maximum      |
|-----------------|------------|----------------|--------------------|----------------|--------------|--------------|
| <b>Männlich</b> | 189        | 51,5186        | 14,99890           | 49,6071        | 20,62        | 86,02        |
| <b>Weiblich</b> | 65         | 50,4176        | 16,06044           | 49,7659        | 22,18        | 87,34        |
| <b>GESAMT</b>   | <b>254</b> | <b>51,2368</b> | <b>15,25287</b>    | <b>49,6578</b> | <b>20,62</b> | <b>87,34</b> |

**Tabelle 6** Altersstatistik der Patienten

Hinsichtlich Harnstein-Erkrankung und Geschlecht zeigten unsere Ergebnisse einen Unterschied zwischen Frau und Mann mit dem Resultat, dass das männliche Geschlecht 2,9-mal häufiger vom Steinleiden betroffen war, als das weibliche Geschlecht.

### 7.2. Harnsteine-Statistik

Nach der bereits in Kapitel 6.2.2 angeführten Formel wurde das Volumen berechnet. Der kleinste Stein hatte eine Größe von  $0,52 \text{ mm}^3$ , das entspricht einer Steingröße von 0,99 mm Durchmesser. Der größte Stein hatte eine Größe von  $3620,05 \text{ mm}^3$ , dies entspricht einer Steingröße von 19,05 mm Durchmesser.

Die Infrarot-Spektrometrie erlaubte eine exakte chemische Steinzusammensetzung unserer Steinproben zu bestimmen. Diese ergaben in unserer Studie in Summe 31 Gruppen unterschiedlicher Zusammensetzungen. Davon waren 134 zu 100 Prozent Whewellit, 29 zu 50 Prozent Whewellit und 50 Prozent Harnsäure, 29 zu 80 Prozent Whewellit und 20 Prozent Cystin, 12 zu 95 Prozent Whewellit und 5 Prozent Whedellit. Bei den restlichen Steinen handelte es sich um Mischsteine mit Struvite, Carbonate, Brushite, Xanthine und Proteine-Anteilen. In der Tabelle 7 ist zur Veranschaulichung die modifizierte Gruppierung zusammengefasst, die anhand der neuen aufgezeichneten Infrarot-Spektrometrie-Daten ermittelt wurde.

| Gruppe | Anzahl | Whewellit | Wheddellit | Uric acid | Struvit | Cystine | Carbonate | Brushite | Xanthine | Proteine | K-APA |
|--------|--------|-----------|------------|-----------|---------|---------|-----------|----------|----------|----------|-------|
| 1      | 134    | 100       |            |           |         |         |           |          |          |          |       |
| 2      | 29     | 50        |            | 50        |         |         |           |          |          |          |       |
| 3      | 29     | 80        |            |           |         | 20      |           |          |          |          |       |
| 4      | 12     | 95        | 5          |           |         |         |           |          |          |          |       |
| 5      | 6      |           |            |           | 85      |         |           |          |          |          | 15    |
| 6      | 6      | 90        |            |           |         |         |           |          |          |          | 10    |
| 7      | 5      | 90        | 10         |           |         |         |           |          |          |          |       |
| 8      | 4      | 80        |            |           | 20      |         |           |          |          |          |       |
| 9      | 3      | 45        | 10         |           | 45      |         |           |          |          |          |       |
| 10     | 3      | 50        |            |           | 50      |         |           |          |          |          |       |
| 11     | 2      |           |            |           |         |         | 20        |          |          | 80       |       |
| 12     | 2      |           |            |           | 10      |         |           |          |          |          |       |
| 13     | 2      | 25        |            |           | 50      |         |           |          |          |          | 25    |
| 14     | 2      | 75        | 25         |           |         |         |           |          |          |          |       |
| 15     | 2      | 80        |            |           | 10      |         |           |          |          |          | 10    |
| 16     | 1      |           |            |           |         |         |           | 100      |          |          |       |
| 17     | 1      |           |            |           | 100     |         |           |          |          |          |       |
| 18     | 1      |           |            |           | 15      |         |           |          |          |          | 85    |
| 19     | 1      |           |            |           | 60      |         | 20        | 20       |          |          |       |
| 20     | 1      |           |            |           | 90      |         |           |          |          |          | 10    |
| 21     | 1      |           |            |           | 99      |         |           |          |          |          |       |
| 22     | 1      |           | 65         |           |         |         |           |          |          |          | 35    |
| 23     | 1      | 10        |            |           | 40      |         | 50        |          |          |          |       |
| 24     | 1      | 10        |            |           | 60      |         | 30        |          |          |          |       |
| 25     | 1      | 10        |            |           | 70      |         | 20        |          |          |          |       |
| 26     | 1      | 20        |            |           |         |         |           | 80       |          |          |       |
| 27     | 1      | 40        |            |           | 40      |         |           |          |          |          | 20    |
| 28     | 1      | 50        |            |           |         |         |           | 50       |          |          |       |
| 29     | 1      | 50        | 30         |           |         |         |           |          |          |          | 20    |
| 30     | 1      | 50        | 50         |           |         |         |           |          |          |          |       |
| 31     | 1      | 60        | 40         |           |         |         |           |          |          |          |       |

**Tabelle 7 Anzahl und Aufteilung aller chemischen Zusammensetzungen**

Zur Gruppierung der in Tabelle 7 dargestellten chemischen Steinzusammensetzung wurden die vier häufigsten Steingruppen herangezogen. Die Post Hoc Tests zeigten, dass die Streuung der Werte für eine genaue Identifizierung der einzelnen Stein-Arten groß war und somit keine saubere Erkennung der chemischen Zusammensetzung erlaubte. Zur Verdeutlichung wurden die Werte-Bereiche aller vier Steingruppen in der Tabelle 8 zusammengefasst. Die mittleren HE-Werte von Calcium, Struvit und Cystin waren sehr ähnlich, wohingegen die mittleren HE-Werte für Harnsäure-Steine deutlich niedriger lagen.

| <b>Volumen-Gruppe</b> | <b>Anzahl</b> | <b>Mittelwert</b> | <b>Standard-Abweichung</b> | <b>Median</b> | <b>Minimum</b> | <b>Maximum</b> |
|-----------------------|---------------|-------------------|----------------------------|---------------|----------------|----------------|
| Ca-Oxalat             | 165           | 624,45            | 309,280                    | 588,00        | 64             | 1552           |
| Harnsäure             | 29            | 385,83            | 167,366                    | 414,00        | 112            | 768            |
| Struvit               | 30            | 678,10            | 334,219                    | 588,50        | 221            | 1443           |
| Cystin                | 29            | 713,20            | 317,292                    | 641,00        | 150            | 1358           |
| Gesamt                | 253           | 613,63            | 311,590                    | 573,00        | 64             | 1552           |

**Tabelle 8** Auswertung aller 4 Steingruppen

Aus Tabelle 9 und Abbildung 12 ist zu entnehmen, dass nur signifikante Unterschiede zwischen den Harnsäure-haltigen und Nicht-Harnsäure-haltigen Steinen bestanden. Alle Nicht-Harnsäure-haltigen Steine – Calcium-Oxalat, Struvit und Cystin – wiesen untereinander keine signifikanten Unterschiede auf.

