

K.-H. Bichler, W.L. Strohmaier, E. Eipper, S. Lahme

Das Harnsteinleiden

Unter Mitarbeit von

**R. Shen, Th. Grobe, H. Dörning,
K. Naber, S. Korn, G. Feil**

Bibliografische Informationen der Deutschen Bibliothek:

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Informationen sind im Internet unter: <<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

K.-H. Bichler, W.L. Strohmaier, E. Eipper, S. Lahme

Das Harnsteinleiden

2007, Lehmanns Media – LOB.de, Berlin

ISBN 13: 978-3-86541-165-5

ISBN 10: 3-86541-165-7

Druck und Herstellung: AZ Druck und Datentechnik, Kempten

Hinweise:

Die Autoren haben sich bei der Auswahl und Zusammenstellung der Inhalte sowie der Kommentierung um größtmögliche Richtigkeit bemüht. Dennoch kann daraus keine Gewähr für die in diesem Werk enthaltenen Angaben und Aussagen gemacht werden. Ebenso große Sorgfalt wurde darauf verwendet, dass die in diesem Werk gemachten Aussagen dem neuen Erkenntnisstand Rechnung tragen. Dies entbindet allerdings den Leser nicht davon, Informationen, welche er diesem Werk entnommen hat, zu überprüfen!

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede *Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes bedarf der Zustimmung der Autoren bzw. des Verlages! Dies gilt insbesondere für Übersetzungen, Vervielfältigungen, Mikroverfilmungen und auch die Einspeicherung und Verarbeitung in jeglicher Art von elektronischen Systemen!

Vorwort

Die Einführung der extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie (ESWL) sowie der innovative Einsatz endoskopischer Maßnahmen (wie der perkutane Zugang zur Niere und die Ureterorenoskopie) haben die Harnsteinbehandlung in den letzten zwei Jahrzehnten revolutioniert. Dadurch gerieten die bislang gebräuchlichen operativen Methoden zur Harnsteinentfernung sowohl am Harnleiter als auch an der Niere und die konservativen Behandlungsmethoden (Metaphylaxe) der Harnsteinerkrankung aus dem Blickfeld bzw. wurden aus dem Bewusstsein verdrängt.

Zunehmende Erfahrung und weite Verbreitung der modernen Harnsteinbehandlungsmaßnahmen geben jetzt ein besseres Bild ihrer enormen Möglichkeiten. Es werden aber auch Grenzen dieser Behandlungsmethoden deutlich. So wird für den objektiven und kritischen Beobachter erkennbar, dass der rezidivierende Harnstein nach wie vor Ausdruck einer nicht allein durch Entfernung bzw. Zertrümmerung zu behandelnden Erkrankung ist, die die Berücksichtigung der pathogenetischen Faktoren und deren Therapie notwendig macht.

Die Pathogenese der Harnsteinbildung ist zwar bis heute nicht geklärt (Biomineralsierung), aber es sind mittlerweile wichtige Steinbildungsfaktoren bekannt, die auch therapeutisch eine Rolle spielen. Ein modernes Harnsteinbehandlungskonzept muss daher nach unserer Ansicht neben der Anwendung instrumenteller und apparativer Steinentfernungsmethoden auch die wissenschaftlich fundierten Grundsätze der konservativen Therapie (Metaphylaxe) enthalten. Die Residual- und Rezidivsteinrate sowie die Komplikationen der modernen Methoden zur Harnsteinentfernung und die Gefahr ihrer unkritischen beliebigen Wiederholung unterstreichen unsere schon früher geäußerte Ansicht, dass bei der Harnsteinerkrankung ein umfassendes Konzept anzustreben ist.

In den Kapiteln dieses Buches haben wir unser über Jahrzehnte entwickeltes Tübinger Konzept „Zur Diagnostik und Therapie der Urolithiasis“ dargestellt. Neben einer kurzen Einführung in die Historie werden die Epidemiologie, Pathogenese sowie die Klinik (Symptomatik und Diagnostik) behandelt. Die umfassende Therapie der Harnsteinerkrankung (apparativ, instrumentell und metaphylaktisch) steht im Mittelpunkt des Buches. Dabei haben wir größten Wert auf Verständlichkeit und praktische Anwendbarkeit gelegt, um neben dem Fachurologen auch den in Weiterbildung befindlichen jüngeren Kollegen, Ärzten benachbarter Fachgebiete und nicht zuletzt den Apothekern den Zugang zu den teilweise komplexen Zusammenhängen zu erleichtern. Speziell den Pharmazeuten kommt heute eine wichtige Funktion in der medikamentösen bzw. diätetischen Beratung Harnsteinkranker zu.

Die über viele Jahre währende Zusammenarbeit an der Thematik und eine intensive Diskussion der Autoren hat, so ist unsere Hoffnung, ein Gesamtbild der gegenwärtig zur Verfügung stehenden Behandlungsstrategie ergeben.

Neben der modernen apparativen Ausstattung hat auch das eigene leistungsfähige Nierenfunktionslabor großen Anteil an unserem Erfahrungsschatz. Wir möchten uns deshalb an dieser Stelle bei unseren langjährigen Mitarbeitern (Sabine Korn, Andrea Hohneder, Dr. Bärbel Mittermüller, Dr. Gerhard Feil, Dr. Margot Christ-Adler), die in besonderer Weise an der Thematik beteiligt waren, bedanken. Professor Dr. med. Kurt Naber danken wir für seinen kompetenten Beitrag zur Chemotherapie des Harnwegsinfektes.

Herr Ruijun Shen hat uns bei der Erstellung des Manuskripts, der elektronischen Aufbereitung, insbesondere des Bildmaterials, mit großem Engagement unterstützt, wofür wir ihm zu danken haben.

Der Gmünder Ersatzkasse (GEK) sind wir für ihre großzügige Unterstützung und die hochinteressante Analyse ihres Krankengutes durch Herrn Dr. Th. Grobe, Hannover, zu großem Dank verpflichtet.

Herrn Dr. Dudey (GEK) möchten wir auch an dieser Stelle für seine entscheidende Hilfe und anhaltende Betreuung des Projektes danken.

Im September, 2006 Tübingen, Coburg, Pforzheim

K.-H. Bichler
W.L. Strohmaier
E. Eipper
S. Lahme

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	5
1 Zur Geschichte des Harnsteinleidens.....	13
Literatur.....	29
2 Epidemiologie	31
2.1 Geographie	32
2.2 Geschlechtsverteilung	34
2.3 Steinzusammensetzung.....	36
2.3.1 Kalziumsteine	36
2.3.2 Harnsäuresteine	37
2.3.3 Struvitsteine.....	37
2.3.4 Zystinsteine	38
2.4 Literatur	38
3 Epidemiologische Auswertungen von Krankenkassendaten zum Harnsteinleiden.....	45
3.1 Hintergrund – Auswertungsbasis	45
3.2 Erfassung von Diagnosen in Krankenkassendaten	45
3.3 Häufigkeit von Harnsteinleiden in der ambulanten Versorgung	47
3.3.1 Diagnoseraten nach Altersgruppen	49
3.4 Zusammenhänge mit anderen Beschwerden und Krankheiten – Komorbidität.....	50
3.5 Krankenhausbehandlung	54
3.5.1 Behandlungsfälle nach Alter und Geschlecht.....	54
3.5.2 Stationäre Behandlungsraten	56
3.6 Mehrmalige Krankenhausbehandlungen – Rehospitalisierungen.....	57
3.6.1 Rehospitalisierungsraten in ausgewählten Patientengruppen.....	59
3.7 Literatur	63
4 Pathogenese der Harnsteine	65
4.1 Risikofaktoren	66
4.2 Modulatoren (Komplexoren, Inhibitoren).....	73
4.3 Zelluläre Prozesse (Tubulus)	78
4.4 Hereditäre Einflüsse.....	94
4.5 Literatur	96

5 Klinik und Diagnostik des Harnsteinleidens	105
A. Symptomatik und Diagnostik	105
Kolik	105
Pathophysiologie	106
Diagnostik	108
Anamnese	109
Körperliche Untersuchung	110
Labordiagnostik	110
Bildgebende Verfahren	111
Sonographie	111
Röntgen	113
Computertomographie	116
Magnetresonanz (MR)-Urogramm	120
Nierenfunktionsszintigraphie	121
Literatur	121
B. Harnsteinbildung bei Kindern und Jugendlichen	125
Pathogenese	125
Diagnostik	128
Therapie	129
Literatur	131
C. Harnsteine in der Schwangerschaft	133
Diagnostik	133
Therapie	134
Literatur	137
6 Therapie des Harnsteinleidens	139
A. Behandlung der Harnleiterkolik	139
B. Allgemeine Empfehlungen bei geplanter Harnsteinentfernung ..	141
Harnwegsinfektausschluss (Screening)	141
Harnsteinentfernung bei Koagulopathien	141
Einfluss der Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. Acetylsalicylsäure)	141
Thromboembolieprophylaxe	142
C. Indikationen und Methoden der Steinentfernung	146
Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL)	150
Methoden der Stoßwellenerzeugung	151
Indikationen	152

Nierenbeckensteine	152
Nierenbeckenausgusssteine.....	155
Symptomatische Nierenkelchsteine.....	156
Asymptomatische Nierenkelchsteine	157
Nierenkelchdivertikelsteine	158
Harnleitersteine.....	160
Harnblasensteine	161
DJ-Katheter bei ESWL	161
ESWL-Behandlung bei Harnsteinen im Kindesalter.....	161
Nebenwirkungen bzw. Komplikationen.....	164
Kontraindikationen.....	167
Endoskopische Verfahren zur Harnsteinentfernung (PNL, URS)	167
Perkutane Nephrolitholapaxie (PNL).....	167
Indikationen.....	167
Nierenbeckensteine	168
Nierenbeckenausgussteine.....	168
Nierenkelchsteine	168
Steine im Nierenkelchdivertikel.....	170
Anwendung der PNL im Kindesalter	172
Methodik und Instrumentarium zur perkutanen Nephrolitholapaxie	173
Behandlungskonzepte bei Nierenbecken- bzw. Nierenkelchsteinen (ESWL und PNL)	179
Ureterorenoskopie (URS).....	180
Behandlungskonzept des Harnleitersteins.....	180
Methodik und Instrumentarium	181
Ureterorenoskopie zur Entfernung von Harnleitersteinen im Kindesalter.....	188
Nebenwirkungen endoskopischer Harnsteinentfernungsmethoden.....	189
Schnittoperationen zur Harnsteinentfernung	190
Laparoskopische Steinentfernungsmethoden	190
Ergebnisse der Entfernung von Harnsteinen aus Niere und Harnleiter....	190
Entfernung von Harnblasen- und Harnröhrensteinen	191
Harnblasensteine	191
Harnröhrensteine.....	193
Literatur.....	194
D. Metaphylaxe	203
Definition.....	204
Harnsteinanalyse	204
Methoden	205
Zusammensetzung der Harnsteine	208
Bedeutung der Labordiagnostik.....	209
Basis- und spezielle Labordiagnostik.....	209
Spezielle Diagnostik.....	210

Allgemeine Metaphylaxe.....	212
Spezielle Metaphylaxe.....	213
Harnsäuresteine	213
Pathogenese (harsaure Diathese).....	213
Diagnostik	218
Therapie.....	220
Zusammenfassung	224
Xanthinsteine.....	225
Pathogenese.....	225
Diagnostik	226
Therapie.....	227
2,8-Dihydroxyadeninstone (DHA).....	227
Pathogenese.....	228
Diagnostik	228
Therapie.....	229
Kalziumoxalatsteine	229
Pathogenese.....	230
Risikofaktoren (Diagnostik und Therapie).....	232
<i>Hyperkalziurie</i>	232
<i>Hyperoxalurie</i>	240
<i>Hyperurikosurie</i>	245
Zusammenfassung	247
Kalziumphosphatsteine	248
Pathogenese.....	248
Diagnostik	251
Therapie.....	252
Zusammenfassung	253
Infektinduzierte Harnsteine.....	254
Pathogenese.....	254
Risikofaktoren	256
Diagnostik	261
Therapie.....	261
Zystinstein.....	263
Pathogenese.....	263
Diagnostik	266
Therapie.....	266
Harnsteinbildung durch Medikamente.....	271
Pathogenese.....	271
Diagnostik	271
Therapie.....	271
Restfragmente nach Stoßwellenanwendung, endoskopischer bzw. offener Harnsteinentfernung.....	273
Literatur.....	273

E. Behandlung der Harnwegsinfektionen.....	283
Einteilung der Harnwegsinfektionen	283
Unkomplizierter Harnwegsinfekt.....	283
Komplizierte und im Krankenhaus erworbene Harnwegsinfekte (nosokomiale).....	289
Asymptomatische Bakteriurie	293
Rezidivierende Harnwegsinfekte.....	293
Perioperative Antibiotikaprophylaxe	294
Literatur.....	295
Anhang	297
Tests bzw. Bestimmungsmethoden zu Funktionsstörungen des Nierentubulus.....	298
Säurebelastungstest (Ammoniumchlorid, NH ₄ Cl).....	298
Kalziumbelastungstest nach Pak	301
Osteocalcin-Reaktions-(Response-) Test (OCR)	304
[¹³ C ₂]Oxalatabsorptionstest	307
Bestimmung des Steinbildungsrisikos.....	309
Zitratbelastungstest.....	312
Zystinbestimmung	315
Nierenfunktionsproben	317
Kreatinin-Clearance	317
Inulin-Clearance.....	317
1. Inulin-Clearance (C _{IN})	318
2. Phosphat-Clearance (CP)	318
3. Prozentuale tubuläre Phosphatrückresorption (TRP %)	318
4. Phosphat-Exkretions-Index (PEI)	319
Knochendichthemessung	320
Harnsteinanalyse	322
Probenaufbereitung.....	323
Polarisationsmikroskopie.....	326
Infrarotspektroskopie.....	328
Röntgendiffraktometrie	330
Literatur	333
Diätvorschriften für Harnsteinpatienten	335
Literatur	335
Sachverzeichnis	353
Abbildungsverzeichnis	365
Tabellenverzeichnis.....	374

1 Zur Geschichte des Harnsteinleidens

(Vom Mittelalter bis zum 20. Jahrhundert)

Beschäftigt man sich mit der Geschichte des Harnsteinleidens, einer schon so lange bekannten Erkrankung, gehören doch die „Steinschnitte“ zu den ältesten operativen Eingriffen, so ist zu bemerken, dass dieses Krankheitsbild auf das Engste mit der Entwicklung der Urologie verbunden ist.

Die Urolithiasis ist eine der ältesten bekannten Krankheiten der Menschheit. Schon 4800 vor Christus war den Ägyptern das Harnsteinleiden bekannt. Ein Harnsteinfund (Blasenstein) in einer Mumie ist dafür ein Beleg. In der Vergangenheit war die Harnsteinerkrankung nicht nur wegen stärkster Schmerzen (Koliken), den immer wiederkehrenden Beschwerden, sondern auch wegen den mangelhaften bzw. fehlenden Behandlungsmöglichkeiten oft lebensbedrohlich. Die Medizin beschäftigte sich deshalb schon immer mit der Erforschung der Ursachen und Behandlung der Urolithiasis. So ist als beispielhaft das Bemühen des berühmten Paracelsus (1493-1541) zu erwähnen, der aufgrund von Naturbeobachtungen eine Theorie zur Bildung der Harnsteine analog zum Weinstein aufgestellt hat und daraus eine entsprechende Therapie entwickelte.

Während in der Antike operative Eingriffe, basierend auf anatomischen Erkenntnissen und unter Anwendung entsprechender operativer Techniken durchaus auf hohem Niveau praktiziert wurden, gingen diese vorwiegend empirischen chirurgischen Kenntnisse im Laufe des Mittelalters weitgehend verloren [8]. Ursächlich hierfür war nicht zuletzt die restriktive Haltung des Klerus gegenüber operativen Eingriffen.

Die Ausgliederung der chirurgischen Praktiker aus der gelehrteten Medizin manifestierte sich schließlich im Jahre 1163 durch ein päpstliches Edikt (Konzil von Tours), das den Ärzten, aufgrund ihrer Zugehörigkeit zum geistlichen Stand unter Androhung harter Strafen und Verlust ihrer Pfründe, verbot, chirurgische Eingriffe vorzunehmen. Die Ärzte praktizierten seither ausschließlich die Uroskopie (Harnschau), die seit dem 11. Jahrhundert bekannt war. So wurde der Urin für das Abbild des Menschen gehalten und eine Diagnosestellung erschien auch ohne Betrachtung oder Untersuchung des Patienten möglich.

Das Harnglas, die so genannte Matula, diente somit durch die Bestimmung der Harnfarbe zur Erfassung des Krankheitsbildes. Um operative Leistungen durchzuführen zu lassen, stellten die Ärzte Gehilfen ein, und bemühten sich bestenfalls um deren Anleitung (Abbildung 1-1).



Abbildung 1-1: a) Arzt am Krankenbett mit Gehilfen bei der Beurteilung der Matula (oben) und b) bei der Anleitung einer Sektion (unten).

Immerhin muss in diesem Zusammenhang auch auf den Eid des Hippokrates verwiesen werden, der unter anderem formuliert: „*Du sollst nicht selber den Stein schneiden, sondern solches Tun denjenigen überlassen, die besondere Übung darin besitzen.*“ Die fehlende operative Erfahrung bzw. Tätigkeit der Ärzte im Mittelalter führte dazu, dass die Patienten zunehmend von fahrenden Stein- und Bruchschneidern behandelt wurden. Die Abbildung 1-2 zeigt die Entwicklung sowohl des ärztlichen Standes als auch die der Bader und Steinschneider.

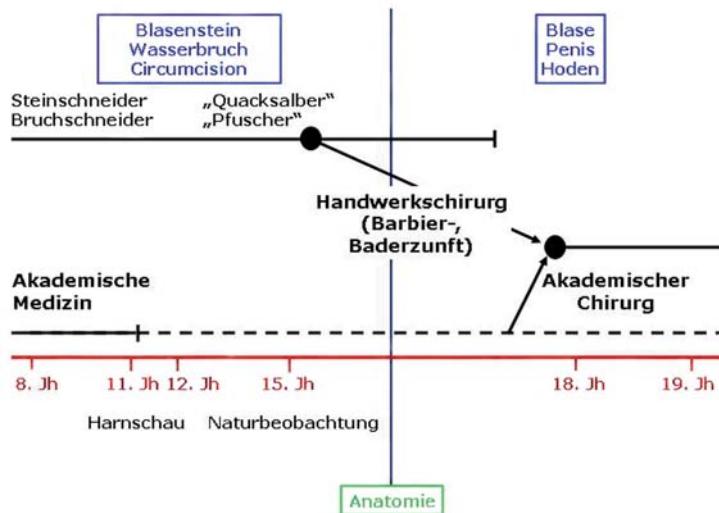


Abbildung 1-2: *Synopse der „Entwicklungsgeschichte“ der Urologie (Chirurgie) vom 8. bis ins 19. Jahrhundert.*

Die Kirche kannte andererseits sehr wohl die Qual des Harnsteinleidens, dies zeigt die Darstellung des Heiligen Liborius mit den deutlich zu erkennenden Konkrementen auf der Heiligen Schrift (Abbildung 1-3).