| <b>Gruppe (I)</b> | <b>Gruppe (J)</b> | <b>Signifikanz</b> |
|-------------------|-------------------|--------------------|
| Calcium-Oxalat    | Harnsäure         | <b>0,000</b>       |
|                   | Struvit           | 0,664              |
|                   | Cystin            | 0,247              |
| Harnsäure         | Ca-Oxalat         | <b>0,000</b>       |
|                   | Struvit           | <b>0,000</b>       |
|                   | Cystin            | <b>0,000</b>       |
| Struvit           | Ca-Oxalat         | 0,664              |
|                   | Harnsäure         | <b>0,000</b>       |
|                   | Cystin            | 0,941              |
| Cystin            | Ca-Oxalat         | 0,247              |
|                   | Harnsäure         | <b>0,000</b>       |
|                   | Struvit           | 0,941              |

**Tabelle 9** Post Hoc Test: Signifikanz der einzelnen Steingruppen

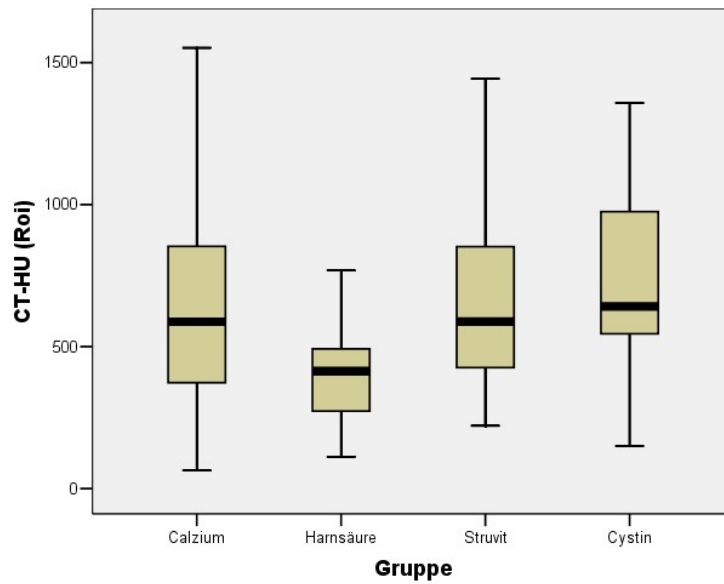


Abbildung 12 Boxplot aller 4 Steingruppen zu HE

Aufgrund der in der Abbildung 12 und Tabelle 9 bereits dargestellten deutlichen Überlappung der HE-Werte-Bereiche der einzelnen Stein-Arten wurde eine Gruppierung in Harnsäure-haltige und Nicht-Harnsäure-haltige Steingruppen vorgenommen.

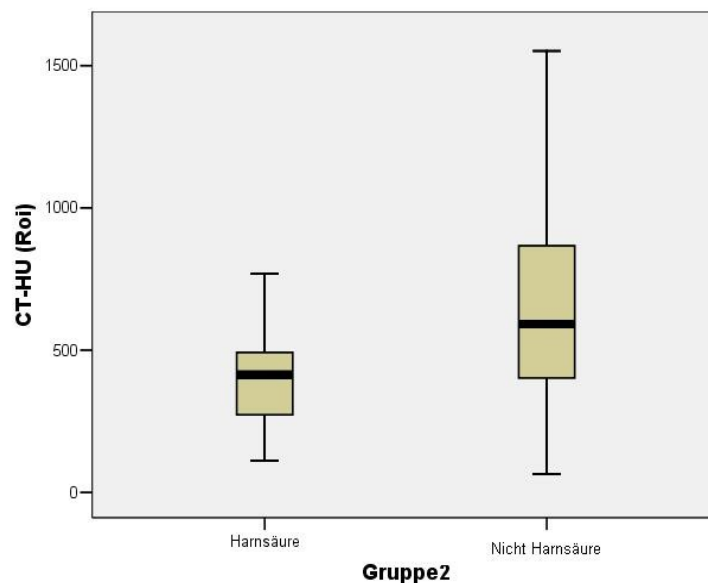


Abbildung 13 Gruppierung HS- und NHS-Steine zu HE und Gesamtvolumen

Wie in Abbildung 13 zu erkennen ist, war eine einfache Unterscheidung zwischen Harnsäure-haltigen und Nicht-Harnsäure-haltigen Steinen für den klinischen Alltag zu unspezifisch. Trotz signifikantem Unterschied ( $p < 0,001$ ) konnten wir hier eine deutliche Überlappung von über 50 Prozent aller Werte in der Gesamtvolumen-Gruppe finden.

Um eine bessere Diskriminierung der Harnsäure-Steine zu erhalten, wurde das Volumen als unabhängige Variable in die Berechnung einbezogen. Wie in Kapitel 6.3. bereits erwähnt, wurde daher die Stein-Kohorte anhand des medianen Steinvolumens in zwei Gruppen stratifiziert:

- Gruppe 1 mit 126 Steinen, die größer als  $37,77 \text{ mm}^3$  waren und
- Gruppe 2 mit 127 Steinen, die kleiner als  $37,77 \text{ mm}^3$  waren.

Das Stein-Volumen Cut off von  $37,77 \text{ mm}^3$  entspricht einer Steingröße von 4,2 mm.

Unsere statistische Auswertung zeigte zumindest recht deutlich, dass das Volumen zu den HE-Einheiten korrelierte.

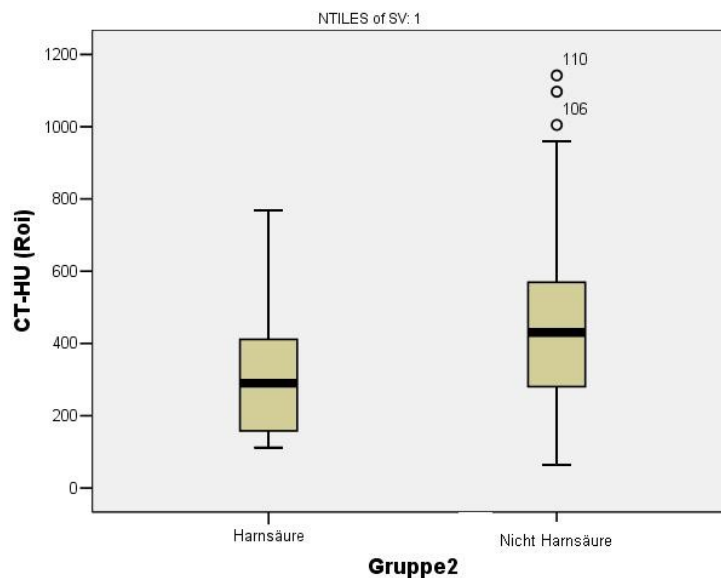


Abbildung 14 Steingröße < 4,2 mm zu HE und Steingruppe

In Abbildung 14 – Boxplot mit Steingröße kleiner 4,2 mm – war keine Korrelation trotz signifikantem Unterschied ( $p < 0,015$ ) zwischen den Harnsäure-haltigen und Nicht-Harnsäure-haltigen Steinen kleiner als 4,2 mm und den ermittelten HE gegeben.

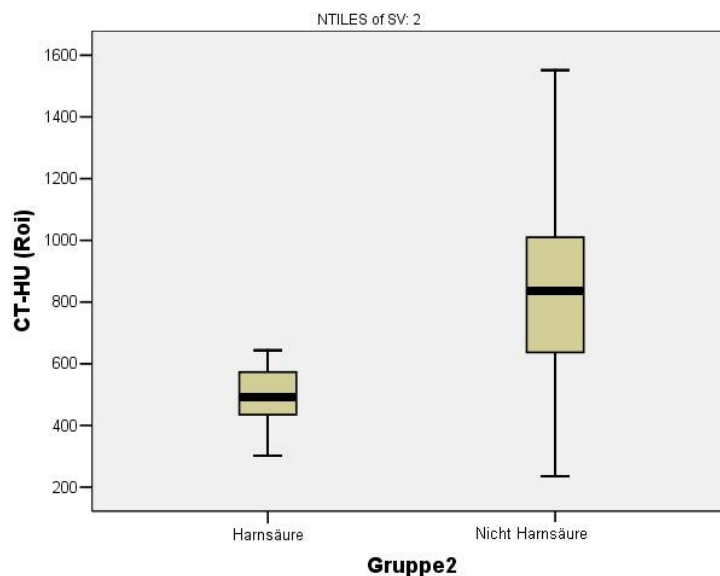


Abbildung 15 Steingröße > 4,2 mm zu HE und Steingruppe

Im Vergleich dazu ist in Abbildung 15 in der Volumengruppe 2 mit Steingröße größer gleich 4,2 mm eine Korrelation mit signifikantem Unterschied ( $p < 0,001$ ) zwischen den Harnsäurehaltigen und Nicht-Harnsäurehaltigen Steinen größer gleich 4,2 mm und den ermittelten HE gegeben. Die Unsicherheit der Werte wurde also bei Steingröße kleiner 4,2 mm größer.

Zur übersichtlichen Darstellung werden die Ergebnisse der statistischen Berechnung im Hinblick auf die Verwendung der Harnsäurehaltigen und Nicht-Harnsäurehaltigen Steingruppierung und unter Einbeziehung des Volumens als unabhängige Variable in der Tabelle 10 nochmals präsentiert.

| Gruppe          | Volumen-Gruppe | Anzahl | Mittelwert | Standardabweichung | Median | Min | Max  | 95%                              | 95%                             |
|-----------------|----------------|--------|------------|--------------------|--------|-----|------|----------------------------------|---------------------------------|
|                 |                |        |            |                    |        |     |      | Konfidenzintervall Untere Grenze | Konfidenzintervall Obere Grenze |
| Harnsäure       | 1              | 16     | 302,75     | 168,370            | 289,50 | 112 | 768  | 213,03                           | 392,47                          |
|                 | 2              | 13     | 488,08     | 96,933             | 492,00 | 302 | 644  | 429,50                           | 546,65                          |
|                 | Gesamt         | 29     | 385,83     | 167,366            | 414,00 | 112 | 768  |                                  |                                 |
| Nicht Harnsäure | 1              | 111    | 444,14     | 218,689            | 430,00 | 64  | 1142 | 403,01                           | 485,28                          |
|                 | 2              | 113    | 838,58     | 267,419            | 836,00 | 235 | 1552 | 788,74                           | 888,43                          |
|                 | Gesamt         | 224    | 643,12     | 313,966            | 591,00 | 64  | 1552 |                                  |                                 |
| Gesamt          | 1              | 127    | 426,33     | 217,590            | 402,00 | 64  | 1142 | 388,12                           | 464,54                          |
|                 | 2              | 126    | 802,42     | 276,471            | 792,00 | 235 | 1552 | 753,67                           | 851,17                          |
|                 | Gesamt         | 253    | 613,63     | 311,590            | 573,00 | 64  | 1552 |                                  |                                 |

Tabelle 10 Gruppierung HS und NHS-Steine unter Einbezug des Volumens

In der abschließend durchgeführten logistischen Regression hat sich leider gezeigt, dass eine Vorhersage nicht zufriedenstellend möglich ist. Wie aus den Ergebnissen der logistischen

Regression in Tabelle 11 ersichtlich ist, hat die Steingröße im Endeffekt nur einen geringen Einfluss auf die Identifizierung der Harnsäure-haltigen Steine als solche. In der Steingruppe kleiner 4,2 mm wurde kein einziger Harnsäure-haltiger Stein richtig zugeordnet. Das entspricht einer Vorhersagewahrscheinlichkeit von null Prozent. In der Steingruppe größer 4,2 mm wurde nur ein einziger Harnsäure-haltiger Stein richtig und zwölf Steine falsch zugeordnet. Das entspricht einer Vorhersagewahrscheinlichkeit von 7,7 Prozent. Hingegen wurden die Nicht-Harnsäure-haltigen Steine zu 96,5 Prozent richtig vorhergesagt.

| NTILES of SV |        | Observed           |                        | Predicted |                        |                    |
|--------------|--------|--------------------|------------------------|-----------|------------------------|--------------------|
|              |        |                    |                        | Gruppe2   |                        | Percentage Correct |
|              |        |                    |                        | Harnsäure | Calzium/Struvit/Cystin |                    |
| < 4,2 mm     | Step 1 | Gruppe2            | Harnsäure              | 0         | 16                     | ,0                 |
|              |        |                    | Calzium/Struvit/Cystin | 0         | 111                    | 100,0              |
|              |        | Overall Percentage |                        |           |                        |                    |
| > 4,2 mm     | Step 1 | Gruppe2            | Harnsäure              | 1         | 12                     | 7,7                |
|              |        |                    | Calzium/Struvit/Cystin | 4         | 109                    | 96,5               |
|              |        | Overall Percentage |                        |           |                        |                    |

Tabelle 11 Ergebnisse der Regressionsanalyse

## 8. Diskussion

In mehreren in vitro und wenigen in vivo Studien wurde bereits publiziert, dass eine Erkennung der chemischen Zusammensetzung der Steine anhand der Hounsfield-Einheiten möglich ist [59-65]. Die Durchschnittswerte für die Hounsfield-Einheiten der verschiedenen Steinzusammensetzung unterscheiden sich zwar in einigen Studien signifikant, jedoch überlappen sich die Werte-Bereiche deutlich [5]. Ein Großteil der Studien wurde in vitro durchgeführt und in einer großen Anzahl der Studien wurden nur pure Steine analysiert und statistisch ausgewertet, obwohl im klinischen Alltag hauptsächlich Mischsteine diagnostiziert werden. Wenige Studien basierten auf der Verwendung von Dual-Energy-Bildgebung. Mit dieser Technik gelingt es im Zusammenhang mit dem material-abhängigen Compton- und dem photoelektrischem Effekt, dass unterschiedliche Materialien eine unterschiedliche Absorption durchdringender Röntgenstrahlung aufweisen [58].

Die meisten Studien versuchten die chemische Zusammensetzung anhand der Hounsfield-Einheiten zu bestimmen, um daraus Resultate für die anschließende ESWL-Therapie herleiten zu können.

Nakada et al hatte in seiner in vivo Studie an 129 Patienten eine signifikante Unterscheidung ( $p < 0,0175$  beziehungsweise  $p < 0,002$  bei Steinen größer 4 mm) zwischen Calcium-Oxalat- und Harnsäure-Steinen nachgewiesen [59].