Abbildung 1-3: *Heiliger Liborius mit Gebetbuch und darauf liegenden Harnsteinen (Statue im Paderborner Dom).*

Im 15./16. Jahrhundert schlossen sich allmählich in den Zünften begabte Bader und Wundärzte zusammen. Diese Handwerkschirurgen schufen durch strenge Vorschriften und Regeln standesgemäße Verhältnisse [6, 7]. Vor allem die Bader waren es nun, die chirurgische Eingriffe im Rahmen der entsprechenden Zunftordnung vornehmen durften. Diese Verordnungen wurden aber erst im 17. Jahrhundert, beispielsweise im südwestdeutschen Raum auf Drängen der Barbiere und Bader, in der Landesordnung des Herzogtums Württemberg eingeführt [16].

Die Weiterentwicklung der Handwerkschirurgie in dieser Zeit ist im Wesentlichen auf zwei Faktoren zurückzuführen: Eine neue, auf Naturbeobachtung beruhende naturwissenschaftliche Betrachtungsweise des Menschen und die Entwicklung und Dokumentation von Behandlungsmethoden sowie ihre Verbreitung in berufskundlichen Schriften [3]. Es wurde die mittelalterliche Naturphilosophie durch die naturbeobachtende Betrachtungsweise abgelöst. Hier waren die Ansichten des Theophrastus Bombastus von Hohenheim (Paracelsus) von großem Einfluss (Abbildung 1-4) [12].



Abbildung 1-4: Theophrastus Bombastus von Hohenheim, genannt Paracelsus (1493-1541) (aus Küss/Gregoir) [12].

Er setzte der bis dahin gängigen spekulativen Medizin eine auf Naturbeobachtung und Erfahrung basierende Lehre entgegen. Hierzu gehörten auch seine Ansichten über das

Steinleiden, die von Paracelsus als „Tartarische“ Krankheiten bezeichnet wurden. Dabei übertrug Paracelsus seine Beobachtungen der Kristallisierung des Weinsteins („Kaliumhydrogentartrat“) in den Fässern auf den Menschen. Nach Ansicht von Paracelsus gab die Chemie und nicht die Harnschau den Schlüssel für das Verständnis der Vorgänge im menschlichen Organismus. Paracelsus verwandte den von ihm entwickelten „Ludus Paracelsi“ (Boracitsalmiak) zur Harnsteinbehandlung.

So wandte er seine Kenntnisse auch in der Behandlung des Erasmus von Rotterdam an. Der berühmte Kirchenlehrer des Mittelalters litt in Folge seiner Harnsteinerkrankung immer wieder unter „Koliken“. Paracelsus, der zunächst in Straßburg tätig war, behandelte Erasmus wohl mit so großem Erfolg, dass der berühmte Patient sich für ihn einsetzte und er nach Basel übersiedelte und Stadtarzt wurde [11].

Eine beispielhafte Beschreibung der vernichtenden Schmerzen hat Erasmus von Rotterdam im Jahre 1425 in einem Brief an seinen Freund Willibald Pirkheimer, einem in seiner Zeit berühmten Humanisten in Nürnberg, geliefert (Abbildung 1-5) [3].



Abbildung 1-5: „Bildnis des schreibenden Erasmus von Rotterdam“ von Hans Holbein der Jüngere, Kunstmuseum Basel. Fotonachweis: Martin Bühler [11].

In einem weiteren Brief schrieb er an den Freund: „Du hast die Gicht, ich habe den Nierenstein. Wir haben die beiden Schwestern geheiratet.“ Letztere Bemerkung weist auf eine erstaunliche Erkenntnis der biologischen Zusammenhänge hin.

Neben der Bedeutung der Naturbeobachtung wurde jetzt auch mehr und mehr Wert auf anatomische Kenntnisse bei der Anwendung operativer Maßnahmen gelegt. Besonders die Erfindung der Buchdruckerkunst half in dieser Phase, entsprechendes Wissen zu verbreiten. Diese verschiedenen Faktoren führten zu einer wesentlichen Fortentwicklung des Handwerks der operativ tätigen Bader und Wundärzte. Einige von ihnen, die hauptsächlich im südwestdeutschen Raum tätig waren, seien hier genannt: Hieronymus Brunschweg, Hans von Gersdorf, Felix Blatter und vor allem Caspar Strohmayr [5] aus Lindau. Bei letzterem handelte es sich um einen herausragenden, chirurgisch tätigen

Arzt seiner Zeit, von dem erste bildliche Darstellungen zu urologischen Operationen vorhanden sind (Abbildung 1-6). Aber auch Pierre Franco, Joannis Scultetus, Johann Schenk und Fabrizius von Hilden sind hier zu nennen.



Abbildung 1-6: Operation des Wasserbruchs. Darstellung von C. Strohmayer (1520-1580) [5].

In besonderer Weise hat Lorenz Heister aus Altdorf bei Nürnberg die Entwicklung zum akademisch ausgebildeten Chirurgen und damit auch Urologen gefördert. Speziell sein Lehrbuch der Chirurgie ist zu erwähnen, das als Meilenstein in der Chirurgiegeschichte bezeichnet wird (Abbildung 1-7) [13].



Abbildung 1-7: Lorenz Heister (1683-1758). Titelblatt des Buches „Chirurgie“ von 1719 [13].

Der Einfluss dieses Buches spiegelt sich in zahlreichen Übersetzungen und Neuauflagen wider, aber auch durch die ausdrückliche Empfehlung der Württembergischen

Medizinalordnung von 1755: „Die Chirurgen sollen gute chirurgische und anatomische Bücher lesen und sich besonders Heisters Chirurgie anschaffen“. Neben der Allgemein- und Wundchirurgie hat sich Heister auch mit den urologisch operativen Techniken, vor allem der Harnsteinbehandlung, beschäftigt. So wurden von ihm vier Hauptarten des Steinschnitts beschrieben (Tabelle 1-1) [17].

1	Methode nach Celsus (Cornelius Celsus, 1.Jh. n.C.) (Drücken des Steines vom Rectum her gegen den Damm. Direkte Inzision auf den Stein vom Damm aus.)
2	Sectio Mariana nach Mariano Santo (Einführen einer Metallsonde in die Harnröhre. Auf der Metallsonde befand sich eine Rinne (Itinerarium), auf der zunächst die hintere Harnröhre eingeschnitten wurde. Nach Dehnen des Schließmuskels wird der Stein mit einer Faßzange gefasst.)
3	Sectio alta nach P. Franco
4	Seitlicher Steinschnitt nach Frère Jacques

Tabelle 1-1: Hauptarten des Steinschnitts nach Heister (1719) [13].

Zusammengefasst ist festzuhalten, dass die Behandlung des Harnsteinleidens im Mittelpunkt der Bemühungen von Handwerkschirurgen, Wundärzten und Chirurgen, aber auch von Medizinern wie Paracelsus stand.

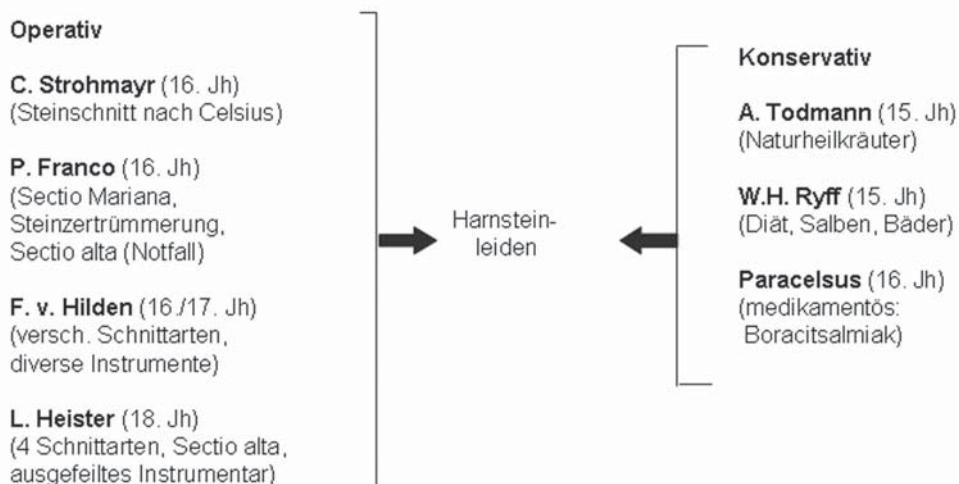


Abbildung 1-8: Operative und konservative Behandlung des Harnsteinleidens im 15. – 18. Jahrhundert [3].

Das Schema versucht als Synopsis die operativen und konservativen Behandlungsmethoden im 15. bis 18. Jahrhundert durch wichtige Vertreter, insbesondere aus dem südwestdeutschen Raum, darzustellen (Abbildung 1-8) [3].

Im 17. bis 19. Jahrhundert sind es vor allem technische Entwicklungen, wie der Versuch, mit Lichtleitern Harnröhre und Harnblase zu betrachten. Die Entwicklung entsprechender endoskopischer Geräte, sowie am Ende des 19. Jahrhunderts die bahnbrechenden Entwicklungen der Anästhesie, Antisepsis und Bakteriologie und die Einführung der Röntgenstrahlen, fördern die Erkennung und Behandlung des Harnsteinleidens. Im Einzelnen sind hier anzuführen: die Versuche Bozzinis im Jahre 1806, einen Lichtleiter zur Darstellung der Harnwege zu entwickeln (Abbildung 1-9 a) [15], sowie weitere Bemühungen durch Einblenden von Licht in entsprechenden Untersuchungshülsen, die unteren Harnwege einsehen zu können (Abbildung 1-9 b) [10].

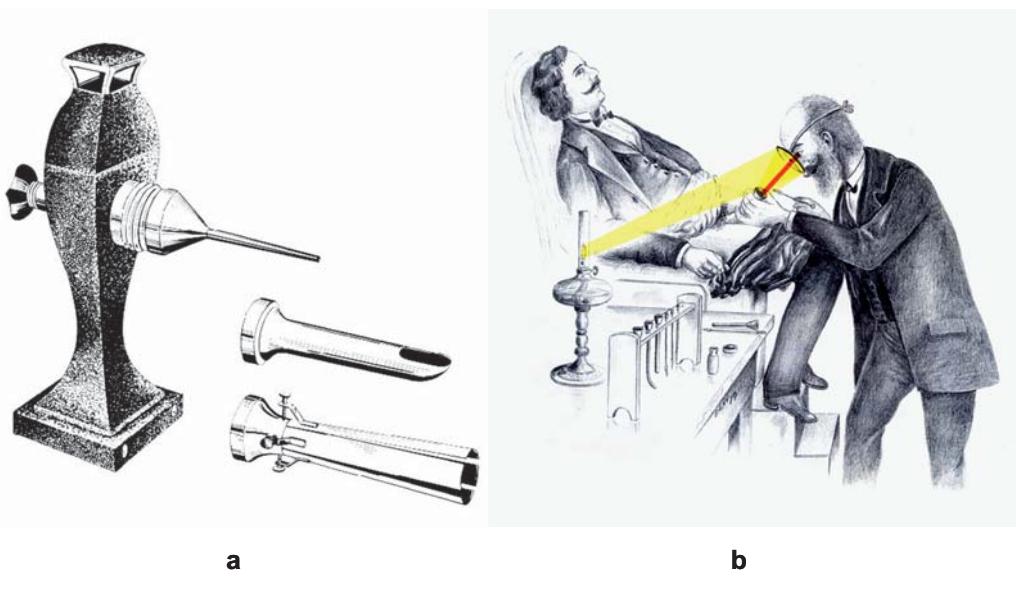


Abbildung 1-9: a) Lichtleiter von Bozzini 1806 [15]; b) Einblenden von Licht (Grünfeld 1873) [10].

Auch die Entwicklung endoskopischer Instrumente zur Harnsteinzertrümmerung bzw. -entfernung ist hier zu nennen. Als Beispiel sei der Lithotritor von Civiale in Paris (1826) [9] erwähnt. Das Instrument bestand aus einer Greifzange und einer Fräse, mit der der Blasenstein zerkleinert werden konnte (Abbildung 1-10).

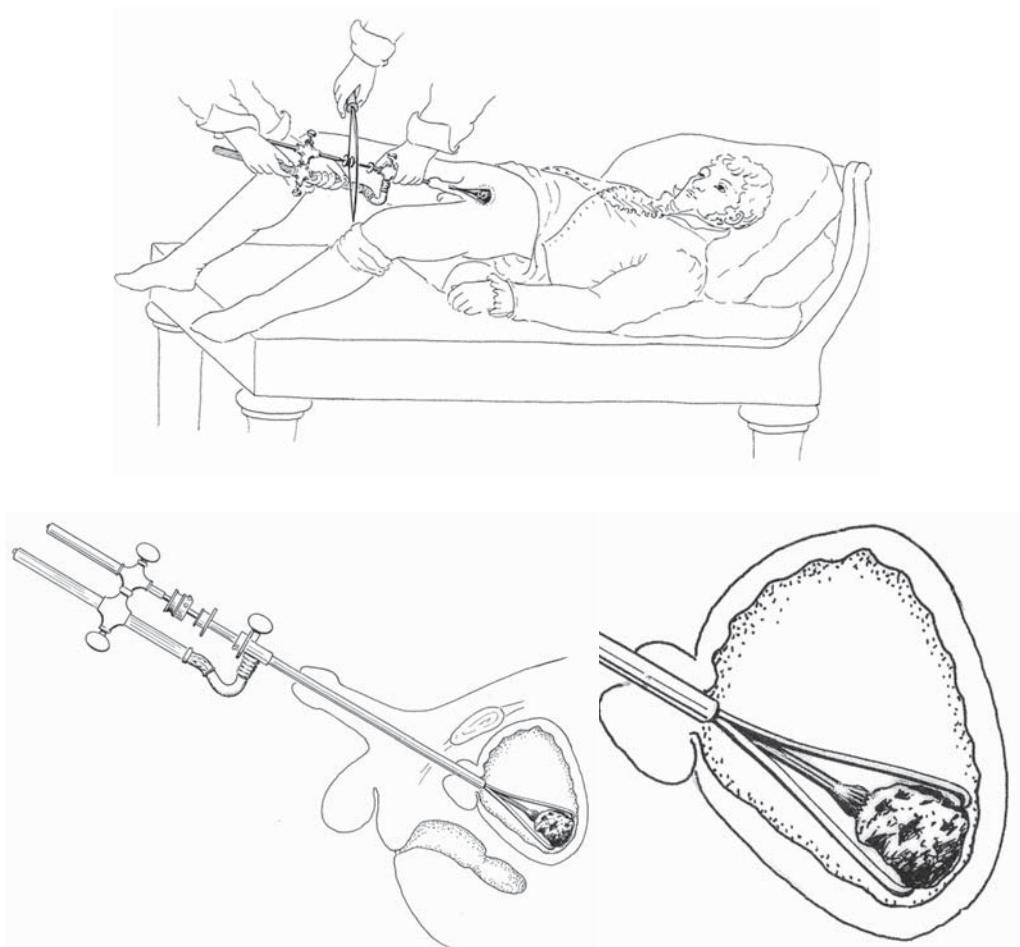


Abbildung 1-10: Lithotritor von Civiale in Paris 1826 vorgestellt. Die Anwendung am Patienten (oben) sowie die Wirkungsweise im Detail (unten) [9].

Technische Möglichkeiten, insbesondere die verbesserte Optik und Feinmechanik, gestatteten im letzten Viertel des 19. Jahrhunderts den Bau von Endoskopen, mit deren Hilfe sowohl die Harnröhre als auch die Harnblase in effektiver Weise inspiziert werden konnten und so die Diagnose und Behandlung der Harnsteine möglich wurden. Einen Höhepunkt in dieser Entwicklung stellen die Arbeiten und Ergebnisse von Nitze dar, der den ersten klinisch einsetzbaren Typ eines modernen Endoskops entwickelte (Abbildung 1-11) [15].

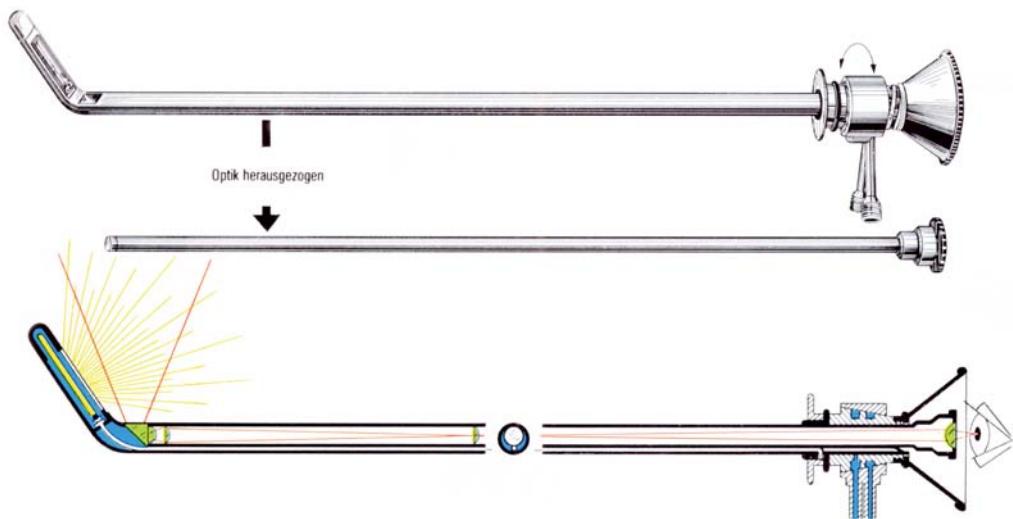


Abbildung 1-11: Zystoskop von Nitze und Leiter, das in seiner Grundkonstruktion noch bis in die Mitte des 20. Jahrhundert verwendet wurde.

Von großer Bedeutung für die Harnsteinbehandlung war die Einführung der Durchleuchtungstechnik mit Hilfe der X-Strahlen durch Konrad Röntgen im Jahre 1895 (Abbildung 1-12 a). Mit dieser Technik war es möglich, Konkremeante der ableitenden Harnwege sichtbar zu machen. Ein weiteres wichtiges diagnostisches Hilfsmittel war die Einführung der Urographie. Sie bedeutet die Darstellung der ableitenden Harnwege mit Kontrastmittel (1929); hier sind insbesondere die Arbeiten von Lichtenberg und Völker zu erwähnen (Abbildung 1-12 b) [14].