Wie in unserer Studie hatte Nakada et al dazu ein Verhältnis der Hounsfield-Einheit und der Steingröße genutzt, um eine bessere Vorhersage über die chemische Zusammensetzung der in seiner Studie untersuchten Steinarten ermitteln zu können, als wenn nur die Hounsfield-Einheiten für die Identifizierung der einzelnen Steingruppen herangezogen werden würden. Zum Verdeutlichen werden seine Resultate in Tabelle 12 präsentiert. Eine klare Unterscheidung zwischen einem Calcium-Oxalat-Stein und einem Harnsäure-Stein war ab einem cut off von 80 (attenuation/size ratio) in seiner Studie verifizierbar.

|                        | Ca-Oxalate Monohydrate |      | Ca-Oxalate Dihydrate |      |
|------------------------|------------------------|------|----------------------|------|
|                        | P Value                | AUC  | P Value              | AUC  |
| Attenuation only       | 0,0112                 | 0,71 | 0,5195               | 0,52 |
| Size only              | 0,2793                 | 0,58 | 0,0590               | 0,75 |
| Attenuation/size ratio | 0,0001                 | 0,93 | 0,0290               | 0,97 |

**Tabelle 12** Vergleich der Harnsäure-Steine zu den Calciumsteinen über die HE-Dichte (AUC = area under the receiver operating characteristic curve) nach Nakada et al [59]

Nakadas et al Studie zeigte ebenso wie unsere Studie eine bessere Erkennung der Steinart, bei Steinen deren Steingröße über 4 mm lag [59]. Erst eine Reduktion der Kollimation von 5 mm auf 3 mm brachte bei ihm eine Verbesserung der Densitometrie in HE und somit eine verbesserte Korrelation der Hounsfield-Einheit zu den unter 4 mm liegenden Steingrößen.

Diese Aussage können wir mit unserer Studie, die mit einer Kollimation 64 x 0,6 mm durchgeführt wurde, nicht bestätigen. Die Unsicherheit der Werte wurde mit der Steingröße unter 4 mm größer und umgekehrt.

Eine weitere in vivo durchgeführte Studie von Motley et al kombinierte ebenfalls die Hounsfield-Einheit mit der Steingröße, in dem er die Hounsfield-Einheiten durch den größten diagonalen Durchmesser dividierte und das Verhältnis als HE-Dichte (HE/mm) in die Studie einbezog [60]. Motley et al bildete in seiner Studie mehrere Gruppen (Calcium, Harnsäure, Struvite und Cystine). Bei der Gruppenbildung wurden Steine mit einem Struvit-Anteil als pure Struvit-Steine in die statistische Berechnung aufgenommen, dabei wurde der prozentuelle Anteil an Struvit nicht berücksichtigt. Seine Auswertung dazu lieferte allerdings keine klare Unterscheidung zwischen Harnsäure-, Struvit- und Cystin-Steinen. Die Ergebnisse der in seiner Studie gemessenen Steindichte der 100 untersuchten Steine werden in der folgenden Tabelle 13 zusammengefasst:

| Steinart  | Anzahl | HE / mm | Std-Abweichung |
|-----------|--------|---------|----------------|
| Calcium   | 87     | 105     | +/- 43         |
| Harnsäure | 7      | 50      | +/- 24         |
| Struvit   | 4      | 53      | +/- 28         |
| Cystin    | 2      | 45      | +/- 4          |

**Tabelle 13** HE-Dichte und Steinzusammensetzung nach Motley et al [60]

Im Gegensatz zu unserer Studie war in der Auswertung von Motley et al kein erkennbarer Unterschied der Harnsäure-Steine zu den Struvit- und Cystin-Steinen nachvollziehbar. Diese Resultate können einerseits durch die niedrige Anzahl an auswertbaren Steinproben und andererseits auch durch die Einteilung der Mischsteine als reine Steine begründet werden.

Deveci et al untersuchte in einer in vitro Studie insgesamt 107 Steine [61]. Dabei wurde bei allen Steinen die Untersuchung mit einer 1 mm Kollimation und mehreren ROIs durchgeführt. Bei den 86 puren Steinen wurden insgesamt 3 ROIs gemessen und der Durchschnitt der Werte als absoluter HE-Wert zu dem jeweiligen Stein erfasst. Bei den 21 Mischsteinen wurden die drei ROIs in den jeweils ausgesuchten und zugeordneten homogenen Bereichen gemessen und der Durchschnittswert als absoluter HE-Wert pro Stein erfasst. Die CT-Untersuchung erfolgte mit 80 kV und 120 kV auf zwei unterschiedlichen Energie-Levels. Aus beiden Messwerten wurde ein Dual-Energy CT-Wert ermittelt, indem der absolute HE-Wert bei 120 kV vom absoluten HE-Wert bei 80 kV subtrahiert wurde.

In Tabelle 14 zusammengefasst, resultierte daraus eine klare Abgrenzung der puren einzelnen Steinarten zueinander, sowie eine eindeutige Erkennung der Werte-Bereiche aller Mischsteine. Aufgrund des doppelten Messverfahrens und des umfangreichen Berechnungsvorgangs ist diese Methode ziemlich aufwendig.

| <b>Steinart</b> | <b>Pure Steine</b> | <b>Min.-max.<br/>HE</b> | <b>Mischsteine</b> | <b>Min.-max.<br/>HE</b> |
|-----------------|--------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|
| Harnsäure       | 16                 | 112-436                 | 4                  | 110-427                 |
| Struvite        | 9                  | 510-681                 | 11                 | 547-888                 |
| Cystine         | 5                  | 994-1180                |                    |                         |
| Ca-Phosphate    | 5                  | 1252-1640               | 16                 | 1027-2068               |
| COD             | 1                  | 1813                    |                    |                         |
| COM             | 50                 | 1743-2857               | 18                 | 1730-2667               |

**Tabelle 14** Auswertung HE-Wert pure Steine und Mischsteine nach Deveci et al [61]

Deveci et al konnte 2003 mit der Anwendung der Dual-Energy-CT keine Verbesserung der Resultate mit den in seiner Studie ermittelten Werten bestätigen. Dieser Aussage wurde in aktuellen Studien widersprochen. Bei Stolzmann et al wurden insgesamt 30 pure und 10 gemischte Steine in vitro bei jeweils 80 kV und 140 kV gescannt [62]. Er erstellte eine Klassifizierung der Steine nach ihrer Größe in größer und kleiner als 5 mm, sowie der Steinart in Harnsäure und nicht Harnsäure-haltige Steine. Es resultierte ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) zwischen 80 kV und 140 kV vor allem bei nicht Harnsäure-haltigen Steinen. 2011 hatte Markart et al in seine in vitro Studie nur reine und Mischsteine mit mindestens einer Komponente von 80 Prozent eingeschlossen [63]. Auch in seiner Studie wurde die Unterscheidung der verschiedenen Steinzusammensetzungen bei 80 kV und 140 kV verifiziert. Jedoch mit dem Vermerk, dass weitere prospektive Studien nötig sind, um ein möglichst genaues Analysetool zur Bestimmung von Harnsteinen in vivo zu entwickeln.

Bei Deveci et al brachte die Nutzung der 1 mm Kollimation eine genaue Quantifizierung der Hounsfield-Einheit und damit verbunden auch eine bessere Unterscheidung der Steinart [61]. Auch El-Nahas et al beschrieb in einigen Studien, dass die Verwendung von „low-resolution beam collimation“ (5 mm) als Ursache der unnatürlich niedrigen HE-Werte bei kleinen Steinen zu sehen ist [64]. So wurde auch bei Sheir et al in einer in vitro durchgeführten Studie eine 1,25 mm Kollimation angewendet, um die Hounsfield-Einheit der einzelnen Steine genau quantifizieren zu können [65].

Sheir et al versuchte in seiner Studie die HE noch detaillierter zu bestimmen, indem er pro Stein drei unterschiedliche Ebenen definierte und pro Ebene jeweils drei ROIs festlegte und dann deren HE-Wert ermittelte [65]. Die erste Ebene wurde auf dem oberen Pol des Steines, eine weitere Ebene wurde in der Mitte auf seiner größten Breite und die letzte Ebene wurde im unteren Pol des Steines definiert. Daraus erstellte er drei Werte für die Studie. Der erste Wert war der Mittelwert aus allen 9 HE-Werten, der zweite Wert war der Mittelwert aus den zentralen 3 ROIs und der dritte Wert war der HE-Wert aus dem Zentrum des Steines (mittlere ROI aus der mittleren Ebene). Auch seine Auswertungen zeigten eine signifikante Unterscheidung der Harnsäure-Steine zu den anderen Steinarten. Überschneidungen erhielt er lediglich bei den reinen Calcium- und reinen Struvit-Steinen sowie bei den Harnsäure-Steinen und den Misch-Steinen aus Harnsäure und einem Calciumanteil unter 40 Prozent. Diese Auswertung wurde mit den absoluten HE-Werten durchgeführt. Bei Verwendung des HE/Volumen-Verhältnisses konnten Struvit-Steine von allen anderen unterschieden werden. Die nachfolgenden Tabellen 15 und 16 zeigen die Signifikanz-Werte der Studie von Sheir et al.

|             |                             | Tissue window |       |          |              |                 |                |                              |
|-------------|-----------------------------|---------------|-------|----------|--------------|-----------------|----------------|------------------------------|
|             |                             | UA            | COM   | Struvite | COM +Apatite | COM 40-90% + UA | UA + COM < 40% | Mixed struvite +COM +Apatite |
| Bone window | UA                          |               | 0,01  | 0,000    | 0,003        | 0,8             | 0,000          | 0,000                        |
|             | COM                         | 0,001         |       | 0,7      | 0,09         | 0,4             | 0,000          | 0,001                        |
|             | Struvite                    | 0,02          | 0,7   |          | 0,06         | 0,7             | 0,003          | 0,02                         |
|             | COM+Apatite                 | 0,000         | 0,4   | 0,3      |              | 0,01            | 0,000          | 0,000                        |
|             | COM 40-90% + UA             | 0,04          | 0,3   | 0,5      | 0,09         |                 | 0,002          | 0,04                         |
|             | UA + COM < 40%              | 0,7           | 0,000 | 0,002    | 0,000        | 0,01            |                | 0,7                          |
|             | Mix.struvite +COM + Apatite | 0,002         | 0,7   | 0,4      | 0,7          | 0,2             | 0,001          | 0,002                        |

Tabelle 15 Steinerkennung mit absoluten HE-Werten aus dem zentralen ROI. Enthalten sind die P-Werte des unabhängigen t-Tests. P < 0,05 zeigen einen signifikanten Unterschied nach Sheir et al [65]

|             |                              | Tissue window |      |          |              |                 |               |                                |
|-------------|------------------------------|---------------|------|----------|--------------|-----------------|---------------|--------------------------------|
|             |                              | UA            | COM  | Struvite | COM +Apatite | COM 40-90% + UA | UA +COM < 40% | Mixed struvite + COM + Apatite |
| Bone window | UA                           |               | 0,5  | 0,04     | 0,09         | 0,07            | 0,9           | 0,7                            |
|             | COM                          | 0,3           |      | 0,03     | 0,4          | 0,4             | 0,6           | 0,8                            |
|             | Struvite                     | 0,04          | 0,03 |          | 0,04         | 0,007           | 0,01          | 0,1                            |
|             | COM +Apatite                 | 0,09          | 0,6  | 0,03     |              | 0,9             | 0,2           | 0,4                            |
|             | COM 40-90% + UA              | 0,08          | 0,6  | 0,01     | 0,9          |                 | 0,2           | 0,4                            |
|             | UA + COM < 40%               | 0,6           | 0,8  | 0,04     | 0,5          | 0,5             |               | 0,9                            |
|             | Mix.struvite + COM + Apatite | 0,4           | 0,9  | 0,09     | 0,7          | 0,7             | 0,8           |                                |

Tabelle 16 Steinerkennung mit dem HE/Volumen Verhältnis. Enthalten sind die P-Werte des unabhängigen t-Tests. P < 0,05 zeigen einen signifikanten Unterschied nach Sheir et al [65]

Weiters verglich Sheir et al seine HE-Werte (Mittelwert der mittleren ROI aller 3 Ebenen) mit jenen aus anderen Studien. Seine Resultate lieferten eine klare Identifizierung der Harnsäure-Steine von anderen Steinarten. Die folgende Tabelle 17 erweitert die von Sheir et al erstellte Vergleichstabelle mit den Ergebnissen unserer Studie in einem Überblick:

|                 |          | <b>Kollimation</b> | <b>Medium</b> |         | <b>Harnsäure<br/>in HE</b> | <b>Struvit<br/>in HE</b> | <b>Calcium<br/>in HE</b> |
|-----------------|----------|--------------------|---------------|---------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Mitcheson et al | In vitro | 2                  | Wasser        |         | 540±107                    | 651±108                  | >1023                    |
| Newhouse et al  | In vitro | 2                  | Wasser        |         | 426±51                     | 725±118                  | 948±67                   |
| Hillman et al   | In vitro | 5                  | Wasser        |         | 448±108                    | 943±259                  | 1273±193                 |
| Mostafavi et al | In vitro | 1                  | Luft          |         | 409±18                     | 666±87                   | 1620±32                  |
| Nakada et al    | In vivo  | 3-5                | Patient       |         | 344±152                    | NA                       | 652±490                  |
| Motley et al    | In vivo  | 5                  | Patient       |         | 270±134                    | 401±198                  | 440±262                  |
| Sheir et al     | In vitro | 1,25               | Wasser        | Tissue  | 548±348                    | 804±364                  | 809±288                  |
|                 |          |                    |               | Bone    | 695±376                    | 1008±381                 | 1130±413                 |
| Aktuelle Studie | In vivo  | 64x 0,6            | Patient       | < 4,2mm | 303±168                    |                          | 444±219                  |
|                 |          |                    |               | > 4,2mm | 488±97                     |                          | 839±267                  |
|                 |          |                    |               | Gesamt  | 386±167                    |                          | 643±314                  |

**Tabelle 17** Vergleich der HE-Werte verschiedener Studien mit aktueller Studie (Basis aus Sheir et al [65])

In unserer Studie wurden insgesamt 254 Steinproben in vivo mit 120 kV eingescannt und analysiert. Dabei wurde, dem auf der Universitätsklinik für Radiologie klinischen Alltag entsprechend, mit 64 x 0,6 mm dicken Kollimation-Schichten gearbeitet und nur mit einmaliger Messung die Dichte pro Konkrement in Hounsfield-Einheiten bestimmt.