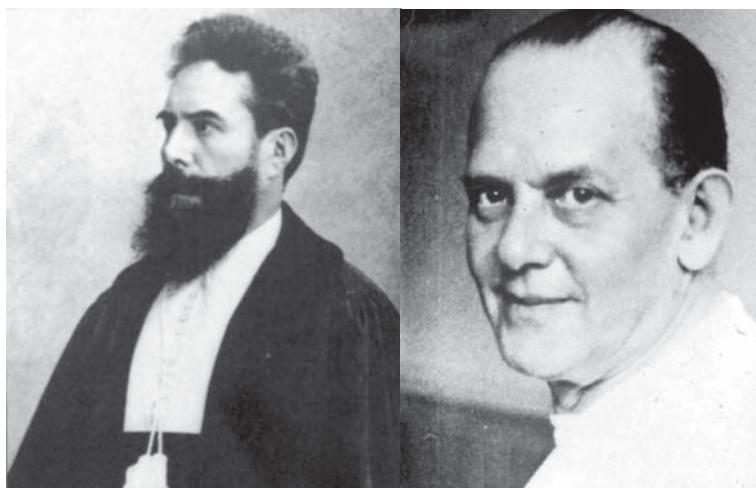


Abbildung 1-12: a) Konrad Röntgen (1845-1923); b) Alexander von Lichtenberg (1880-1949).

Ein Meilenstein in der Weiterentwicklung endoskopischer Instrumente, die vor allem für die Harnsteinbehandlung von Bedeutung sind, war in den 70er-Jahren des 20. Jahrhunderts die Einführung der optischen Glasfaser.

In den 80er-Jahren des vorigen Jahrhunderts verursachten weitere technische Innovationen (z.B. Anwendung der Stoßwelle und endoskopische Verfahren) eine fast revolutionäre Wende in der Behandlung des Harnsteinleidens.

Nur Weniges ist an operativen Verfahren geblieben und wird in einzelnen Situationen noch angewandt [4]. Von Interesse ist der Vergleich der Differentialtherapie in den 70er-Jahren mit den heutigen Konzepten.

Grundsätzlich galt und gilt auch heute noch als Entscheidungsfaktor die Größe des Konkrementes und damit die Frage: „Spontanabgangsfähig oder nicht?“ Das galt speziell in der Ära vor der Einführung der Stoßwellenlithotripsie bzw. den endoskopischen Methoden. Die Abbildung 1-13 zeigt die Differentialtherapie der Harnsteine in den 70er-Jahren. In den Jahrzehnten danach hat sich die Behandlung entscheidend verändert. Im Einzelnen wurde bei den abgangsfähigen Konkrementen zunächst ein Spontanabgang abgewartet. Blieb dieser über 4 Wochen aus, erfolgte ein Schlingenversuch (Zeiss) bzw. waren operative Maßnahmen erforderlich.

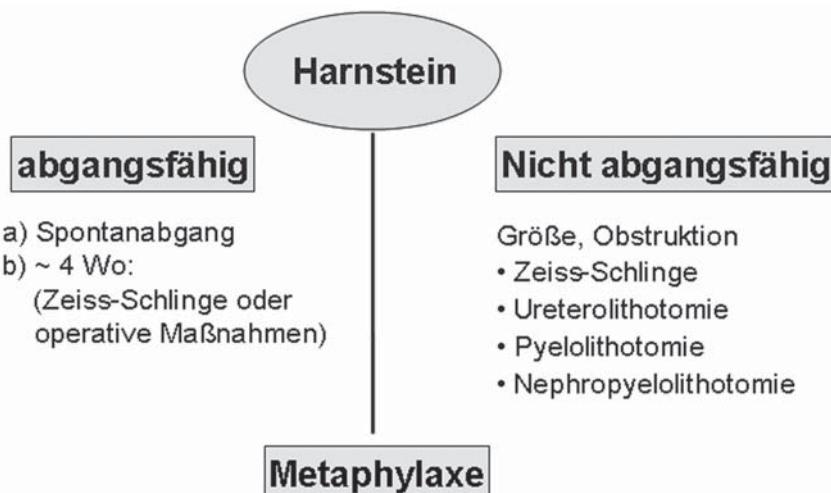


Abbildung 1-13: Differentialtherapie der Harnsteine in den 70er-Jahren des vorigen Jahrhunderts (1975).

Die am häufigsten verwendete Schlinge war die von Dr. Ludwig Zeiss aus Bad Wildungen [18]. Wie in Abbildung 1-14 dargestellt, handelt es sich hierbei um einen Ureterenkatheter, der mit Hilfe eines feinen Fadens (Nylon) lassoartig im Harnleiter verändert und mit dessen Hilfe der Stein entfernt werden kann.

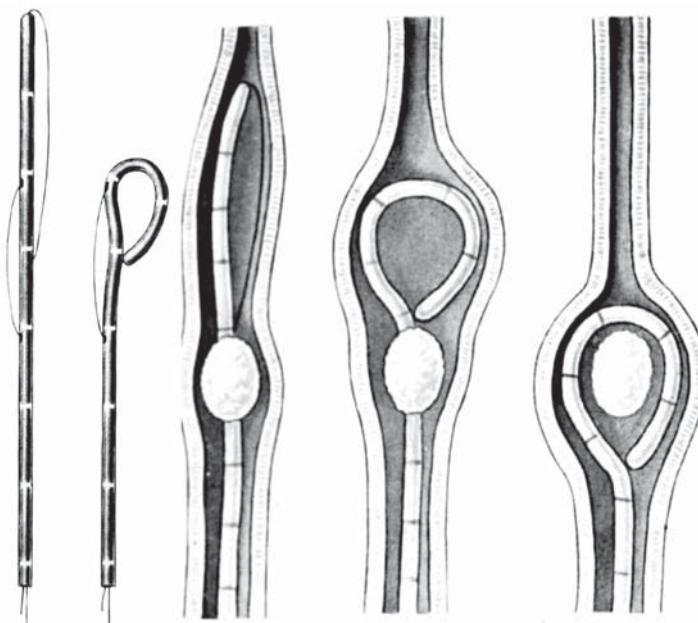


Abbildung 1-14: Anwendung der Zeiss'schen Schlinge (schematisch).

Grundsätzlich wurde in der Weise verfahren, dass die Schlinge oberhalb des Steins platziert und dann ein spontanes Einstellen des Schlingenkopfes auf den Stein abgewartet wurde (sog. Verweilschlinge) (Abbildung 1-15).

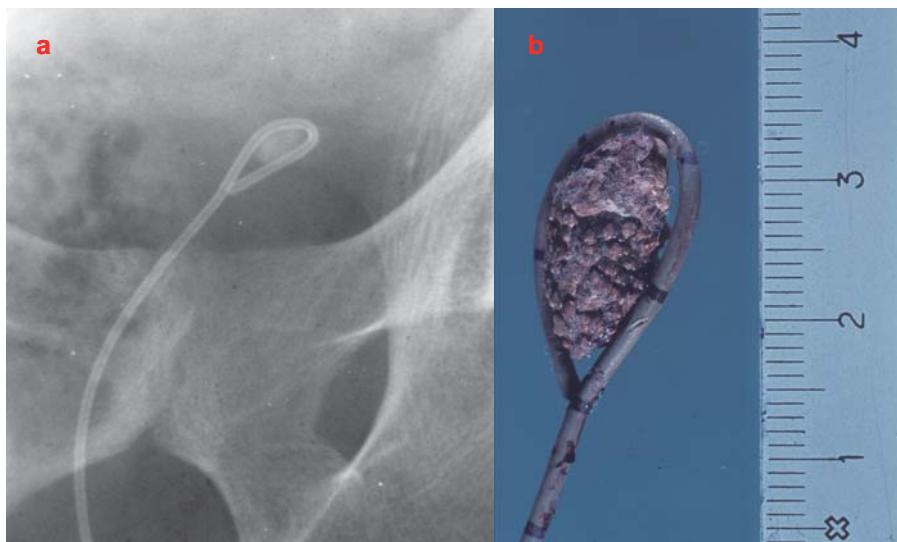


Abbildung 1-15: a) Zeissschlinge in Sitz (Röntgenleeraufnahme); b) extrahiertes Konkrement im Schlingenkopf.

Es konnte nach Eintritt des Konkrementes in den Schlingenkopf zugewartet oder durch einen vorsichtigen Zug der Harnstein entfernt werden. Gelang eine Extraktion mit Zeiss'scher Schlinge nicht, war es notwendig, eine Ureterolithotomie durchzuführen. Hierzu war die präparatorische Freilegung des entsprechenden Harnleiterstückes erforderlich, die Eröffnung des Ureters und Extraktion des Steins (Abbildung 1-16).

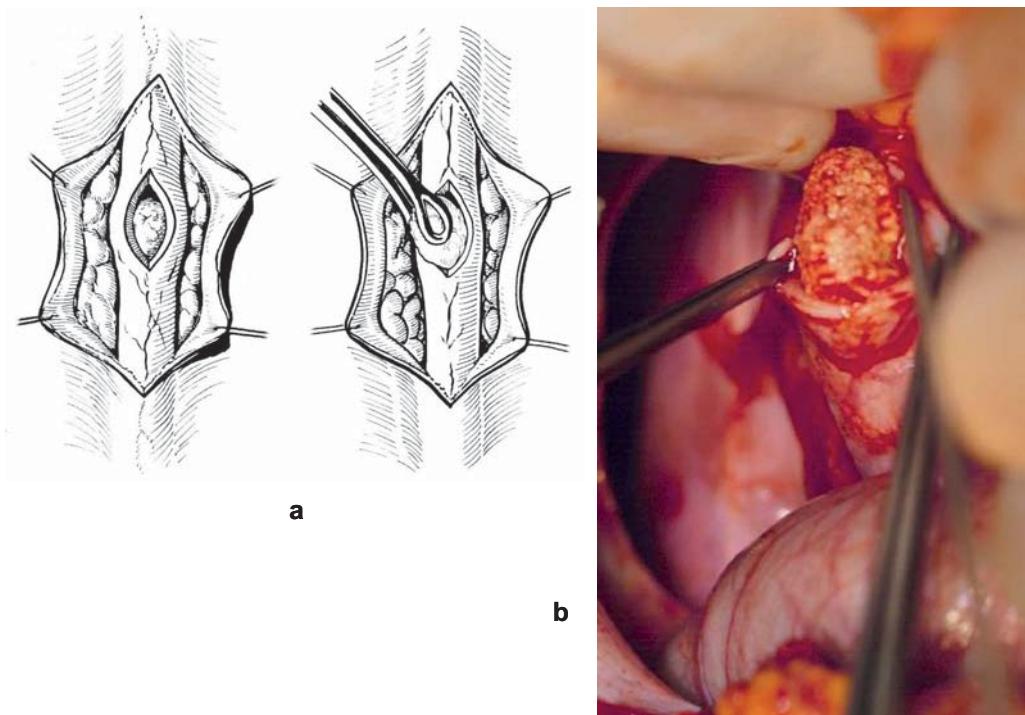


Abbildung 1-16: a) Ureterolithotomie (Schema); b) Steinextraktion nach Eröffnung des Harnleiters.

Nicht abgangsfähige Konkremente aus dem Nierenbecken machten eine entsprechende offen operative Maßnahme erforderlich, die am häufigsten angewandte Methode ist die nach Gil Vernet [1]. Hierbei wird das Nierenbecken bzw. die Kelche bis weit in das Parenchym präparatorisch freigelegt und an seiner breitesten Stelle durch Schnitt eröffnet. Der Stein wird dann möglichst in toto sorgfältig extrahiert, um keine Steinanteile zurückzulassen und wenig Schaden am Urothel bzw. dem Nierenparenchym zu verursachen (Abbildung 1-17). Mit diesem Verfahren werden noch heute, wenn auch seltener, Nierenbeckensteine entfernt.

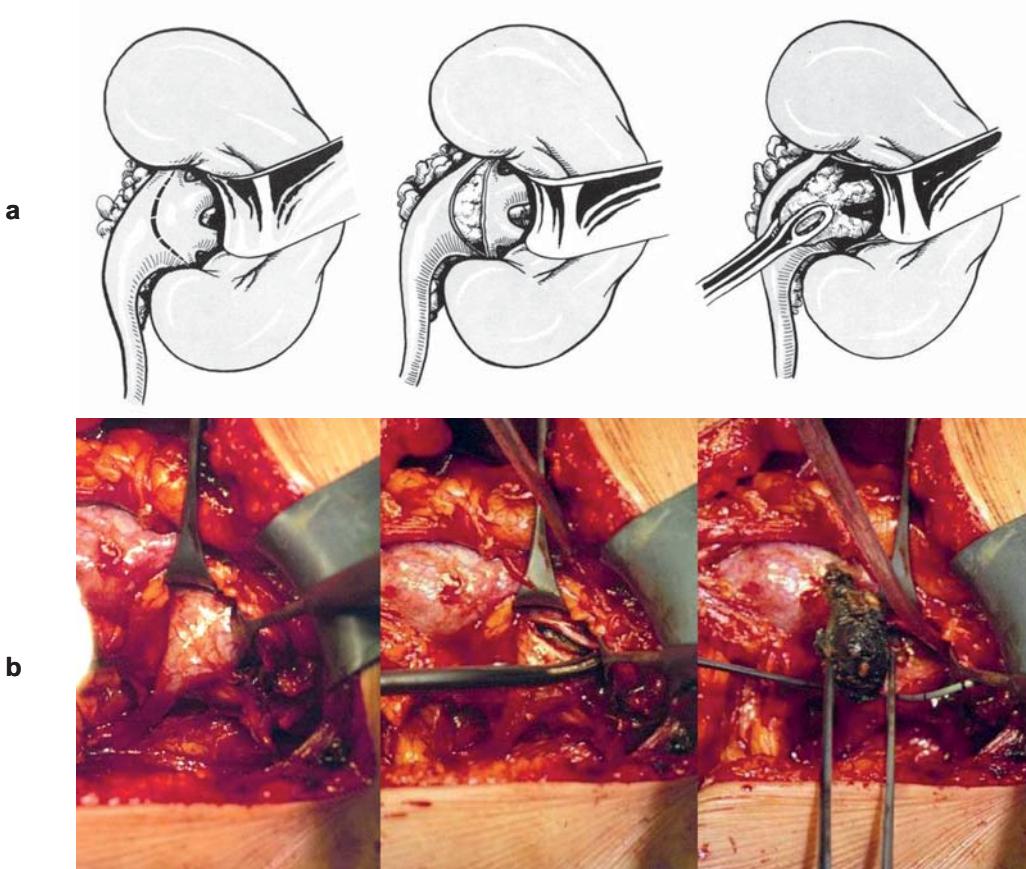


Abbildung 1-17: a) Operative Harnsteinentfernung eines Nierenbeckensteines nach Gil Vernet (schematisch) [1]; b: Operative Harnsteinentfernung eines Nierenbeckensteines nach Gil Vernet (OP-Bilder).

In besonderer Weise stellen die Nierenbeckenausgusssteine (sog. Korallensteine) Anforderungen an den urologischen Operateur. Wie die Abbildung 6-5 (Kapitel Therapie des Harnsteinleidens) zeigt, handelt es sich dabei um Konkremente mit starker Verzweigung auch in die Kelche hinein.

Zur besseren und vollständigen Entfernung der Konkremente haben wir in den 70er-Jahren die Methoden der intraarteriellen bzw. extrarenalen Hypothermie des Nierenparenchyms verwendet [1, 2]. Einmal, um durch die Abkühlung der Organtemperatur die Operationszeit verlängern zu können und zum anderen, um durch die gleichzeitige Blockade der Durchblutung des Organs den Blutverlust zu minimieren. Die Abbildung 1-18 zeigt die Applikation des zur Blockade und gleichzeitigen Perfusion verwendeten Katheters bei einem Korallenstein.

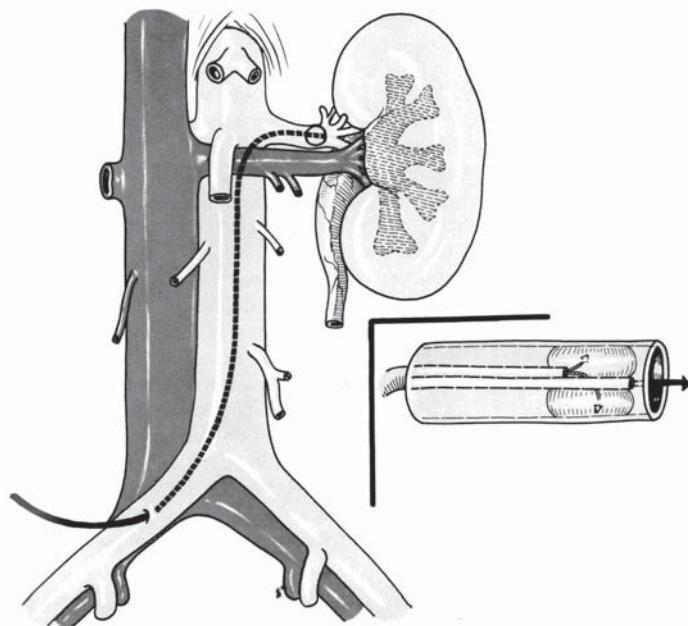


Abbildung 1-18: Applikation des zur Blockade und gleichzeitigen Perfusion verwendeten Katheters bei einem Korallenstein [1, 4].

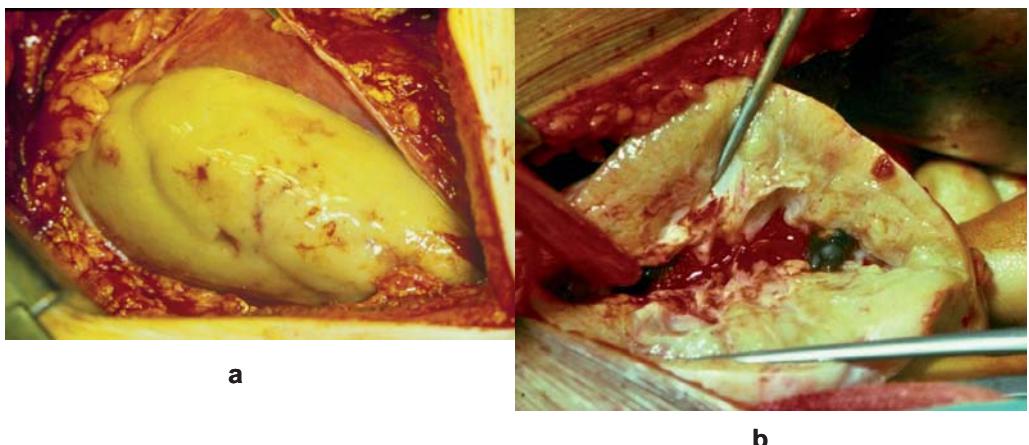


Abbildung 1-19: a) Eine in der Durchblutung geblockte und unterkühlte Niere; b) Sektionsschnitt in die Niere.

Die Abbildung 1-19 zeigt eine solche in der Durchblutung geblockte und unterkühlte Niere (verwendet wurde auf 4°C eingestellte Ringer-Lactat-Lösung, die es ermöglichte, die Organtemperatur um ca. 10°C abzusenken) [1, 4].