Im Vergleich zu den zwei anderen in vivo durchgeführten Studien von Nakada et al und Motley et al lagen unsere Werte-Bereiche für Harnsäure-Steine annähernd gleich zu Nakada und geringfügig unter den Werten von Motley et al [59; 60]. Wie aus der oben angeführten Tabelle 17 zu entnehmen ist, waren unsere Werte-Bereiche für Harnsäure-Steine < 4,2 mm 303±168 und für Harnsäure-Steine > 4,2 mm 488±97. Bei den in vitro erstellten Studien waren die ermittelten Werte-Bereiche verglichen mit denen aus unserer Studie im oberen Wertebereich zu finden. Gemessen an den aussagekräftigeren Werten > 4,2 mm lagen unsere Werte näher an den in vitro durchgeführten Studien als an den in vivo durchgeführten Studien. Bei den restlichen Steinen war eine Beurteilung der ermittelten HE-Werte im Vergleich zu kompliziert – da wir alle Steine in eine große Gruppe zusammengefasst haben – und wurde in dieser Arbeit auch nicht näher untersucht.

Alle hier angeführten Studien zeigten einen erkennbaren und teilweise signifikanten Unterschied der Harnsäure-Steine zu den restlichen Steinarten. Bei den in vivo durchgeführten Studien konnten durchgehend niedrigere HE-Werte beobachtet werden. Diese Aussage konnte mit unserer Arbeit nicht bestätigt werden. Eine Begründung dieser Feststellung könnte in der Anwendung einer anderen Schicht-Kollimation erklärt werden.

Sowohl Nakada et al als auch Motley et al haben ihre Messungen mit einer höheren Kollimation generiert [59; 60].

In der Vielzahl der Studien ist man zu der Erkenntnis gekommen, dass die Dicke der Schicht-Kollimation minimiert werden muss, um Steine mit geringerer Größe genauer in ihrer chemischen Zusammensetzung quantifizieren zu können. Es wird dadurch eine verbesserte Korrelation der HE-Werte zu den IF-Werten erreicht. Denn sobald die Dicke der Schicht-Kollimation gleich oder größer der Steingröße ist, werden die ermittelten HE-Werte instabil und können nicht mehr zur eindeutigen Identifizierung der Steinart herangezogen werden, da die ungenauen Messungen die statistischen Ergebnisse verfälschen [57].

Epidemiologischen Daten aus aktuellen Studien zufolge erleiden mehr als 50 Prozent aller Harnsteinpatienten ein Rezidiv und 10 bis 20 Prozent aller Patienten sogar drei oder mehrere Steinrezidive [4; 3]. Diese Arbeit dient vor allem der Erkennung der Harnsäure-Steine. Es besteht begründete Annahme, dass die Harnsäure-Steine in industrialisierten Ländern aufgrund der steigenden Zufuhr an tierischem Eiweiß und damit an Purin mit der Nahrung zunehmend häufiger werden [6]. Harnsäure-Steine sind die einzige Steinart, bei der eine Genesung bzw. Rezidivprophylaxe neben der purinarmen Kost durch eine orale Chemolitholyse erfolgen kann. Daher ist eine zuverlässige und schnelle Erstdiagnose der Harnsäure-Steine von großem klinischem Interesse.

Bei den bis heute üblichen diagnostischen und therapeutischen Verfahren sind einerseits die Risiken der Behandlung und andererseits die mit Beschwerden und Zeitaufwand eingeschränkte Lebensqualität für alle Patienten belastend [1]. Durch die Anzahl und den Umfang der angewendeten diagnostischen Verfahren entstehen zusätzlich höhere Kosten für das Gesundheitswesen [1].

Anhand der auf der Universitätsklinik für Radiologie im üblichen Standard-Verfahren ermittelten Hounsfield-Einheiten und unter Verwendung des neuen Infrarotspektrometers der Universitätsklinik für Urologie ist es uns in dieser Arbeit leider nicht gelungen, in einer retrospektiven Datenanalyse die entsprechenden Werte-Bereiche für Harnsäure-Steine  $\geq 4,2$  mm zu quantifizieren, und somit alle zukünftig diagnostizierten Harnsäure-Steine auch als solche besser identifizieren zu können. Die abschließend durchgeführte Regressionsanalyse zeigte trotz einem signifikanten Zusammenhang der Mittelwerte, dass die Erkennung der Harnsäure-Steine aufgrund der HE-Werte-Bestimmung in der CT derzeit noch nicht aussagekräftig ist. Die durch die Komplexität von Mischsteinen bedingte zu hohe Streuung der Einzelwerte könnte hier als mögliche Ursache angesehen werden. Der im klinischen Alltag überwiegende Anteil an inhomogenen Mischsteinen lässt eine ausreichend genaue

Vorhersage des Steintypus noch nicht zu und ist somit für den klinischen Alltag noch zu unspezifisch.

## 9. Abbildungsverzeichnis

|              |  |    |
|--------------|--|----|
| Abbildung 1  | Löslichkeitsdiagramm für einen beliebigen Harnstein nach Hautmann 1985 [6] |    |
|              | 3  |    |
| Abbildung 2  | DGU Leitlinien zur Therapie der Urolithiasis 2010                          | 28 |
| Abbildung 3  | DGU Leitlinien zur Therapie der Urolithiasis 2010                          | 40 |
| Abbildung 4  | DGU Leitlinien zur Therapie der Urolithiasis 2010                          | 40 |
| Abbildung 5  | DGU Leitlinien zur Therapie der Urolithiasis 2010                          | 41 |
| Abbildung 6  | DGU Leitlinien zur Therapie der Urolithiasis 2010                          | 42 |
| Abbildung 7  | Steinfreiheitsrate der Ureter-Steine nach ESWL und URS im Vergleich        | 44 |
| Abbildung 8  | Funktionsweise des FTIR mit UATR Aufsatz                                   | 46 |
| Abbildung 9  | Spektrum von Wasserdampf nach Stuart et al [56]                            | 47 |
| Abbildung 10 | Beispiel eines FTIR-Spektrum 100 % Whewellit                               | 48 |
| Abbildung 11 | Beispiel eines FTIR-Spektrum 75 % Harnsäure 25 % Whewellit                 | 48 |
| Abbildung 12 | Boxplot aller 4 Steingruppen zu HE   | 55 |
| Abbildung 13 | Gruppierung HS- und NHS-Steine zu HE und Gesamtvolumen                     | 55 |
| Abbildung 14 | Steingröße < 4,2 mm zu HE und Steingruppe                                  | 56 |
| Abbildung 15 | Steingröße > 4,2 mm zu HE und Steingruppe                                  | 57 |