Im Operationsablauf wurde zunächst ein so genannter Sektionsschnitt in das Nierengewebe gelegt, der zwar sehr guten Zugang zur Ausräumung der Konkreme te ermöglichte, aber doch zu nennenswerten Funktionseinbußen durch die Parenchymzerstörung führte. Es zeigte sich, dass die Schnittführung mit mehreren Nephrotomien und einer Pyelolithotomie schonender ist und hat sich deshalb eingebürgert. Diese Methode wird auch heute noch, allerdings selten, zur Entfernung von Korallensteinen verwendet, besonders wenn morphologische Abflussbehinderungen vorliegen, die moderne Verfahren (ESWL und PNL) nicht zulassen (Abbildung 1-20).

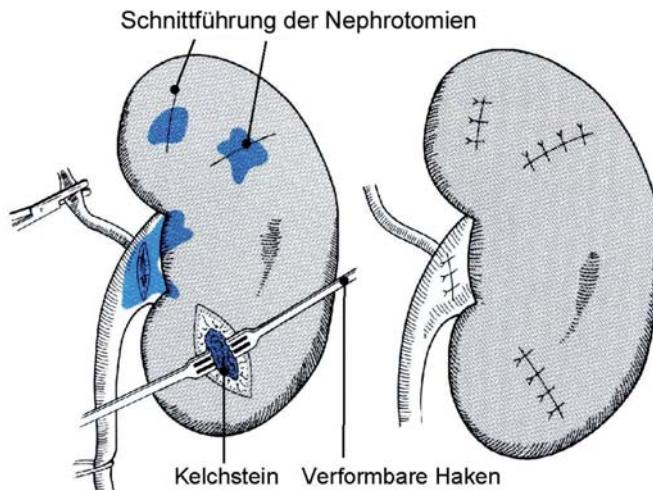


Abbildung 1-20: Schnittführung der Pyelo- bzw. Nephrotomien [1].

Ein auf diese Weise entferntes Konkrement zeigt die Abbildung 1-21. Hier sind neben dem Röntgenbild die einzelnen entfernten Konkreme te zu erkennen.

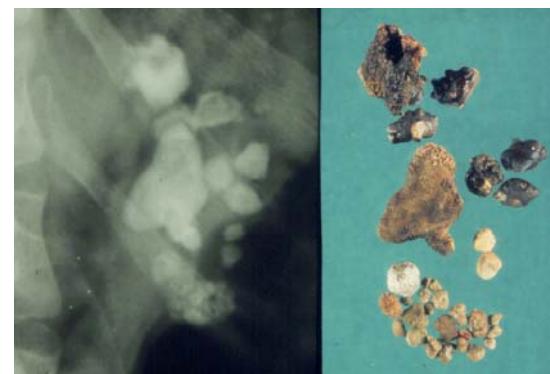


Abbildung 1-21: a) Röntgenbild eines Nierenbeckenausgusssteins; b) die einzelnen entfernten Konkreme te.

Literatur

1. Bichler K-H: Operative und endoskopisch-instrumentelle Harnsteinentfernung. In: Vahlensieck W (Hrsg.): Das Harnsteinleiden. Springer-Verlag Berlin, 316-357, 1987.
2. Bichler K-H, Erdmann WD, Haumer M: Methoden der Hypothermie bei der Nephro-pyelolithotomie. In: Gasser G, Vahlensieck W (Hrsg.): Pathogenese und Klinik der Harnsteine VII. Steinkopff, Darmstadt 351-355, 1979.
3. Bichler K-H, Mattauch W, Andree-Esser U: Zur Geschichte der Urologie in Südwest-deutschland. Eigenverlag 1996.
4. Bichler K-H, Lahme S, Strohmaier WL: Indications for Open Stone Removal of Urinary Calculi. *Urol Int* 59: 102-108, 1997.
5. Brunn W (Hrsg.): Die Handschrift des Schnitt- und Augenarztes Caspar Stromayr. In der Lindauer Handschrift vom 4. Juli 1559. Idra-Verlagsanstalt, Berlin 1925.
6. Drees A: Vom handwerklichen Wundarzt zum studierten Spezialisten. In: Blutiges Handwerk – klinische Chirurgie. Herausgegeben im Auftrag des Landesverbandes Westfalen-Lippe. Westfälisches Museumsamt, 1990a.
7. Drees A: Die „Operateure“. Stein- und Bruchschneider, Starstecher und Zahnreißer. In: Blutiges Handwerk – klinische Chirurgie. Herausgegeben im Auftrag des Landesverbandes Westfalen-Lippe. Westfälisches Museumsamt, 1990b.
8. Eckart W: Geschichte der Medizin. Springer, Berlin 1990.
9. Gosteli L, Baschung U, Brosche P: Astronom, Weltbürger, Blasensteinpatient. Gesnerus Supplementum 45. Schwabe & Co. AG Verlag, Basel 1998.
10. Gröger H: Das Problem der Beleuchtung in der Endoskopie und seine Bewältigung. Das Wiener Endoskopiemuseum. Eröffnungssymposium 1996. Literas Universitätsverlag, Wien 1997.
11. Halkin LE: Erasmus von Rotterdam. Eine Biographie. Benzinger, Zürich 1989
12. Hausmann H: Zum 500. Geburtstag des Theophrastus Bombastus von Hohenheim, genannt Paracelsus (1493-1541). *Der Urologe B* 35: 32-35, 1995.
13. Heister L: Chirurgie. Reprint der Orginalausgabe 1719 nach dem Exemplar der Sächsischen Landesbibliothek Dresden. Leipzig, 1981.
14. Rathert P, Rathert I: Alexander von Lichtenberg (1880-1949) – Legitimation der Urologie durch klinische Forschung. In: Schultheiss D, Rathert P (Hrsg.): Wegbereiter der Urologie. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 2001.
15. Reuter HJ, Reuter MA: Philipp Bozzini and Endoscopy in the 19th Century. Max Nitze Museum, Stuttgart 1988.
16. Sander S: Handwerkschirurgen. Sozialgeschichte einer verdrängten Berufsgruppe. Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen 1989.
17. Staehler W: Die Urologie. Historischer Rückblick – Heutiger Stand. Patient und Facharzt. *Die medizinische Welt* 22: 67-78, 1971.
18. Zeiss L: 20 Jahre Zeiss-Schlinge. Urban & Schwarzenberg, München 1959.

2 Epidemiologie

Beim Harnsteinleiden handelt es sich um eine Volkskrankheit, wie es Hienzsch formuliert hat, vergleichsweise dem Diabetes bzw. dem Rheumatismus [42]. So betrug die Inzidenz (Neuerkrankungsrate) der Urolithiasis 1984 in der westdeutschen Bundesrepublik 0,4 %. Bezogen auf eine Population von rund 44 Mio. über 18-jähriger bedeutet das, dass rund 200.000 Einwohner der Bundesrepublik in diesem Jahr akute Harnsteinprobleme hatten. 1984 betrug die Prävalenzquote 4 %. Nach Vahlensieck erscheint danach die Annahme berechtigt, dass in der Bundesrepublik 1,7-2 Mio. über 18-jährige Einwohner mit einem Harnsteinleiden zu tun hatten [109]. Die Prävalenzangaben decken sich sehr gut mit den Angaben für Holland und Österreich. Für die Niederlande und Tirol liegen Prävalenzquoten für die Jahre 1979 von 4,7 % und 4,8 % vor.

Eine neue epidemiologische Studie (Repräsentativ-Befragung von INFAS durchgeführt) kommt im Jahr 2000 zu folgenden Ergebnissen: Anstieg der Prävalenz von 4,0 % (1979) auf 4,7 % (2000) und ein Anstieg der Inzidenz von 0,54 % auf 1,47 %.

Die Tabellen 2-1 und 2-2 zeigen die Ergebnisse der Studie im Einzelnen [40].

Jahr	Befragte	Inzidenz	Erstmanifestation	Rezidive
1979	10130	0,54 %	2/5	3/5
1984	10288	0,4 %	2/5	3/5
2000	7503	1,47 %	1/2	1/2

Tabelle 2-1: Inzidenz der Harnsteinerkrankung in Deutschland von 1979 bis 2000.

Jahr	Befragte	Harnsteine	Prävalenz		
			gesamt	Männer	Frauen
1979	10130	408	4,0 %	3,9 %	4,1 %
1984	10288	417	4,1 %	4,1 %	4,1 %
2000	7503	355	4,7 %	5,5 %	4,0 %

Tabelle 2-2: Prävalenz der Harnsteinerkrankung in Deutschland von 1979 bis 2000.

Die Befragungsangaben zur Inzidenz von Harnsteinleiden aus dem Jahr 2000 decken sich relativ gut mit Ergebnissen, die man erhält, wenn man die bevölkerungsbezogene Häufigkeit der Diagnose von Harnsteinleiden im Rahmen der ambulanten ärztlichen Versorgung ermittelt. Nach Auswertung von entsprechenden Daten der Gmünder Ersatzkasse (GEK) wurde 2004 bei etwa 2 % der gesamten Bevölkerung die Diagnose eines Harnsteinleidens erfasst, wobei die Diagnoseraten insbesondere in den oberen Altersgruppen bei Männern noch erheblich höher liegen (vergleiche Kapitel 3).

Das Harnsteinleiden ist eine weit verbreitete Erkrankung. Seine Inzidenz (Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr in einer bestimmten Population) und Prävalenz (Anzahl der im Laufe ihres Lebens Erkrankten einer Population zu einem bestimmten Zeitpunkt) sowie der Verlauf der Erkrankung (Rezidivrate) variieren erheblich in Abhängigkeit von Geographie und Steinzusammensetzung.

2.1 Geographie

Die wesentlichen Ursachen für geographische Variationen sind unterschiedliche **Ernährungsgewohnheiten** und persönliche **Verhaltensweisen**. Andere Faktoren sind **Klima, Umwelt, Ethnizität und Heredität**.

In wirtschaftlich hoch entwickelten Ländern finden wir für das Harnsteinleiden Prävalenzraten zwischen 4 und 20 % [3, 6, 13, 17, 18, 25, 37, 40, 47, 51, 56, 62, 64, 75, 78, 86, 100, 102, 103, 106, 107]. In diesen Regionen ist die Urolithiasis hauptsächlich ein Nieren- und Harnleitersteinleiden. Eine Ernährung reich an tierischem Eiweiß und Fett, aber arm an Ballaststoffen, wird als wesentlicher Risikofaktor angesehen [41, 77, 79]. Diese Ansicht steht in Einklang mit der Tatsache, dass Adipositas ebenfalls ein Risikofaktor für das Harnsteinleiden ist [26, 54].

Interessant ist auch im Zusammenhang mit der Häufigkeit der Steinkrankheit das Auftreten des Leidens während und nach den letzten Weltkriegen. Es fällt auf, dass während und kurz nach der Kriegszeit Harnsteine in geringer Zahl beobachtet wurden, während nach den Kriegen die Harnsteinquoten wieder deutlich anstiegen. Diese sog. Steinwellen sind in der Literatur wiederholt beschrieben worden. Die Abbildung 2-1 zeigt die Auswertung des Sektionsgutes des Pathologischen Institutes Leipzig in der Zeit von 1913-1958 [85]. Man erkennt deutlich die abgesenkten Harnsteinrate während des 1. und 2. Weltkrieges sowie das Ansteigen der Häufigkeit in der Nachkriegszeit. Verschiedene Ursachen für diese Phänomene werden diskutiert. Sicherlich ist der Ernährungsfaktor (z.B. Mangel an Eiweiß) von erheblichem Einfluss.

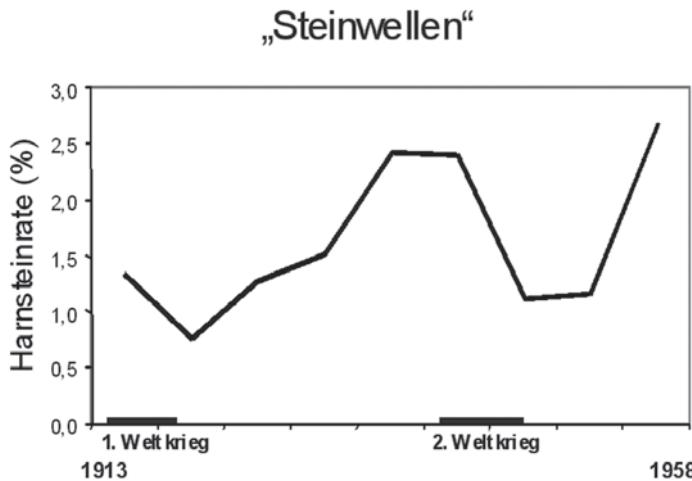


Abbildung 2-1: Harnsteinhäufigkeit (p. m.) 1913-1958, Pathologisches Institut Leipzig [85].

Bis vor 150-100 Jahren war auch in den so genannten Industrieländern die Urolithiasis vor allem ein Harnblasensteinleiden. Die Verschiebung vom Blasen- zum Nieren-/Harnleitersteinleiden ging einher mit einer Verschiebung der Steinzusammensetzung und zwar vom Infektstein (Apatit - Struvit) zum Kalziumoxalat-/Kalziumphosphatstein. Ursache waren die veränderten sozioökonomischen Bedingungen und die damit verbundenen Änderungen in den Lebens- und Ernährungsgewohnheiten [8]. Auch noch während der letzten Jahre haben Prävalenz und Inzidenz des Harnsteinleidens in diesen Ländern weiter zugenommen [40, 103, 112].

In einigen Ländern hat das Alter der Erstmanifestation der Steinerkrankung abgenommen [74, 80]. Diese Veränderung konnte aber nicht in allen Industrieländern beobachtet werden [34, 40, 112, 113].

Nach der Auswertung von GEK-Daten waren 2004 weniger als 2 % der Patienten, die im Rahmen der ambulanten Behandlung die Diagnose eines Harnsteinleidens erhielten, jünger als 20 Jahre. Auch in unserem Krankengut waren nur 2-3 % aller Erststeinbildner jünger als 20 Jahre [98].

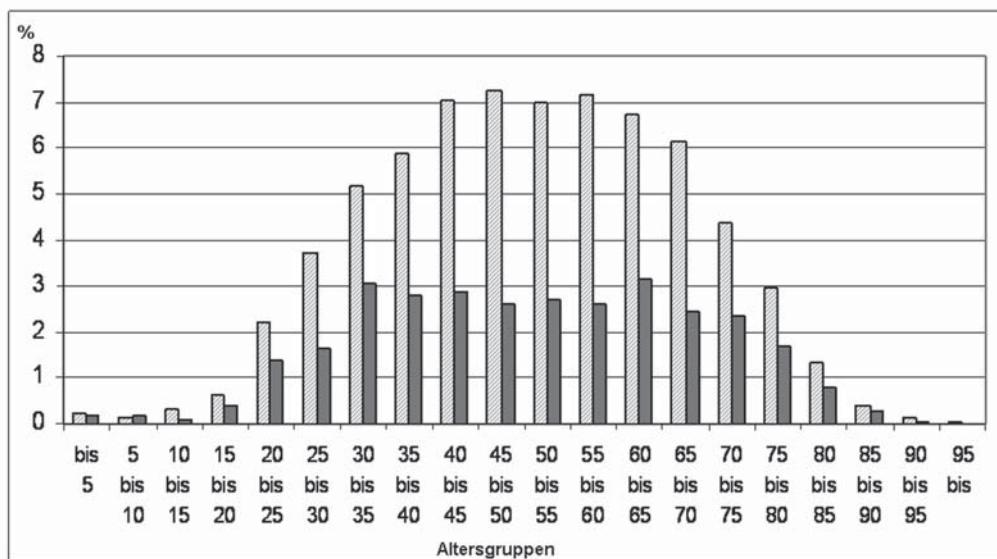


Abbildung 2-2: Altersverteilung der Harnsteinpatienten in Abhängigkeit vom Geschlecht (Männer: hellgrau, Frauen: dunkelgrau) in Tübingen von 1990 bis 2002 ($n = 7056$).

In den vergangenen beiden Dekaden entwickelten viele Schwellenländer ein ähnliches Muster des Harnsteinleidens, hauptsächlich als Folge verbesserter sozioökonomischer Bedingungen mit Übernahme westlicher Ernährungsgewohnheiten [1, 3, 45, 93].

In den Entwicklungsländern finden wir häufig noch die endemische kindliche Harnblasensteinbildung wie im Europa des 18. und 19. Jahrhunderts [7, 28, 39, 67, 68, 70, 87]. Dieses Verteilungsmuster ist auf vorzeitiges Absetzen der Ernährung mit Muttermilch und eine Mangelernährung in den ersten Lebensjahren zurückzuführen [104].

Asper [8] fasste diese Zusammenhänge folgendermaßen zusammen: Typisch für eine hoch entwickelte Population sind folgende Charakteristika des Steinleidens: häufigstes Vorkommen bei Erwachsenen, weniger als 10 % Harnblasensteine, mehr als 25 % weibliche Patienten, mehr als 60 % Kalziumoxalatsteine und weniger als 20 % Harnsäure- bzw. Uratsteine. Für Entwicklungsländer sind die genannten Charakteristika gerade anders herum. Schwellenländer liegen dazwischen.

2.2 Geschlechtsverteilung

Die INFAS-Studie 2000 ergab eine Prävalenz bei Männern von 5,5 % zu 4,0 % bei Frauen [8, 40, 109]. Auswertungen zur alters- und geschlechtsspezifischen Behandlungshäufigkeit von Harnsteinleiden in Krankenhäusern auf der Basis von GEK-Daten (2000-2004) zeigen eine deutlich höhere Behandlungsrate bei Männern als bei Frauen (vergleiche mit Kapitel 3, Abbildung 3-2). Dieses Ergebnis stimmt mit der Auswertung unseres Kranken-

guts überein. So fanden wir in unserem Untersuchungsgut aus den Jahren 1990 - 2002 ein Verhältnis von 2,1:1 für Männer zu Frauen (siehe Abbildung 2-2).

Dabei die Aufteilung nach regionalen Einsendern:

Bayern: n = 809, 2,37:1; Baden-Württemberg: n = 5009, 2,1:1; Saarland : n = 998, 2,27:1.

Persönliche Verhaltensweisen sind ebenfalls von Einfluss. So erhöht beispielsweise **Stress** das Risiko, an einem Harnstein zu erkranken [16, 22, 69]. Hierbei spielt pathogenetisch der ergotrope Reflex mit vermehrter Adrenalinausschüttung eine Rolle. Die resultierende Vasokonstriktion (Vas efferens) führt zur Stauungshyperämie im Glomerulum und verminderem Abtransport von Stoffwechselprodukten [14]. Im Tierexperiment fanden sich nach Adrenalininjektion in diesem Sinne hyperämische bzw. ischämische Veränderungen an der Niere [55, 94]. Diese Vorgänge können ursächlich für eine Steinbildung sein.

Auch das **Klima** beeinflusst die Häufigkeit der Harnsteinerkrankung: Infolge eines starken Flüssigkeitsverlusts über die Haut steigt die Übersättigung des Urins mit steinbildenden Substanzen und konsequenterweise das Risiko der Harnsteinbildung [52, 76, 90, 92]. Dieser Zusammenhang dürfte auch der Grund für saisonale Schwankungen der Harnsteinbildung in Ländern mit gemäßigtem Klima sein [30, 31].

Ein wichtiger **Umweltfaktor** ist die Zusammensetzung des Trinkwassers. Widersprüchlich sind die Aussagen über den Einfluss des Härtegrades des Trinkwassers [19, 20, 88, 89, 90]. Niedrige Quotienten für Kalzium/Strontium, Magnesium/Strontium und Magnesium/Kalzium werden in Zusammenhang mit einem erhöhten Steinbildungsrisiko gebracht [57, 58, 73].

Die **Ethnizität** spielt ebenfalls eine bedeutende Rolle. Verschiedene Studien zeigen, dass Steine bei farbigen Afrikanern selten auftreten. Dafür sind nicht nur Ernährungsgewohnheiten verantwortlich. Farbige Afrikaner haben auch einen anderen Kalzium- und Oxalatstoffwechsel als weiße Afrikaner. Außerdem besitzen verschiedene inhibitorische Urinproteine wie Tamm-Horsfall-Protein und Albumin bei farbigen Afrikanern ein höheres inhibitorisches Potential als bei weißen Afrikanern [24, 61, 81], wobei die quantitative Tamm-Horsfall-Protein-Ausscheidung bei farbigen Afrikanern keinen Unterschied zur weißen Bevölkerung aufweist [15a].

Die **Heredität** ist ein wichtiger Faktor bei einigen seltenen monogenen Harnsteinarten, z.B. Zystinstein (Zystinurie) bzw. Kalziumoxalatsteine (primäre Hyperoxalurie), d.h. durch Gene mit nur einem Locus für die entsprechende Anfälligkeit [4, 36, 43, 49, 91, 110]. Für die häufigste Steinart, das idiopathische Kalziumoxalatsteinleiden ist ein polygener Status anzunehmen, d.h. es müssen Gene mit zwei oder mehr Loci für entsprechende Anfälligkeit vorliegen. Eine Situation, die die Aufklärung bisher erschwert.

Zu bedenken ist darüber hinaus, dass die hier beschriebene familiäre Prädisposition auf gleichartige Lebens- und Ernährungsgewohnheiten zurückzuführen ist [9, 27, 105].

2.3 Steinzusammensetzung

In den Industrieländern besteht die Mehrzahl der Harnsteine aus Kalziumoxalat und Kalziumphosphat. Sie machen 70-90 % aller Steine aus [33, 59, 60, 65, 83, 84]. Andere Komponenten wie Harnsäure, Struvit und Zystin sind verhältnismäßig selten. Aus verschiedenen Gründen findet man in bestimmten Regionen aber deutlich häufiger Harnsäuresteine [44, 97].

Die endemischen kindlichen Harnblasensteine in den Entwicklungsländern bestehen hauptsächlich aus Struvit [7, 28, 39, 67, 68, 71, 87].

Die **Steinzusammensetzung** (Abbildung 2-3) ist der wesentliche prognostische Faktor im Hinblick auf den **natürlichen Verlauf** der Steinerkrankung und die **Rezidivrate**.

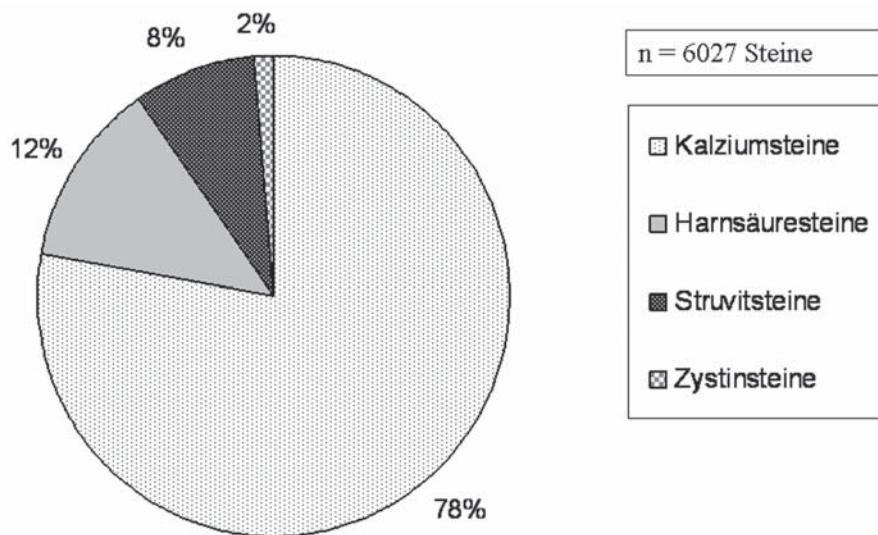


Abbildung 2-3: Steinzusammensetzung in den Industrieländern (Beispiel: Krankengut der Universitätsklinik Tübingen von 1990 bis 2002).

2.3.1 Kalziumsteine

Kalziumhaltige Steine (Weddellit, Whewellit, Karbonatapatit und Brushit) sind die häufigsten Steine (70-90 % aller Steine) [33, 59, 60, 65, 83, 84]. Das Verhältnis Männer zu Frauen beträgt etwa 1,2-2 zu 1 [5, 17, 60, 107]. Für Weddellit, Whewellit und Apatit wird die durchschnittliche Rezidivrate mit 30-40 % angegeben. Die Steinfrequenz beträgt

ohne Metaphylaxe 0,10-0,15 Steine/Patient/Jahr. Für Brushit ist mit einer Rezidivrate von rund 65 % zu rechnen [83, 95].

Die Rezidivrate erhöht sich mit der Beobachtungszeit, allerdings nicht linear. Während der ersten vier Jahre nach der Erstmanifestation ist das Rezidivrisiko am höchsten [2, 63, 99]. Der Anteil der rezidivfreien Patienten nach 1, 2, 3, 4, 5 und 10 Jahren beträgt rund 90, 80, 70, 60, 55 und 40 %. Mehr als 50 % aller rezidivierenden Steinbildner erleiden nur **ein** Rezidiv in ihrem Leben. Nur 10 % aller rezidivierenden Steinpatienten erleben mehr als drei Rezidive [95].

Die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie erhöht das Rezidivrisiko und das Wachstum von Restfragmenten [21, 53, 101]. Andere Risikofaktoren für das Rezidiv sind männliches Geschlecht, multiple Steine, untere Kelchsteine, frühe Erststeinepisode, familiäre Belastung und Komplikationen bei der Steinentfernung [95]. Die metabolische Abklärung ist kein guter Prädiktor für das Rezidivrisiko nach einer ersten Steinepisode bei Kalziumsteinbildnern [96]. In Anbetracht dieser Zusammenhänge ist es sinnvoll, spezielle Metaphylaxemaßnahmen auf rezidivierende Kalziumsteinbildner zu beschränken (Ausnahme Brushitsteine). Hier senken metaphylaktische Maßnahmen (Diät, Medikamente) die Rezidivrate definitiv auf 5-10 % [21, 108].

2.3.2 Harnsäuresteine

Rund 5-15 % aller Steine sind Harnsäuresteine, in manchen Regionen aber auch bis zu 25 % (teilweise bis zu 75 %) [44, 46, 48, 60, 84, 97]. In der geriatrischen Population ist die Inzidenz höher als in der allgemeinen Population [34]. Bei Männern haben Harnsäuresteine eine wesentlich höhere Prävalenz als bei Frauen (bis 11 / 1) [48, 60, 97]. Es liegen nur wenige Daten zum natürlichen Verlauf der Harnsäuresteinerkrankung vor [71, 82, 84, 97]. In der Literatur werden Rezidivraten zwischen 20 % in der allgemeinen und bis zu 100 % in hoch selektionierten Populationen berichtet. Eine spezielle Metaphylaxe kann die Rezidivraten auf praktisch 0 % senken [71, 82, 83].

2.3.3 Struvitsteine

Struvit (Magnesiumammoniumphosphat) ist neben Karbonatapatit der häufigste Bestandteil von Harnwegsinfektsteinen. Die Steinbildung wird durch Harnwegsinfektionen mit Urease bildenden Bakterien hervorgerufen [15]. Struvitsteine kommen bei Frauen häufiger als bei Männern vor, ebenso bei Kindern und älteren Menschen [35, 60]. Struvit als Hauptbestandteil findet man bei 5-15 % aller Steine [23, 60, 66, 104, 111]. Struvitsteine können rasch innerhalb einiger Wochen wachsen [23, 38]. Im Falle von Restfragmenten nach Steintherapie und/oder persistierenden Harnwegsinfektionen ist die Rezidivrate mit bis zu 70 % außerordentlich hoch [12, 66]. Struvitsteinpatienten haben ein hohes Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion [32]. Die adäquate Meta-

phylaxe (d.h. komplette Steinsanierung mit Entfernung sämtlicher Fragmente, konsequente antibiotische Therapie) kann die Rezidivrate auf rund 10 % senken [50].

2.3.4 Zystinsteine

Nur maximal 1-2 % aller Harnsteine bestehen aus Zystin [4, 29, 60]. Zystinsteine bilden sich bei Patienten mit Zystinurie, einem autosomal rezessiv vererbten monogenen Defekt des Aminosäurentransports im Nierentubulus [11, 72]. Zystinsteine trifft man häufiger bei Frauen als bei Männern an [60]. Die Rezidivrate ist außerordentlich hoch (bis zu 90-100 %). Da die Metaphylaxemaßnahmen nur schwer zu befolgen sind und daher nicht ausreichend akzeptiert werden, die Compliance damit gering ist, sind die Ergebnisse der Metaphylaxe beim Zystinsteinleiden deutlich schlechter als bei anderen Steinarten. Selbst bei Patienten, die sich im Wesentlichen an die Vorgaben halten, beträgt die Steinfrequenz rund 0,2/Patient/Jahr [60]. Daher haben Zystinsteinpatienten ein deutlich höheres Risiko für eine Niereninsuffizienz als Kalziumoxalatsteinbildner [10].

2.4 Literatur

1. Abomelha MS, al Khader AA, Arnold J: Urolithiasis in Saudi Arabia. *Urology* 35: 31-34, 1990.
2. Ahlstrand C, Tiselius HG: Recurrences during a 10-year follow-up after first renal stone episode. *Urol.Res.* 18: 397-399, 1990.
3. Akinci M, Esen T, Tellaloglu S: Urinary stone disease in Turkey: an updated epidemiological study. *Eur. Urol.* 20: 200-203, 1991.
4. Ala-Opas M: Cystine urolithiasis in Finland. *Ann.Chir Gynaecol.* 78: 136-141, 1989.
5. Alapont Perez FM, Galvez CJ, Varea HJ, Colome BG, Olaso OA, Sanchez B, Jr.: [Epidemiology of urinary lithiasis]. *Actas Urol.Esp.* 25: 341-349, 2001.
6. Andersen DA: A survey of the incidence of urolithiasis in Norway from 1853 to 1960. *J.Oslo.City Hosp.* 16: 101-147, 1966.
7. Angwafo FF, III, Daudon M, Wonkam A, Kuwong PM, Kropp KA: Pediatric urolithiasis in sub-saharan Africa: a comparative study in two regions of Cameroon. *Eur.Urol.* 37: 106-111, 2000.
8. Asper R: Epidemiology and socioeconomic aspects of urolithiasis. *Urol.Res.* 13: 1-5, 1984.
9. Asper R: Harnsteinanalytik. Habilitationsschrift, Universität Zürich, 1982.
10. Assimos DG, Leslie SW, Ng C, Streem SB, Hart LJ: The impact of cystinuria on renal function. *J.Urol.* 168: 27-30, 2002.
11. Barbey F, Joly D, Rieu P, Mejean A, Daudon M, Jungers P: Medical treatment of cystinuria: critical reappraisal of long-term results. *J.Urol.* 163: 1419-1423, 2000.

12. Beck EM, Riehle RA, Jr.: The fate of residual fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy of infection stones. *J.Urol.* 145: 6-9, 1991.
13. Bengtsson C, Lennartsson J, Lindquist O, Noppa H: Renal stone disease-experience from a population study of women in Gothenburg, Sweden. *Scand.J.Urol.Nephrol. Suppl* 53: 39-43, 1980.
14. Bichler K-H, Porzsolt F, Naber K: Proteinurie unter körperlicher Belastung. *DMW* 34: 1229-1234, 1972.
15. Bichler K-H, Eipper E, Naber K: Infektinduzierte Harnsteine. *Urologe A* 42: 47-55, 2003.
- 15a. Bichler K-H, Ideler V: Uromukoidausscheidung bei farbigen Afrikanern. In: Gasser G und Vahlensieck W: Pathogenese und Klinik der Harnsteine V. Steinkopff, Darmstadt, 1977.
16. Blacklock NJ: The pattern of urolithiasis in the Royal Navy. *J.R.Nav.Med.Serv.* 51: 99-111, 1965.
17. Borghi L, Ferretti PP, Elia GF, Amato F, Melloni E, Trapassi MR, Novarini A: Epidemiological study of urinary tract stones in a northern Italian city. *Br.J.Urol.* 65: 231-235, 1990.
18. Buchholz NP, Abbas F, Afzal M, Khan R, Rizvi I, Talati J: The prevalence of silent kidney stones - an ultrasonographic screening study. *J.Pak.Med.Assoc.* 53: 24-25, 2003.
19. Churchill D, Bryant D, Fodor G, Gault MH: Drinking water hardness and urolithiasis. *Ann.Intern.Med.* 88: 513-514, 1978.
20. Churchill DN, Maloney CM, Bear J, Bryant DG, Fodor G, Gault MH: Urolithiasis - a study of drinking water hardness and genetic factors. *J.Chronic.Dis.* 33: 727-731, 1980.
21. Cicerello E, Merlo F, Gambaro G, Maccatrazzo L, Fandella A, Baggio B, Anselmo G: Effect of alkaline citrate therapy on clearance of residual renal stone fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy in sterile calcium and infection nephrolithiasis patients. *J.Urol.* 151: 5-9, 1994.
22. Clark JY: Renal calculi in army aviators. *Aviat.Space Environ.Med.* 61: 744-747, 1990.
23. Cohen TD, Preminger GM: Struvite calculi. *Semin.Nephrol.* 16: 425-434, 1996.
24. Craig T, Rodgers A and Brandt W: Comparison of Tamm Horsfall Mucoprotein (THM) in normal and stone-forming Caucasian and African males in South Africa. In: Rodgers A, Hibbert B, Hess B, Khan S, and Preminger GM (Hrsg.): *Urolithiasis 2000*. University Press, Cape Town, 119-130, 2004.
25. Curhan GC, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ: Regional variation in nephrolithiasis incidence and prevalence among United States men. *J.Urol.* 151: 838-841, 1994.
26. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Speizer FE, Stampfer MJ: Body size and risk of kidney stones. *J.Am.Soc.Nephrol.* 9: 1645-1652, 1998.
27. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ: Family history and risk of kidney stones. *J.Am. Soc. Nephrol.* 8: 1568-1573, 1997.
28. Ekwere PD: Urinary calculous disease in south-eastern Nigeria. *Afr.J.Med.Med.Sci.* 24: 289-295, 1995.
29. Feld RD: Cystinuria. *Crit Rev.Clin.Lab Sci.* 26: 243-261, 1988.

30. Formiconi G, Tagliaferri G: Weather and the incidence of urinary stone colics in the Province of Florence. *Int.J.Biometeorol.* 28: 147-156, 1984.
31. Fujita K: Weather and the incidence of urinary stone colic in Tokyo. *Int.J.Biometeorol.* 31: 141-146, 1987.
32. Gambaro G, Favaro S, D'Angelo A: Risk for renal failure in nephrolithiasis. *Am.J.Kidney Dis.* 37: 233-243, 2001.
33. Gault MH, Chafe L: Relationship of frequency, age, sex, stone weight and composition in 15,624 stones: comparison of results for 1980 to 1983 and 1995 to 1998. *J.Urol.* 164: 302-307, 2000.
34. Gentle DL, Stoller ML, Bruce JE, Leslie SW: Geriatric urolithiasis. *J.Urol.* 158: 2221-2224, 1997.
35. Gettman MT, Segura JW: Struvite stones: diagnosis and current treatment concepts. *J.Endourol.* 13: 653-658, 1999.
36. Giugliani R, Ferrari I: Some observations on genetic factors in urolithiasis. *Urology* 17: 33-38, 1981.
37. Goldfarb DS: Increasing prevalence of kidney stones in the United States. *Kidney Int.* 63: 1951-1952, 2003.
38. Griffith DP, Osborne CA: Infection (urease) stones. *Miner.Electrolyte Metab* 13: 278-285, 1987.
39. Harrache D, Mesri A, Addou A, Semmoud A, Lacour B, Daudon M: [Urolithiasis in children in West Algeria]. *Ann.Urol., Paris* 31: 84-88, 1997.
40. Hesse A, Brändle E, Wilbert D, Köhrmann KU, Alken P: Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. *Eur.Urol.* 44: 709-713, 2003.
41. Hesse A, Siener R: Current aspects of epidemiology and nutrition in urinary stone disease. *World J.Urol.* 15: 165-171, 1997.
42. Hienzsch E und Schneider H-J: *Der Harnstein*. Gustav-Fischer, 1973.
43. Hoppe B, Langman CB: A United States survey on diagnosis, treatment, and outcome of primary hyperoxaluria. *Pediatr.Nephrol.* 18: 986-991, 2003.
44. Hossain RZ, Ogawa Y, Hokama S, Morozumi M, Hatano T: Urolithiasis in Okinawa, Japan: a relatively high prevalence of uric acid stones. *Int.J.Urol.* 10: 411-415, 2003.
45. Hsu TC, Chen J, Huang HS, Wang CJ: Association of changes in the pattern of urinary calculi in Taiwanese with diet habit change between 1956 and 1999. *J.Formos.Med. Assoc.* 101: 5-10, 2002.
46. Ibrahim A, Zein M, Beleil O: Uric acid lithiasis in the Sudan. *J.Trop.Med.Hyg.* 80: 173-176, 1977.
47. Iguchi M, Umekawa T, Katoh Y, Kohri K, Kurita T: Prevalence of urolithiasis in Kaizuka City, Japan - an epidemiologic study of urinary stones. *Int.J.Urol.* 3: 175-179, 1996.
48. Ito H, Kotake T, Nomura K, Masai M: Clinical and biochemical features of uric acid nephrolithiasis. *Eur.Urol.* 27: 324-328, 1995.