## 10. Tabellenverzeichnis

|            |  |
|------------|--|
| Tabelle 1  | Harnsteinarten und -häufigkeiten   |
| Tabelle 2  | Röntgenverhalten der wichtigsten Harnsteinarten  |
| Tabelle 3  | HE der Harnsteine im Vergleich Voxel-CT und ROI-Methode  |
| Tabelle 4  | Spontanabgang nach Steingröße und -lokalisierung (EAU-Guidelines)  |
| Tabelle 5  | Spontanabgang nach Steingröße und Zeit (EAU-Guidelines)  |
| Tabelle 6  | Altersstatistik der Patienten  |
| Tabelle 7  | Anzahl und Aufteilung aller chemischen Zusammensetzungen   |
| Tabelle 8  | Auswertung aller 4 Steingruppen  |
| Tabelle 9  | Post Hoc Test: Signifikanz der einzelnen Steingruppen  |
| Tabelle 10 | Gruppierung HS und NHS-Steine unter Einbezug des Volumens  |
| Tabelle 11 | Ergebnisse der Regressionsanalyse  |
| Tabelle 12 | Vergleich der Harnsäure-Steine zu den Calciumsteinen über die HE-Dichte (AUC = area under the receiver operating characteristic curve) nach Nakada et al [59]                              |
| Tabelle 13 | HE-Dichte und Steinzusammensetzung nach Motley et al [60]  |
| Tabelle 14 | Auswertung HE-Wert pure Steine und Mischsteine nach Deveci et al [61]  |
| Tabelle 15 | Steinerkennung mit absoluten HE-Werten aus dem zentralen ROI. Enthalten sind die P-Werte des unabhängigen t-Tests. $P < 0,05$ zeigen einen signifikanten Unterschied nach Sheir et al [65] |
| Tabelle 16 | Steinerkennung mit dem HE/Volumen Verhältnis. Enthalten sind die P-Werte des unabhängigen t-Tests. $P < 0,05$ zeigen einen signifikanten Unterschied nach Sheir et al [65]                 |

Tabelle 17 Vergleich der HE-Werte verschiedener Studien mit aktueller Studie (Basis aus Sheir et al [65])

## 11. Literaturverzeichnis

1. **Müller C., Stefan Hofmann R, Köhrmann KU, Hesse A.** *Epidemiologie, instrumentelle Therapie und Metaphylaxe des Harnsteinleidens. Deutsches Ärzteblatt, Heft 19, . 2004.*
2. **Djavan, Bob.** *Urologie und Urologische Chirurgie.* s.l.: Facultas Verlags und Buchhandels AG, 2006. 3-85076-759-0.
3. **Strohmaier, WL.** *Course of calcium stone disease without treatment. What can we expect? Eur Urol.* 2000. 37:339-344.
4. **Hesse A, Brandl E, Wilbert D, Kohrmann KU, Alken P.** *Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. Eur Urol.* 2003. 44:709-713.
5. **Knoll, T.** *Leitlinien zur Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis.* 2009.
6. **Hautmann, R. Huland H.** *Urologie, 2. Auflage.* s.l. : Springer, 2006.
7. **Türk, C.** *Guidelines on urolithiasis, European Association of Urology.* 2010.
8. **Hesse, A.** *Metaphylaxe bei Urolithiasis. Journal für Urologie und Urogynäkologie.* 2002/9, 2 Sonderheft.
9. **Chevreau G., Troccaz J., Conort P., Renard-Penna R., Mallet A., Daudon M., Mozer P.** *Estimation of urinary stone composition by automated processing of CT images. Urol Res.* 2009. 37:241-245.
10. **Johann Gasteiger, Johann Axel Schunk.** *Chemie für Ärzte.* [Online] [Zitat vom: 26. 11 2011.] <http://www.medchem.axel-schunk.de/harnsteine/harnsteine.html>.
11. **Lamb, AD et al.** *Plain radiography still is required in the planning of treatment for urolithiasis. J Endourol.* 2008. 22(10):2201-5.
12. **Erwin BC, Carroll BA, Sommer FG.** *Renal colic: the role of ultrasound in initial evaluation. Radiology.* 1984. 152:147-150.
13. **Christe, A Thoeny H, Vock P.** *Urolithiasis-CT zum Nachweis von Nierensteine - Ersatz der intravenösen Urographie, Schweiz Med Forum.* 2008. 8(32):574-575.
14. **Sheafor DH, Hertzberg BS, Freed KS, Carroll BA, Keogan MT, Paulson EK, DeLong DM, Nelson RC.** *Nonenhanced helical CT and US in the emergency evaluation of patients with renal colic: prospective comparison. Radiology.* 2000. 217:792-797.
15. **Patlas M, Farkas A, Fisher D, Zaghal I, Hadas-Halpern I.** *Ultrasound vs CT for the detection of ureteric stones in patients with renal colic. Br J Radiol.* 2001. 74:901-904.

16. **Chateil JF, Rouby C, Brun M, Labessan C, Diard F.** *Practical measurement of radiation dose in pediatric radiology: use of the dose-area product in digital fluoroscopy and neonatal chest radiographs.* *J Radiol.* 2004. 85:619-625.
17. **Thomson JM, Glocer J, Abbott C, Maling TM, Mark S.** *Computed tomography versus intravenous urography in diagnosis of acute flank pain from urolithiasis: a randomized study comparing imaging costs and radiation dose.* *Australas Radiol.* 2001. 45:291-297.
18. **Thomsen HS, Morcos SK.** *Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines.* *Br J Radiol.* 2003. 76(908):513-8.
19. **Pfister SA, Deckart A, Laschke S, Dellas S, Otto U, Buitrago C, Roth J, Wiesner W, Bongartz G, Gasser TC.** *Unenhanced helical computed tomography vs intravenous urography in patients with acute flank pain: accuracy and economic impact in a randomized prospective trial.* *Eur Radiol.* 2003. 13:2513-2520.
20. **Chad A., Zarze et al.** *Helical CT accurately reports urinary stone composition using attenuation values: in vitro verification using high-resolution micro-CT calibrated to fourier transform IF-microspectroscopy,* *Urology* 63. 2004. 828-833.
21. **Essen, T Marshall VR, Rao N, Ettinger B.** *Medical management of Urolithiasis, chap 4* In: *stone disease, 1 ed., edited by Segura JW, Conort P, Khoury S, Pak CY, Preminger GM, Tolley D, Paris, Health publication.,. 2003. pp 133-149.*
22. **Siener, R Keßler T, Hesse A.** *Therapie des Kalziumoxalat- und Harnsäuresteinleidens.* *Deutsches Ärzteblatt* 95, Heft 36, . 1998.
23. **Rinnab, L Hautmann RE, Straub M.** *Alkalizitrate in der Urologie.* *Urologe [A], Springer-Verlag.* 2004. 43:429-439.
24. **Hesse, A.** *Urinary calculi. 2: Metabolic defects, nutrition errors and metaphylaxis.* *Urologe A.,* 2002. 41:616-628..
25. **Hesse A, Tiselius HG, Jahnen A.:** *Urinary Stones.* 2 ed. s.l. : Karger, 2002.
26. **Par, CY Rodgers K, Poindexter JR, Sakhaee K.** *New methods of assessing crystal growth and saturation of brushite in whole urine: effect of pH, calcium and citrate.* *J Urol.* 2008. 180:1532-1537.
27. **Schneeberger W, Hesse A, Vahlensieck W.** *Recurrent nephrolithiasis in renal tubular acidosis. Metabolic profiles, therapy and course.* *Urol Res.* 1992. 20:98-100.
28. **Böcker, Denk, Heitz.** *Repetitorium Pathologie, Kap. primärer HPT .* s.l. : Elsevier, 2004. S. 139 .
29. **Amgen Europe, Breda, Niederlande.** Mimpara 30mg-Filmtabletten. [Online] [Zitat vom: 26. 11 2011.] <http://www.pharmazie.com/graphic/A/09/0-90809.pdf>.

30. Neuhaus TJ, Belzer T, Blau N, Hoppe B, Sidhu H, Leumann E. *Urinary oxalate excretion in urolithiasis and nephrocalcinosis. Arch Dis Child.* 2000. 82:322-326.
31. van't Hoff, WG. *Aetiological factors in paediatric urolithiasis. Nephron Clin Pract.* 2004. 98:c45-c48.
32. Hoppe B, Kemper MJ. *Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. Pediatr Nephrol.* 2008. (Epub ahead of print).
33. Barbey F, Joly D, Rieu P, Mejean A, Daudon M, Jungers P. *Medical treatment of cystinuria: critical reappraisal of long-term results. J Urol.* 2000. 163:1419-1423.
34. Fjellstedt E, Denneberg T, Jeppsson JO, Tiselius HG. *A comparison of the effects of potassium citrate and sodium bicarbonate in the alkalinization of urine in homozygous cystinuria.* 2001. 29:295-302..
35. Preminger, GM et al. *2007 Guideline for the management of ureteral calculi. Eur Urol.* 2007. 52(6):1610-31.
36. Hollingsworth, JM et al. *Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis. Lancet.* 2006. 368(9542):1171-9..
37. Springhart WP et, al. *Forced versus minimal intravenous hydration in the management of acute renal colic: a randomized trial. J Endourol.* 2006. 20(10):713-6.
38. Loske M., A. *schock wave physics for urologists,.* 2007.
39. Henning, E Adamek J, Riemann F. *Stellenwert der ESWL in der Gastroenterologie,.* 1999. Deutsches Ärzteblatt 96, Heft 37.
40. Wilbert M., D Dieter J, Eisenberger F, Chaussy Ch. *Aktuelle Aspekte der ESWL in der Urologie,.* 1997. Deutsches Ärzteblatt 94, Heft 47 .
41. Chen AS and Saltzman, B. *Stent use with extracorporeal shock wave lithotripsy. J Endourol,.* 1993. 7(2):155-62.
42. Ackaert, KS and Schroder FH. *Effects of extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) on renal tissue. A review. Urol Res.* 1989. 17(1):3-7.
43. Kostakopoulos, A et al. *Subcapsular hematoma due to ESWL: risk factors. A study of 4,247 patients. Urol Int.* 1995. 55(1):21.
44. Knoll T. and Honeck, P. *Endourological Techniques – Clinical Pathways, in: Therapeutic Energy Applications in Urology; Chaussy CH, Jocham D, Köhrmann KU, Wilbert D (Eds.), Thieme, Stuttgart,.* 2005. 55-63.
45. Elbahnasy, AM et al. *Lower caliceal stone clearance after shock wave lithotripsy or ureteroscopy: the impact of lower pole radiographic anatomy. J Urol.* 1998. 159(3):676.

46. **Albala, DM et al.** *Lower pole I: a prospective randomized trial of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrostolithotomy for lower pole nephrolithiasis - initial results.* *J Urol.* 2001. 166(6):2072.
47. **Sozen, S et al.** *Management of ureteral stones with pneumatic lithotripsy: report of 500 patients.* *J Endourol.*, 2003. 17(9):721.
48. **Delvecchio FC, Kuo RL and Preminger, GM.** *Clinical efficacy of combined lithoclast and lithovac stone removal during ureteroscopy.* *J Urol.* 2000. 164(1):40.
49. **Teichman JM, Vassar GJ and Glickman, RD.** *Holmium:yttrium-aluminum-garnet lithotripsy efficiency varies with stone composition.* *Urology.* 1998. 52(3):392.
50. **Grasso M and Chalik, Y.** *Principles and applications of laser lithotripsy: experience with the holmium laser lithotrite.* *J Clin Laser Med Surg.* 1998. 16(1):3.
51. **Delvecchio, FC et al.** *In vitro analysis of stone fragmentation ability of the FREDDY laser.* *J Endourol.* 2003. 17(3):177.
52. **Preminger, GM.** *Management of lower pole renal calculi: shock wave lithotripsy versus percutaneous nephrolithotomy versus flexible ureteroscopy.* *Urol Res.* 2006. 34(2):108-11.
53. **Matlaga BR and Lingeman, JE.** *Surgical management of stones: new technology.* *Adv Chronic Kidney Dis.* 2009. 16(1):60-4.
54. **Elmer, Perkin.** *L1050001 - Spectrum 100 Benutzerhandbuch de-DE.* [L1050001 - Spectrum 100 Benutzerhandbuch de-DE.pdf] s.l. : Perkin Elmer, 2009.
55. **Wikipedia.** *Infrarotspektroskopie.* [Online] [Zitat vom: 26. 11 2011.] [http://de.wikipedia.org/wiki/Infrarotspektroskopie.](http://de.wikipedia.org/wiki/Infrarotspektroskopie)
56. **Stuart, B. George W., McIntyre P.** *Modern Infrared Spectroscopy.* . s.l. : John Wiley & Sons, Chichester, England, 1996. S.177.
57. **Hofer, Matthias.** *CT-Kursbuch, 5.Auflage.* s.l. : Didamed, 2006.
58. **Alkadhi, Hatem Marincek Borut, Stolzmann Paul.** *Radiologie: Dual-Energy-Bildgebung.* 2008. 8(51-52):1019-1020.
59. **Nakada, Stephen Y. Douglas G. Hoff, Sherwin Attai, Dennis Heisey, Donna Blankenbaker, Myron Pozniak.** *Determination of stone composition by noncontrast spiral CT in the clinical setting.* *Urology* 55. 2000. 816-819.
60. **Motley, Garrick Neal Dalrymple, Christine Keesling, Joseph Fischer, William Harmon.** *HU-Density in the determination of urinary stone composition.* *Urology* 58. 2001. 170-173.

61. **Deveci, Serkan Mehmet Coskun, M. Ilteris Tekin, Levent Peskricioglu, N. Cagla Tarhan, Hakan Ozkardes.** *Spiral CT: role in determination of chemical composition of pure and mixed urinary stones-an in vitro study, Urology 64.* 2004. 237-240.
62. **Stolzmann, P, Leschka S, Scheffel H, Rentsch K, Baumüller S, Desbiolles L, Schmidt B, Marincek B, Alkadhi H.** *Characterization of urinary stones with dual-energy CT: improved differentiation using a tin filter, invest Radiol .* 2010.
63. **Markart, P., Leschka S, Wildermuth S., Ryffel H., Schmid H.P., Engeler D.S.** *Dual-Source CT: ex vivo Analyse zur Differenzierung von Harnsteinen.* 2011.
64. **El-Nahas, Ahmed R. Ahmed M. El-Assmy, Osama Mansour, Khaled Z. Sheir.** *A prospective multivariate analysis of factors predicting stone desintegration by ESWL: the value of high-resolution noncontrast CT. Urology 51.* 2007. 1688-1694.
65. **Sheir Z., Khaled, Osama Mansour, Khaled Madbouly, Emad Elsobky, Mohamed Abdel-Khalek.** *Determination of the chemical composition of urinary calculi by noncontrast spiral ct, Urol Res.* 2005. 33: 99-104.