49. Ito H, Murakami M, Miyauchi T, Mori I, Yamaguchi K, Usui T, Shimazaki J: The incidence of cystinuria in Japan. *J.Urol.* 139: 1013-1014, 1983.
50. Jarrar K, Boedeker RH, Weidner W: Struvite stones: long term follow up under metaphylaxis. *Ann.Urol.*, Paris 30: 113-117, 1996.
51. Johnson CM, Wilson DM, O'Fallon WM, Malek RS, Kurland LT: Renal stone epidemiology: a 25-year study in Rochester, Minnesota. *Kidney Int.* 16: 624-631, 1979.
52. Kambal A, Wahab EM, Khattab AH: Urolithiasis in Sudan. Geographical distribution and the influence of climate. *Trop.Geogr.Med.* 31: 75-79, 1979.
53. Kamihira O, Ono Y, Katoh N, Yamada S, Mizutani K, Ohshima S: Long-term stone recurrence rate after extracorporeal shock wave lithotripsy. *J.Urol.* 156: 1367-1371, 1996.
54. Kim SC, Moon YT, Hong YP, Hwang TK, Choi SH, Kim KJ, Sul CK, Park TC, Kim YG, Park KS: Prevalence and risk factors of urinary stones in Koreans. *J.Korean Med.Sci.* 13: 138-146, 1998.
55. King S.E., Baldwin D.S.: Production of renal ischemia and proteinuria in man by the adrenal medullary hormones. *Amer. J. Med.* 20: 217, 1956.
56. Kodama H, Ohno Y: [Descriptive epidemiology of urolithiasis]. *Hinyokika Kiyo* 35: 923-934, 1989.
57. Kohri K, Ishikawa Y, Iguchi M, Kurita T, Okada Y, Yoshida O: Relationship between the incidence infection stones and the magnesium-calcium ratio of tap water. *Urol.Res.* 21: 269-272, 1993.
58. Kohri K, Kodama M, Ishikawa Y, Katayama Y, Takada M, Katoh Y, Kataoka K, Iguchi M, Kurita T: Magnesium-to-calcium ratio in tap water and its relationship to geological features and the incidence of calcium-containing urinary stones. *J.Urol.* 142: 1372-1375, 1989.
59. Koide T, Oka T, Takaha M, Sonoda T: Urinary tract stone disease in modern Japan. Stone incidence, composition and possible causes in Osaka district. *Eur.Urol.* 13: 403-407, 1986.
60. Leusmann DB, Blaschke R, Schmandt W: Results of 5,035 stone analyses: a contribution to epidemiology of urinary stone disease. *Scand.J.Urol.Nephrol.* 24: 205-210, 1990.
61. Lewandowski S, Rodgers A, Schloss I: The influence of a high-oxalate/low-calcium diet on calcium oxalate renal stone risk factors in non-stone-forming black and white South African subjects. *BJU.Int.* 87: 307-311, 2001.
62. Ljunghall S: Incidence and natural history of renal stone disease and its relationship to calcium metabolism. *Eur.Urol.* 4: 424-430, 1978.
63. Ljunghall S, Danielson BG: A prospective study of renal stone recurrences. *Br.J.Urol.* 56: 132-134, 1984.
64. Ljunghall S, Lithell H, Skarfors E: Prevalence of renal stones in 60-year-old men. A 10-year follow-up study of a health survey. *Br.J.Urol.* 60: 10-13, 1987.

65. Mandel NS, Mandel GS: Urinary tract stone disease in the United States veteran population. II. Geographical analysis of variations in composition. *J.Urol.* 142: 1516-1521, 1989.
66. Martinez-Pineiro JA, de Iriarte EG, Armero AH: The problem of recurrences and infection after surgical removal of staghorn calculi. *Eur.Urol.* 8: 94-101, 1982.
67. Mbonu O, Attah C, Ikeakor I: Urolithiasis in an African population. *Int.Urol.Nephrol.* 16: 291-296, 1984.
68. Mkony CA, Chuwa LM, Kahamba JF, Mteta KA, Mbemba NA: Urinary stone disease in Dar es Salaam. *East Afr.Med.J.* 68: 461-467, 1991.
69. Najem GR, Seebode JJ, Samady AJ, Feuerman M, Friedman L: Stressful life events and risk of symptomatic kidney stones. *Int.J.Epidemiol.* 26: 1017-1023, 1997.
70. Ni YH, Tsau YK, Chen CH, Hsu TC, Lee JD, Tsai WS: Urolithiasis in children. *Zhonghua Min Guo.Xiao.Er.Ke.Yi.Xue.Hui.Za Zhi.* 32: 9-16, 1991.
71. Pak CY, Sakhaei K, Fuller C: Successful management of uric acid nephrolithiasis with potassium citrate. *Kidney Int.* 30: 422-428, 1986.
72. Pietrow PK, Auge BK, Weizer AZ, Delvecchio FC, Silverstein AD, Mathias B, Albala DM, Preminger GM: Durability of the medical management of cystinuria. *J.Urol.* 169: 68-70, 2003.
73. Pivovarov I, Konashinskii AV: [The role of chemical composition of drinking water in predicting the incidence of urolithiasis]. *Gig.Sanit.* 11-13, 1989.
74. Reis-Santos JM: Age of first stone episode. In: Rodgers A, Hibbert B, Hess B, Khan S and Preminger GM (Hrsg.): *Urolithiasis 2000*. University Press, Cape Town, 375-378, 2000.
75. Robertson WG: Epidemiology of urinary stone disease. *Urol.Res.* 18 Suppl 1: S3-S8, 1990.
76. Robertson WG: Renal stones in the tropics. *Semin.Nephrol.* 23: 77-87, 2003.
77. Robertson WG, Heyburn PJ, Peacock M, Hanes FA, Swaminathan R: The effect of high animal protein intake on the risk of calcium stone-formation in the urinary tract. *Clin. Sci.(Lond)* 57: 285-288, 1979.
78. Robertson WG, Peacock M: The pattern of urinary stone disease in Leeds and in the United Kingdom in relation to animal protein intake during the period 1960-1980. *Urol. Int.* 37: 394-399, 1982.
79. Robertson WG, Peacock M, Hodgkinson A: Dietary changes and the incidence of urinary calculi in the U.K. between 1958 and 1976. *J.Chronic.Dis.* 32: 469-476, 1979.
80. Robertson WG, Whitfield HN, Unwin RJ, Mansell MA and Neild GH: Possible causes of the changing pattern of the age of onset of urinary stone disease in the UK. In: Rodgers A, Hibbert B, Hess B, Khan S and Preminger GM (Hrsg.): *Urolithiasis 2000*. University Press, Cape Town 375-378, 2000.
81. Rodgers AL, Lewandowski S: Effects of 5 different diets on urinary risk factors for calcium oxalate kidney stone formation: evidence of different renal handling mechanisms in different race groups. *J.Urol.* 168: 931-936, 2002.

82. Rodman JS: Prophylaxis of uric acid stones with alternate day doses of alkaline potassium salts. *J.Urol.* 145: 97-99, 1991.
83. Schneider HJ und Berg C: Epidemiologische Aussagen zum Harnsteinleiden auf der Grundlage von 100.000 Harnsteinanalysen unter besonderer Berücksichtigung der Rezidive. *Fortschr.Urol.Nephrol.* 17, 34-39, 1981.
84. Schubert G, Chudnovskaja MV, Brien G, Tynaliev MT, Popovkin NN, Timin AR: [The characteristics of the chemical composition and structure of urinary stones and their prevalence in the cities of Moscow, Berlin and of the Kirghiz SSR]. *Urol.Nefrol., Moskau,* 49-54, 1990.
85. Schumann HJ: Die Häufigkeit der Urolithiasis im Sektionsgut des Pathologischen Instituts St. Georg. Leipzig. *Zentralbl Allg Pathol* 105: 88, 1963.
86. Scott R: Prevalence of calcified upper urinary tract stone disease in a random population survey. Report of a combined study of general practitioners and hospital staff. *Br.J.Urol.* 59: 111-117, 1987.
87. Shah AM, Kalmunkar S, Punekar SV, Billimoria FR, Bapat SD, Deshmukh SS: Spectrum of pediatric urolithiasis in western India. *Indian J.Pediatr.* 58: 543-549, 1991.
88. Sierakowski R, Finlayson B, Landes R: Stone incidence as related to water hardness in different geographical regions of the United States. *Urol.Res.* 7: 157-160, 1979.
89. Singh PP, Kiran R: Are we overstressing water quality in urinary stone disease? *Int. Urol.Nephrol.* 25: 29-36, 1993.
90. Singh PP, Singh LB, Prasad SN, Singh MG: Urolithiasis in Manipur (north eastern region of India). Incidence and chemical composition of stones. *Am.J.Clin.Nutr.* 31: 1519-1525, 1978.
91. Smith A, Wilcken B: Homozygous cystinuria in New South Wales. A study of 110 individuals with cystinuria ascertained by methods other than neonatal screening. *Med. J.Aust.* 141: 500-502, 1984.
92. Soucie JM, Coates RJ, McClellan W, Austin H, Thun M: Relation between geographic variability in kidney stones prevalence and risk factors for stones. *Am.J.Epidemiol.* 143: 487-495, 1996.
93. Sreenevasan G: Urinary stones in Malaysia - its incidence and management. *Med. J.Malaysia* 45: 92-113, 1990.
94. Starr I: The production of albuminuria by renal vasoconstriction in animals and man. *J. exp. Med.* 43: 31, 1926.
95. Strohmaier WL: Course of calcium stone disease without treatment. What can we expect? *Eur.Urol.* 37: 339-344, 2000.
96. Strohmaier WL, Kellner T, Lahme S and Bichler K-H: Calcium oxalate urolithiasis - Course of the disease in first stone formers without metaphylaxis. In: Borghi L, Meschi T, Briganti A, Schianchi T and Novarini A (Hrsg.): *Kidney Stones*. Editoriale Bios., Cosenza 181-184, 1999.

97. Strohmaier WL and Weigl A: Stone composition in Upper Franconia - unusually high percentage of uric acid lithiasis. In: Jungers P and Daudon M (Hrsg.): Renal Stone Disease. Elsevier Science. Amsterdam, New York 10-11, 1997.
98. Strohmaier WL, Bichler K-H, Schmid M, Schlegel G, Schreiber M: Das Tübinger Harnsteinregister. In: Gasser G, Vahlensieck W (Hrsg.): Pathogenese und Klinik der Harnsteine XIII. Steinkopff, Darmstadt 1988, 17-21.
99. Sutherland JW, Parks JH, Coe FL: Recurrence after a single renal stone in a community practice. Miner.Electrolyte Metab 11: 267-269, 1985.
100. Takeuchi H, Yoshida H, Isogawa Y, Taki Y: [Prevalence of upper urinary tract stones in Tajima, north Hyogo, Japan]. Hinyokika Kiyo 45: 165-168, 1999.
101. Tashiro K, Iwamuro S, Nakajo H, Hatano T, Furuta A, Noda K, Kawashima A: [Stone recurrence after stone free status with extracorporeal shock wave lithotripsy]. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 88: 434-438, 1997.
102. Trinchieri A: Epidemiology of urolithiasis. Arch.Ital.Urol.Androl 68: 203-249, 1996.
103. Trinchieri A, Coppi F, Montanari E, Del Nero A, Zanetti G, Pisani E: Increase in the prevalence of symptomatic upper urinary tract stones during the last ten years. Eur.Urol. 37: 23-25, 2000.
104. Trinchieri A, Curhan G, Karlsen S and Jun Wu K: Epidemiology. In: Segura J, Conort P, Khouri S, Pak CY, Preminger GM and Tolley D (Hrsg.): Stone Disease. Health Publications, Paris 13-29, 2003.
105. Trinchieri A, Mandressi A, Luongo P, Coppi F, Pisani E: Familial aggregation of renal calcium stone disease. J.Urol. 139: 478-481, 1988.
106. Tschöpe W, Ritz E, Haslbeck M, Mehnert H, Wesch H: Prevalence and incidence of renal stone disease in a German population sample. Klin.Wochenschr. 59: 411-413, 1981.
107. Vahlensieck EW, Bach D, Hesse A: Incidence, prevalence and mortality of urolithiasis in the German Federal Republic. Urol.Res. 10: 161-164, 1982.
108. Vahlensieck W, Hesse A, Nolde A: [Urolithiasis: the calculus is gone, what now? Principles of urinary calculus metaphylaxis]. Urologe A 32: W347-W357, 1993.
109. Vahlensieck W: Epidemiologie und Kausalfaktoren. In: Vahlensieck W (Hrsg.): Das Harnsteinleiden. Ursachen-Diagnose-Therapie. Springer-Verlag Berlin 1987.
110. Wong PN, Tong GM, Lo KY, Mak SK, Law EL, Wong AK: Primary hyperoxaluria: a rare but important cause of nephrolithiasis. Hong.Kong.Med.J. 8: 202-206, 2002.
111. Yoshida O, Okada Y: Epidemiology of urolithiasis in Japan: a chronological and geographical study. Urol.Int. 45: 104-111, 1990.
112. Yoshida O, Terai A, Ohkawa T, Okada Y: National trend of the incidence of urolithiasis in Japan from 1965 to 1995. Kidney Int. 56: 1899-1904, 1999.
113. Zaidman JL, Eidelman A, Pinto N, Negelev S, Assa S: Trends in urolithiasis in various ethnic groups and by age, in Israel. Clin.Chim.Acta 160: 87-92, 1986.

3 Epidemiologische Auswertungen von Krankenkassen-daten zum Harnsteinleiden

- Diagnosehäufigkeit in ambulanter und stationärer Versorgung

Thomas G. Grobe, Hans Dörning

3.1 Hintergrund – Auswertungsbasis

Vor dem Hintergrund ihrer administrativen Aufgaben verfügen Krankenkassen über eine Vielzahl versichertenbezogen erfasster Daten, die Rückschlüsse auf die Häufigkeit von Erkrankungen und deren Behandlung erlauben [8]. Im vorliegenden Kapitel sollen Informationen zum Thema Harnsteinleiden auf der Basis von Krankenkassendaten präsentiert werden. Dargestellt werden Ergebnisse zur Häufigkeit der Diagnose von Harnsteinleiden in der ambulanten ärztlichen Versorgung, zur Häufigkeit von Begleiterkrankungen bei Harnsteinleiden sowie zur Krankenhausbehandlung von Harnsteinleiden und deren Prognose in der Routineversorgung.

Grundlage der Auswertungen bilden aktuelle und längsschnittlich verfügbare Daten der Gmünder Ersatzkasse (GEK). Bei der GEK waren im Jahr 2004 bundesweit durchschnittlich ca. 1,4 Mio. Personen und damit etwa 1,7 % der deutschen Bevölkerung versichert [2]. Die Auswertungen können so auf Daten zurückgreifen, die im Rahmen epidemiologischer Primärerhebungen in vergleichbarem Umfang und bei einer entsprechend großen Population mit vertretbarem Aufwand nicht hätten erhoben werden können. Da die Geschlechts- und Altersstruktur von GEK-Versicherten im Vergleich zur bundesdeutschen Bevölkerung Unterschiede aufweist, werden nachfolgend in der Regel geschlechts- und altersstandardisierte Auswertungsergebnisse präsentiert [4], womit eine weitgehende Übertragbarkeit der Ergebnisse gewährleistet sein sollte. Hinweise auf die Gültigkeit dieser Annahme werden im Abschnitt zu Krankenhausbehandlungen geliefert.

3.2 Erfassung von Diagnosen in Krankenkassendaten

Erkrankungsbezogene Auswertungen hängen maßgeblich von der Erfassung von Diagnosen ab, weshalb an dieser Stelle kurz auf Grundlagen der Diagnosenerfassung in Kassendaten eingegangen werden soll. Diagnosen werden in den Daten von Krankenkassen grundsätzlich und ausschließlich in Form von Diagnoseschlüsseln erfasst. Der Diagnoseschlüssel determiniert damit zwangsläufig die Bezeichnungs- und Differenzierungsmöglichkeiten von Krankheiten in den Daten. Seit dem Jahr 2000 wird zur

Erfassung von Diagnosen in Daten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) die „Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten“ in der 10. Revision (ICD10) verwendet. Die amtliche und obligat zu verwendende Fassung der ICD10 wird in Deutschland vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) herausgegeben [1]. In der Systematik der ICD10 bildet das Harnsteinleiden bzw. die Urolithiasis eine Erkrankungsgruppe mit insgesamt vier Diagnosen auf der dreistelligen Ebene der ICD10 (vgl. Tabelle 3-1). Die vier Diagnoseschlüssel und weitere vierstellige Differenzierungen der einzelnen Diagnosen erlauben dabei vorrangig eine genauere Lokalisation der Steine innerhalb des Harntraktes. Eine Differenzierung nach der Zusammensetzung der Steine ist im ICD10 nicht vorgegeben und kann bei der Auswertung von entsprechenden Daten daher auch grundsätzlich nicht berücksichtigt werden.

ICD10	Bezeichnung
N20 - N23	Urolithiasis
N20	Nieren- und Ureterstein
N20.0	Nierenstein
N20.1	Ureterstein
N20.2	Nierenstein und Ureterstein gleichzeitig
N20.9	Harnstein, nicht näher bezeichnet
N21	Stein in unteren Harnwegen
N21.0	Stein in der Harnblase
N21.1	Urethrastein
N21.8	Stein in sonstigen unteren Harnwegen
N21.9	Stein in unteren Harnwegen, nicht näher bezeichnet
N22*	Harnstein bei andernorts klassifizierten Krankheiten
N22.0*	Harnstein bei Schistosomiasis
N22.8*	Harnstein bei sonstigen anderenorts klassifizierten Krankheiten
N23	Nicht näher bezeichnete Nierenkolik

Tabelle 3-1: Harnsteinleiden in der Systematik der ICD10.

Bezeichnungen gemäß ICD10 GM, Version 2004 (vgl. www.dimdi.de). *Die Diagnose N22 ist ausschließlich bei gleichzeitiger Nennung der Grunderkrankung zulässig und kann bei einer Krankenhausbehandlung nicht als Hauptdiagnose verwendet werden.

3.3 Häufigkeit von Harnsteinleiden in der ambulanten Versorgung

Hinweise auf das Vorliegen einer Erkrankung finden sich in den Routinedaten von Krankenkassen regelmäßig erst dann, wenn Versicherte einen Arzt aufsuchen oder eine anderweitige Leistung in Anspruch nehmen, die von der Kasse erstattet wird. Die überwiegende Zahl der Arztkontakte findet in Deutschland im Rahmen der ambulanten ärztlichen Versorgung statt, insofern ist in den diagnosebezogenen Daten zur ambulanten Versorgung im Vergleich zu anderen Datenquellen relativ häufig und patientenbezogen oftmals an erster Stelle mit einem Hinweis auf ein Harnsteinleiden zu rechnen.

Seit Beginn des Jahres 2004 werden den Gesetzlichen Krankenkassen erstmals Diagnosen aus der ambulanten Kassenärztlichen Versorgung versichertenbezogen und EDV-lesbar übermittelt [6]. Bis September 2005 lagen der GEK weitgehend vollständige Daten zur ambulanten Versorgung ihrer Versicherten im Kalenderjahr 2004 vor. Die Daten zu den 1,4 Mio. Versicherten der GEK umfassen allein für das Jahr 2004 Angaben zu 8,7 Mio. Behandlungsfällen mit der Angabe von mehr als 25 Mio. gültigen Diagnoseschlüsseln. Innerhalb des Jahres 2004 wurden nach altersstandardisierten Auswertungen von GEK-Daten 90,9 % aller Versicherten mindestens einmalig im Rahmen der kassenärztlichen Versorgung behandelt. Die Behandlungsquote lag bei Männern mit 87,1 % etwas unter der von Frauen, von denen innerhalb eines Jahres 94,5 % kassenärztliche Leistungen in Anspruch nahmen. Nur eine Minderheit der Population befand sich also während des Jahres 2004 nicht in ambulanter ärztlicher Behandlung (und verfügt insofern auch über keine Diagnoseangaben aus diesem Leistungsbereich).

		Anteil mit Diagnose in 2004		
ICD10	Diagnose	Männer	Frauen	gesamt
N20-N23	Urolithiasis	2,35 %	1,60 %	1,97 %
N20	Nieren- und Ureterstein	2,19 %	1,45 %	1,81 %
N21	Stein in unteren Harnwegen	0,09 %	0,04 %	0,06 %
N22	Harnstein b. andernorts klass. Krankh.	0,006 %	0,005 %	0,005 %
N23	Nicht näher bezeichnete Nierenkolik	0,24 %	0,22 %	0,23 %

Tabelle 3-2: Bevölkerungsanteile mit ambulanter Diagnose von Harnsteinleiden.

Datenbasis: GEK-Versicherte am 1.1.2004 mit mindestens 183 Versicherungstagen in 2004 (n = 1.299.154); standardisierte Ergebnisse gemäß Alters- und Geschlechtsstruktur in Deutschland am 31.12.2003.

Von den Versicherten erhielten innerhalb des Jahres 2004 im Rahmen der ambulanten Versorgung knapp 2 % die Diagnose eines Harnsteinleidens (vgl. Tabelle 3-2). Männer sind mit einer Diagnoserate von 2,35 % insgesamt erheblich häufiger betroffen als Frauen mit einer Diagnoserate von 1,6 %. Mit Abstand am häufigsten für die Angabe einer Urolithiasis im Sinne der ICD10 wird der Diagnoseschlüssel N20 „Nieren- und Ureterstein“ verwendet. Eine gewisse Bedeutung kommt auch noch der relativ unspezifischen Diagnose „Nicht näher bezeichnete Nierenkolik“ (N23) zu. Demgegenüber besitzen die Diagnosen N21 und N22 nur eine untergeordnete Bedeutung. Die in Tabelle 3-2 angegebenen Bevölkerungsanteile lassen sich auch zur Kalkulation von Patientenzahlen in der bundesdeutschen Bevölkerung nutzen:

Im Rahmen der ambulanten ärztlichen Versorgung erhielten in Deutschland innerhalb des Jahres 2004 schätzungsweise 1,6 Mio. Patienten bzw. etwa 2 % der Bevölkerung die Diagnose Urolithiasis. Männer sind merklich häufiger als Frauen betroffen. So wurde die Diagnose Urolithiasis (ICD10: N20-N23) nach den vorliegenden Zahlen im Jahr 2004 bei insgesamt 939 Tsd. männlichen sowie bei 670 Tsd. weiblichen Patienten in Deutschland gestellt.

Die hier berechneten Diagnoseraten entsprechen methodisch am ehesten Angaben zur Einjahresprävalenz der Urolithiasis aus epidemiologischen Studien. Nach den Ergebnissen einer 2003 publizierten, repräsentativen telefonischen Befragung waren in Deutschland innerhalb des Jahres 2000 1,47 % der Bevölkerung ab einem Alter von 14 Jahren von den Symptomen einer akuten Urolithiasis betroffen. Die Einjahresprävalenz einer symptomatischen Urolithiasis lag in dieser Studie unter Frauen bei 1,22 % und unter befragten Männern bei 1,76 % [3]. Berücksichtigt man, dass in den aktuell ausgewerteten ambulanten Daten nicht ausschließlich Erstdiagnosen oder symptomatische Fälle, sondern zum Teil auch Erkrankungsfälle aus zurückliegenden Jahren mit mehr oder minder ausgeprägtem Fortbestehen von Befunden dokumentiert sein dürfen, führen beide Zugangswege zu grundsätzlich gut miteinander vergleichbaren Ergebnissen.

Werden in epidemiologischen Studien explizit Lebenszeitprävalenzen erfragt (z.B. mit der Frage: „Litten Sie jemals unter ...“) oder würden asymptomatische Fälle, z.B. durch ein Ultraschallscreening, systematisch erfasst, sind deutlich höhere Prävalenzschätzer für die Urolithiasis zu erwarten. So gaben beispielsweise in der Befragung zum Bundesgesundheitssurvey 1998 insgesamt 8,0 % der Männer und 6,0 % der Frauen bzw. 7,0 % aller Befragten im Alter zwischen 18 bis 79 Jahren an, bis zum Befragungszeitpunkt jemals „Nierenkoliken, Nierensteine“ gehabt zu haben [5]. In der bereits zitierten Studie von Hesse et al. [3] wird die Lebenszeitprävalenz für Harnsteinleiden in Deutschland mit insgesamt 4,7 % deutlich niedriger angegeben (5,5 % bei Männern und 4,0 % bei Frauen). Eine Abschätzung von Lebenszeitprävalenzen ist auf Basis der kassenseitig erst kurzzeitig verfügbaren Daten zur ambulanten Versorgung bislang nicht möglich.

3.3.1 Diagnoseraten nach Altersgruppen

Der Umfang der GEK-Daten erlaubt eine differenzierte Darstellung der Diagnoseraten in Altersgruppen. Das Risiko für die Diagnose Urolithiasis variiert erwartungsgemäß deutlich mit dem Alter. Abbildung 3-1 zeigt Diagnoseraten aus der ambulanten ärztlichen Versorgung in 5-Jahres-Altersgruppen getrennt für beide Geschlechter.

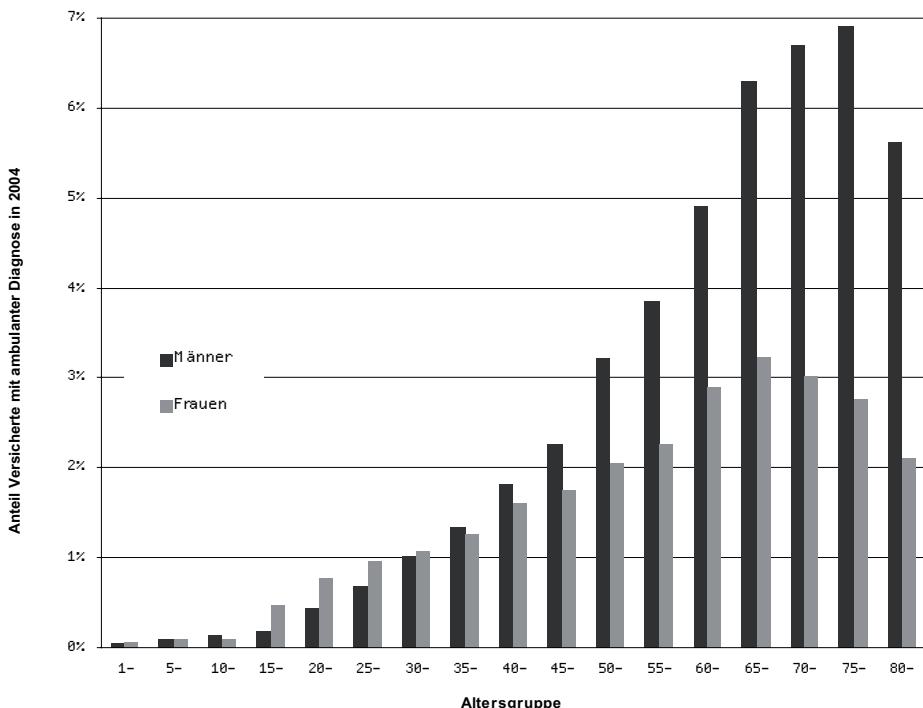


Abbildung 3-1: Diagnoseraten Urolithiasis (N20-N23) nach Geschlecht und Alter 2004.

Vor der Vollendung des 15. Lebensjahres ist die Diagnose von Harnsteinen verhältnismäßig selten, typischerweise sind weniger als 0,1 % der Altersjahrgänge innerhalb eines Jahres betroffen. Im Alter zwischen 15 und 34 Jahren wird die Diagnose einer Urolithiasis etwas häufiger bei Frauen als bei Männern gestellt. Dieses Ergebnis könnte zumindest partiell darauf zurückzuführen sein, dass Frauen in entsprechenden Altersgruppen regelmäßiger einen Arzt aufsuchen als Männer gleichen Alters und damit Harnsteine eher als Nebenbefund festgestellt werden können (z.B. vom Gynäkologen).

Nach Vollendung des 35. Lebensjahrs übersteigt die Diagnoserate bei beiden Geschlechtern die 1%-Grenze. Mit zunehmendem Alter sind insbesondere Männer verstärkt betroffen. Sehr deutliche Geschlechtsdifferenzen imponieren im Alter ab 65 Jahren. In der entsprechenden Altersgruppe liegen die Diagnoseraten bei Männern mit 6,3 % etwa doppelt so hoch wie bei Frauen mit 3,24 %. Während Harnsteine bei Frauen nach dem 70. Lebensjahr mit abnehmender Wahrscheinlichkeit diagnostiziert werden,

steigt die Diagnoserate bei Männern noch weiter an. Erst nach Vollendung des 80. Lebensjahres finden sich in den vorliegenden Daten auch bei Männern rückläufige Diagnoseraten.

Vor Vollendung des 15. Lebensjahres ist die Diagnose einer Urolithiasis im Rahmen der ambulanten Versorgung relativ selten, typischerweise sind weniger als 0,1 % aller Personen aus entsprechenden Altersgruppen betroffen. Harnsteinleiden werden mit steigendem Alter zwischen 15 und 69 Jahren bei beiden Geschlechtern zunehmend häufiger diagnostiziert. Ab einem Alter von etwa 50 Jahren steigt das Risiko bei Männern erheblich stärker als bei Frauen. Im Alter zwischen 65 und 69 Jahren wird innerhalb eines Jahres im Rahmen der ambulanten Versorgung bei mehr als 3 % aller Frauen und mehr als 6 % aller Männer die Diagnose Urolithiasis dokumentiert.

3.4 Zusammenhänge mit anderen Beschwerden und Krankheiten – Komorbidität

Assoziationen der Diagnose Urolithiasis mit anderen Diagnosen im Sinne einer Komorbidität zeigen die nachfolgenden Auswertungen. Unter Komorbidität ist dabei zunächst allgemein lediglich das gleichzeitige Vorkommen mehrerer Krankheiten oder Beschwerden bei einem Patienten zu verstehen. Eine Komorbidität kann unterschiedliche Ursachen haben. Treten bei Patienten mit einer bestimmten Krankheit andere Beschwerden und Erkrankungen vergleichbar häufig wie in der Allgemeinbevölkerung auf, ist vorrangig von einer zufallsbedingten Koinzidenz der unterschiedlichen Erkrankungen auszugehen. Sind Patienten mit einer bestimmten Krankheit demgegenüber vermehrt auch von anderen Erkrankungen betroffen, müssen Zusammenhänge zwischen den Krankheiten bzw. Beschwerden angenommen werden. Entsprechende Zusammenhänge können sowohl aus gemeinsamen Risikofaktoren bzw. ätiologischen Ursachen als auch aus Wechselwirkungen zwischen den Erkrankungen bzw. Beschwerden resultieren.

Verglichen werden in der nachfolgend dargestellten Auswertung Diagnosehäufigkeiten im Rahmen der ambulanten Versorgung innerhalb des Jahres 2004 in einer Gruppe von 23.137 Patienten mit der Diagnose von Harnsteinleiden (*Fälle*) und Diagnosehäufigkeiten in einer gematchten Vergleichsgruppe von Versicherten ohne die Diagnose von Harnsteinleiden (*Kontrollen*). Zu jedem Fall wurden für die Gegenüberstellung jeweils 10 Kontrollen zufällig aus einer übereinstimmenden Geschlechts- und 5-Jahres-Altersgruppe ausgewählt ($n = 231.370$). Beide Gruppen weisen, bedingt durch das Matching, eine identische Alters- und Geschlechtsstruktur und damit auch übereinstimmende alters- und geschlechtsbedingte Erkrankungsrisiken auf.

Tabelle 3-3 zeigt die Häufigkeit relevanter ICD10-Diagnosen im Jahr 2004. Vollständig angegeben sind Werte zu dreistelligen Diagnosen, die mindestens 10 % der Harnstein-

Patienten innerhalb eines Jahres betreffen. Ergänzend werden im zweiten Abschnitt der Tabelle auch Angaben zu den Diagnosen gemacht, die wenigstens 5 % der Harnstein-Patienten betreffen und die dabei gleichzeitig unter Harnstein-Patienten mindestens 1,5-fach häufiger vorkommen als bei Kontrollpersonen.

Alle anteilig relevanten Diagnosen werden häufiger bei Harnstein-Patienten als in der Kontroll-Population diagnostiziert. Diese Aussage wurde bei den hier nur auszugsweise dargestellten Berechnungen für insgesamt 150 dreistellige ICD10-Diagnosen überprüft und bestätigt. Geringe bis mäßige Unterschiede in der Diagnosehäufigkeit von unter 25 % bzw. unter 50 % (Faktor 1,25 bzw. Faktor 1,50) dürften partiell systembedingt zu erklären sein und sollten inhaltlich nur sehr zurückhaltend im Sinne einer Assoziation zwischen Erkrankungen interpretiert werden. So ist davon auszugehen, dass durch regelmäßige Arztbesuche im Zuge einer Erkrankung auch die Wahrscheinlichkeit der Erfassung anderer Diagnosen unspezifisch erhöht wird.

Zu den sehr häufigen Diagnosen bei Urolithiasis im Sinne von Komorbiditäten zählen Rückenschmerzen (M54), Hypertonie (I10) sowie Lipidämien (E78), die jeweils mehr als ein Drittel der Patienten mit Urolithiasis betreffen. Die genannten drei Diagnosen werden allerdings auch in der Kontrollgruppe in nahezu vergleichbarer Häufigkeit diagnostiziert.

Erhebliche Unterschiede in der Diagnosehäufigkeit zeigen sich vorrangig im Hinblick auf Krankheiten, die das Urogenitalsystem betreffen. Mehr als zweifach häufiger als bei Kontrollen werden bei Harnsteinpatienten folgende Diagnosen aus den entsprechenden Bereichen erfasst (vgl. Tabelle 3-3):

Prostatahyperplasie (N40), Sonstige Krankheiten des Harnsystems (N39), Zystitis (N30), Nicht näher bezeichnete Hämaturie (R31), Sonstige Krankheiten der Niere und des Ureters (N28), Zystische Nierenkrankheit (Q61), Obstruktive Uropathie und Refluxuropathie (N13), Entzündliche Krankheiten der Prostata - Prostatitis (N41).

Offensichtlich wird hier besonders der deutlich erhöhte Anteil von Harnstein-Patienten mit Prostata-Erkrankungen. Unter den männlichen Harnstein-Patienten sind mehr als ein Drittel von Prostata-Erkrankungen betroffen. Diese dürften für den deutlich steileren Anstieg der Häufigkeit von Harnstein-Diagnosen bei Männern mit zunehmendem Alter im Vergleich zu Frauen (vergleiche Abbildung 3-1) mitverantwortlich sein.

Interessant erscheint die Beobachtung, dass auch einige Symptome und Krankheiten, die das Verdauungssystem betreffen, im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich häufiger bei Patienten mit Urolithiasis erfasst werden (vgl. Tabelle 3-3: Bauch- und Beckenschmerzen (R10), Cholelithiasis (K80), Divertikulose des Darms (K57)). Weitere Krankheiten des Verdauungssystems werden bei Patienten mit Urolithiasis im Vergleich zu Kontrollpersonen zumindest mäßig häufig diagnostiziert (vgl. Tabelle 3-3: Sonstige Krankheiten der Leber (K76), Gastritis und Duodenitis (K29), Gastroösophageale Refluxkrankheit (K21)).

		Anteil mit Diag. in 2004 (%)			
ICD10	Diagnose (ICD10 dreistellig)	Kontrollen (ohne Urolithiasis)	Fälle (mit Urolithiasis)	Faktor	Abw. [§]
N20	Nieren- und Ureterstein (Selektionsdiagnose)	-	91,7 %		
M54	Rückenschmerzen	32,6 %	44,5 %	1,36	*
I10	Essentielle (primäre) Hypertonie	34,5 %	41,6 %	1,21	
E78	Störungen d. Lipoproteinstoffwechsels u. sonstige Lipidämien	28,0 %	34,5 %	1,23	
H52	Akkommodationsstörungen und Refraktionsfehler	22,8 %	27,4 %	1,20	
Z12	Spezielle Verfahren zur Untersuchung auf Neubildungen	19,7 %	25,7 %	1,30	*
N40	Prostatahyperplasie ^{§§}	15,7 % (10,6 %)	34,9 % (23,4 %)	2,22	***
R10	Bauch- und Beckenschmerzen	9,0 %	21,7 %	2,40	***
N39	Sonstige Krankheiten des Harnsystems	6,6 %	21,5 %	3,26	****
Z25	Notwendigkeit der Impfung [Immunsierung]	16,5 %	21,2 %	1,29	*
M53	Sonstige Krankheiten der Wirbelsäule und des Rückens	12,4 %	17,9 %	1,45	*
K76	Sonstige Krankheiten der Leber	10,4 %	16,8 %	1,63	**
E79	Störungen des Purin- und Pyrimidinstoffwechsels	10,2 %	16,2 %	1,59	**
I25	Chronische ischämische Herzkrankheit	12,5 %	15,7 %	1,26	*
K29	Gastritis und Duodenitis	8,6 %	14,3 %	1,66	**
F45	Somatoforme Störungen	9,2 %	14,2 %	1,54	**
E04	Sonstige nichttoxische Struma	9,5 %	13,6 %	1,43	*
E66	Adipositas	9,5 %	13,5 %	1,41	*
M99	Biomechanische Funktionsstörungen, anderenorts nicht klass.	8,8 %	13,1 %	1,48	*
H50	Sonstiger Strabismus	10,7 %	13,0 %	1,22	
M51	Sonstige Bandscheibenschäden	8,6 %	13,0 %	1,52	**
Z00	Allgemeinuntersuchung u. Abklärung bei Personen ohne Beschwerden	10,9 %	13,0 %	1,20	
E11	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-II]	10,4 %	12,9 %	1,25	
F32	Depressive Episode	9,1 %	12,7 %	1,39	*
N23	Nicht näher bezeichnete Nierenkolik (Selektionsdiagnose)	-	12,6 %		
M47	Spondylose	8,4 %	12,5 %	1,49	*
H40	Glaukom	9,5 %	11,6 %	1,23	

ICD10	Diagnose (ICD10 dreistellig)	Anteil mit Diag. in 2004 (%)		Faktor	Abw. [§]
		Kontrollen (ohne Urolithiasis)	Fälle (mit Urolithiasis)		
I84	Hämorrhoiden	7,0 %	11,3 %	1,61	**
M17	Gonarthrose [Arthrose des Kniegelenkes]	8,4 %	11,3 %	1,34	*
H53	Sehstörungen	9,2 %	11,1 %	1,21	
J06	Akute Infektionen...	9,9 %	11,1 %	1,12	
N30	Zystitis	2,9 %	10,7 %	3,65	****
L30	Sonstige Dermatitis	8,5 %	10,5 %	1,24	
I49	Sonstige kardiale Arrhythmien	7,2 %	10,3 %	1,44	*
H35	Sonstige Affektionen der Netzhaut	8,1 %	10,0 %	1,23	
I83	Varizen der unteren Extremitäten	8,1 %	10,0 %	1,24	
K21	Gastroösophageale Refluxkrankheit	6,0 %	9,8 %	1,64	**
R31	Nicht näher bezeichnete Hämaturie	1,3 %	9,7 %	7,34	****
N28	Sonstige Krankheiten der Niere und des Ureters	2,7 %	9,4 %	3,48	****
K80	Cholelithiasis	3,7 %	9,1 %	2,50	***
M79	Sonstige Krankheiten des Weichteilgewebes, ...	5,5 %	8,3 %	1,51	**
M42	Osteochondrose der Wirbelsäule	4,3 %	6,6 %	1,53	**
Q61	Zystische Nierenkrankheit	1,8 %	6,6 %	3,59	****
N13	Obstruktive Uropathie und Reflux-uropathie	0,4 %	6,5 %	14,83	****
K57	Divertikulose des Darms	3,1 %	6,2 %	2,02	***
R51	Kopfschmerz	3,8 %	6,1 %	1,60	**
F52	Sexuelle Funktionsstörungen, nicht verursacht durch	2,8 %	6,0 %	2,13	***
M41	Skoliose	3,4 %	5,5 %	1,63	**
R52	Schmerz, anderenorts nicht klassifiziert	3,3 %	5,4 %	1,65	**
M81	Osteoporose ohne pathologische Fraktur	3,3 %	5,3 %	1,60	**
N41	Entzündliche Krankheiten der Prostata ^{§§}	2,2 % (1,5 %)	7,8 % (5,2 %)	3,56	****
M10	Gicht	3,3 %	5,2 %	1,58	**
R07	Hals- und Brustschmerzen	3,2 %	5,2 %	1,60	**
I20	Angina pectoris	3,2 %	5,2 %	1,60	**

Tabelle 3-3: Komorbidität bei Harnsteinpatienten - Diagnosen aus der ambulanten Versorgung.

Datenbasis: GEK-Versicherte am 1.1.2004 mit min. 183 Versicherungstagen in 2004 und Diagnose einer Urolithiasis in 2004 (Fälle; ICD10: N20-N23; n = 23.137) sowie geschlechts- und altersgematchte Kontrollen mit mindestens einem Arztkontakt in 2004 (n = 231.370); Anteil Frauen: 32,9 %; Durchschnittsalter: 53,4 Jahre.

§ Abw.: Kennzeichnung relevanter Abweichungen zwischen Fällen und Kontrollen.

§§ Diagnoseraten bei Männern (ergänzend angegebene Werte in Klammern beziehen sich auf die Gesamtpopulation, von der nur 67,1 % männliche Versicherte überhaupt von Prostata-Beschwerden betroffen sein können).

Patienten mit der Diagnose einer Urolithiasis sind von einer Vielzahl anderer Diagnosen häufiger betroffen als Personen ohne entsprechende Diagnose aus vergleichbaren Geschlechts- und Altersgruppen. Dies gilt zunächst insbesondere für Diagnosen, die das Urogenitalsystem betreffen, wobei die Ergebnisse auf einen deutlichen Zusammenhang zwischen Harnsteinleiden und Prostataerkrankungen bei Männern hinweisen. Auffällig ist nach den vorliegenden Ergebnissen auch die gehäufte Diagnose von Krankheiten des Verdauungssystems (inklusive Gallensteinleiden) bei Patienten mit Urolithiasis.

Die explizite Diagnose Gicht (M10) findet sich in den Daten bei lediglich 5,2 % der Patienten mit Urolithiasis, in der Kontrollgruppe sind 3,2 % betroffen. Allerdings wird bei 16,2 % der Harnstein-Patienten die Diagnose E79 „Störungen des Purin- und Pyrimidinstoffwechsels“ angegeben, die in der Regel auf den Befund Hyperurikämie ohne Anzeichen einer Gicht hindeutet. Die Diagnoserate zu E79 bei Kontrollen liegt demgegenüber bei 10,2 %.

3.5 Krankenhausbehandlung

Im Jahr 2003 wurden in Deutschland 153.665 Entlassungen aus Krankenhäusern in der bundesweiten Krankenhausstatistik, einer Erhebung aller Entlassungen aus vollstationärer Behandlung in Krankenhäusern in Deutschland, unter der Hauptdiagnose einer Urolithiasis erfasst [7]¹. Damit wurden im genannten Jahr etwa 18,6 stationäre Behandlungsfälle je 10.000 Einwohner registriert. Unter Versicherten der GEK lag die Zahl der vollstationären Behandlungsfälle in Krankenhäusern nach geschlechts- und altersstandardisierten Auswertungen mit 17,5 Behandlungsfällen je 10.000 Versicherte in 2003 auf einem nur geringfügig niedrigeren Niveau.

3.5.1 Behandlungsfälle nach Alter und Geschlecht

Geschlechts- und altersgruppenspezifische Fallzahlen bei GEK-Versicherten sind der Abbildung 3-2 zu entnehmen. Um stabile Angaben in einzelnen Altersgruppen zu erhalten, werden die GEK-Ergebnisse gemittelt über fünf Jahre zwischen 2000 und 2004

¹ ICD10: N20-N23

berichtet. Vergleichend gegenübergestellt sind Geschlechtsgruppen übergreifend ermittelte Werte der Bundesstatistik aus dem Jahr 2003, die eine vergleichbare altersspezifische Fallhäufigkeit wie GEK-Daten zeigen (geschlechtsspezifische Werte werden aus der Bundesstatistik zur Urolithiasis routinemäßig nicht publiziert).

Vollstationäre Krankenhausbehandlungen unter der Hauptdiagnose eines Harnsteinleidens vor Vollendung des 15. Lebensjahres sind – wie ambulante Diagnosen der Urolithiasis in diesem Alter – ausgesprochen selten. Im Alter von 15 bis unter 25 Jahren zeigen sich gleichartig ansteigende Behandlungsfallzahlen bei Männern und Frauen. Während die Zahlen ab einem Alter von 25 Jahren unter Männern bis zu einem Alter zwischen 65 und 69 Jahren noch erheblich ansteigen und in der letztgenannten Gruppe einen maximalen Wert von 48 Behandlungsfällen je 10.000 Versicherte erreichen, übersteigen die Behandlungen unter Frauen in keiner Altersgruppe den Wert von 16 Behandlungsfällen je 10.000 Versicherte. Über alle Altersgruppen hinweg resultieren nach altersstandardisierten Auswertungen je 10.000 Versicherte pro Jahr bei Männern 24,6 Behandlungsfälle und 10,6 Behandlungsfälle bei Frauen (gesamt: 17,5 Fälle). Männer werden also insgesamt mehr als doppelt so häufig mit der Diagnose Urolithiasis in Krankenhäusern behandelt. Die durchschnittliche Verweildauer lag in den Jahren 2000 bis 2004 bei vollstationären Krankenhausbehandlungen mit der Diagnose Urolithiasis bei 5,3 Tagen.

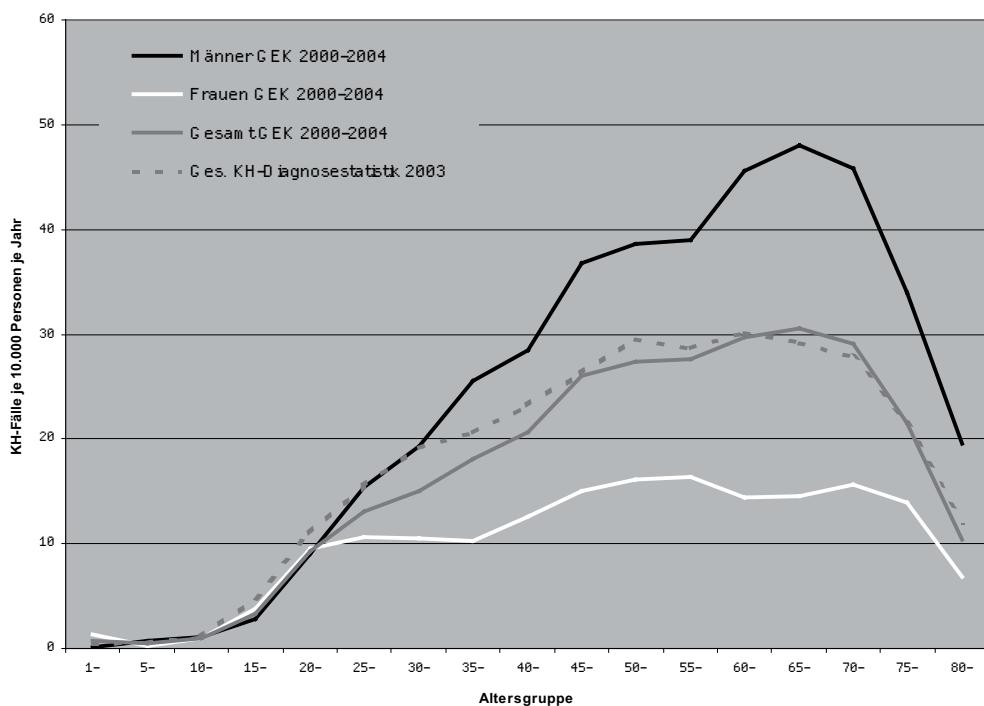


Abbildung 3-2: Vollstationäre Behandlungsfälle in Krankenhäusern mit Hauptdiagnose Urolithiasis (N20-N23) nach Geschlecht und Alter.

3.5.2 Stationäre Behandlungsraten

Ein Patient kann innerhalb eines Jahres mehrfach, ggf. auch unter derselben Diagnose, im Krankenhaus behandelt werden. Insofern erlauben fallbezogene Erhebungen wie die Krankenhausdiagnosestatistik keine exakten Aussagen über die Anzahl der von einer Diagnose betroffenen Personen. Diese Informationen können jedoch aus den versichertenbezogenen Daten von Krankenkassen gewonnen werden. Abbildung 3-3 zeigt die geschlechts- und altersspezifischen Behandlungsraten innerhalb eines Kalenderjahres, die auf der Basis von GEK-Daten aus den Jahren 2000 bis 2004 berechnet wurden.

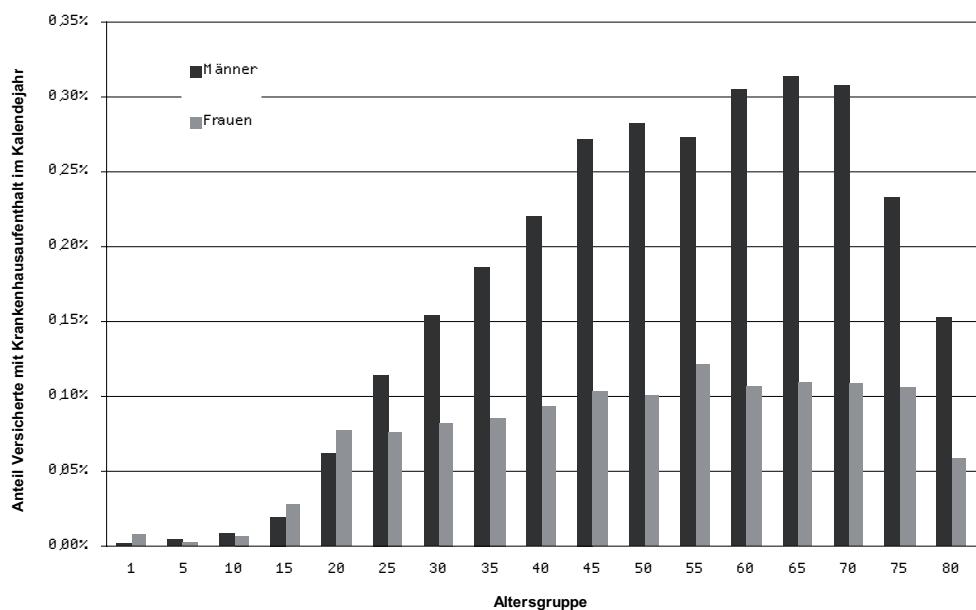


Abbildung 3-3: Jährliche Behandlungsrate in Krankenhäusern mit Hauptdiagnose Urolithiasis (N20-N23) nach Geschlecht und Alter (GEK-Daten 2000-2004).

Innerhalb eines Jahres wurden nach standardisierten Auswertungen 0,13 % der Bevölkerung mindestens einmalig unter der Hauptdiagnose Urolithiasis im Akutkrankenhaus behandelt. Die entsprechende Behandlungsrate betrug bei Männern 0,18 %. Bei Frauen waren unter Berücksichtigung aller Altersgruppen lediglich 0,08 % betroffen. Die höchste Behandlungsrate zeigt sich bei Männern im Alter zwischen 65 und 69 Jahren mit 0,31 %. Bezogen auf die bundesdeutsche Bevölkerung dürften nach diesen Ergebnissen zwischen 2000 und 2004 jährlich im Durchschnitt etwa 104 Tsd. Patienten mindestens einmalig im Krankenhaus unter der Hauptdiagnose Urolithiasis behandelt worden sein, darunter etwa 71 Tsd. Männer und 33 Tsd. Frauen.

Im Beobachtungszeitraum zwischen 2000 und 2004 sanken die jährlichen vollstationären Behandlungsraten unter Männern von 0,19 % im Jahr 2000 auf 0,16 % in 2004 und unter Frauen von 0,08 % auf 0,07 %. Für das Jahr 2004 muss nach Hochrechnungen der GEK-Daten von 63 Tsd. Männern und gut 29 Tsd. Frauen in Deutschland ausgegangen werden, die mindestens einmalig innerhalb des Jahres unter der Hauptdiagnose Urolithiasis im Krankenhaus behandelt wurden.

Damit wurde im Jahr 2004 lediglich etwa jeder 15. bzw. 6,7 % der 939 Tsd. Männer mit der ambulanten Diagnose eines Harnsteinleidens und jede 23. bzw. 4,4 % der 670 Tsd. Frauen mit einer ambulanten Harnstein-Diagnose im selben Jahr auch unter einer entsprechenden Hauptdiagnose vollstationär im Krankenhaus behandelt. Berücksichtigt man zusätzlich auch Krankenhausbehandlungen mit der Nebendiagnose Urolithiasis, erhöht sich der Anteil der vollstationär mit einer Diagnose Urolithiasis behandelten Patienten bei Männern auf 9,7 % (91 Tsd. männliche Patienten) und bei Frauen auf 7,1 % (47 Tsd. weibliche Patienten).

Verglichen mit der Häufigkeit ambulanter Diagnosen sind Krankenhausbehandlungen unter der Hauptdiagnose einer Urolithiasis seltene Ereignisse. Bezogen auf 10.000 Personen werden in Deutschland jährlich durchschnittlich etwa 18 Krankenhausfälle unter einer entsprechenden Diagnose erfasst. Von mindestens einer vollstationären Krankenhausbehandlung wegen Urolithiasis betroffen sind in Deutschland jährlich etwa 13 von 10.000 Personen. Die jährlichen stationären Behandlungsraten liegen bei Männern mit 18 je 10.000 mehr als doppelt so hoch wie bei Frauen mit 8 mindestens einmalig Behandelten je 10.000.

3.6 Mehrmalige Krankenhausbehandlungen – Rehospitalisierungen

Bereits aus der Gegenüberstellung von Ergebnissen zu Behandlungsfällen und Behandlungsraten im Krankenhaus wird deutlich, dass ein nicht unerheblicher Anteil von Patienten innerhalb eines Jahres mehrfach unter der Diagnose einer Urolithiasis im Krankenhaus behandelt wird. In der Zeit von 2000 bis 2004 wurden jährlich 13 von 10.000 Personen (entsprechend einem Anteil von 0,13 %) aus der Bevölkerung vollstationär mindestens einmalig wegen Urolithiasis behandelt, im gleichen Zeitraum wurden nach GEK-Daten jedoch jährlich 17,5 und damit deutlich mehr entsprechende Behandlungsfälle in Krankenhäusern je 10.000 Personen erfasst. Der nachfolgende Abschnitt befasst sich vor diesem Hintergrund detaillierter mit der Häufigkeit von wiederholten Krankenhausbehandlungen unter der Diagnose Urolithiasis.

Für die Auswertungen ausgewählt wurden zunächst alle Versicherten der GEK mit einer vollstationären Krankenhausbehandlung unter der Hauptdiagnose Urolithiasis im Jahr 2000 ($n = 1.681$). Der personenbezogen jeweils erste Krankenhausaufenthalt in diesem Jahr wurde als Indexfall festgelegt. Ausgehend vom Entlassungsdatum des Indexfalls wurde für unterschiedliche Nachbeobachtungszeiträume der Anteil der Patienten ermittelt, die erneut vollstationär unter der Hauptdiagnose einer Urolithiasis im Krankenhaus behandelt wurden. Zusätzlich wurde die durchschnittliche Anzahl (bzw. der Mittelwert [MW]) der Wiederaufnahmen je Indexfall ermittelt. Ergebnisse der Berechnungen sind Abbildung 3-4 zu entnehmen. Berichtet werden nachfolgend Ergebnisse nach gewichteter Berücksichtigung von Beobachtungen in GEK-Daten, wodurch Effekte der abweichenden Alters- und Geschlechtsstruktur von GEK-Versicherten im Vergleich zur bundesdeutschen Bevölkerung 2003 auf die Ergebnisse ausgeglichen werden².

Bereits innerhalb der ersten 7 Tage nach Entlassung werden 5,6 % der Patienten erneut in einem Krankenhaus unter der Diagnose Urolithiasis behandelt. Innerhalb von 30 Tagen steigt der kumulative Anteil auf 17,8 %, innerhalb von 365 Tagen auf 26,3 %. Etwa ein Viertel aller Patienten wird also innerhalb eines Jahres nach Entlassung mindestens ein weiteres Mal wegen einer Urolithiasis im Krankenhaus behandelt.

Die durchschnittliche Anzahl der Wiederaufnahmen liegt ein Jahr nach Entlassung bei 0,43 je Indexfall. Innerhalb eines Jahres werden demnach bei jeweils 100 initial entlassenen Patienten 43 Folgeaufenthalte erfasst (die ausschließlich die bereits genannten 26,3 % Patienten mit mindestens einem Folgeaufenthalt betreffen). In den nachfolgenden drei Jahren werden jährlich etwa 7 weitere Behandlungsfälle je 100 Indexfällen erfasst. Über einen Zeitraum von vier Jahren ab Entlassung werden bei entsprechend lang nachbeobachteten Patienten durchschnittlich insgesamt 0,65 Wiederaufnahmen (entsprechend 65 Wiederaufnahmen je 100 Indexfällen) registriert. Von einer Wiederaufnahme ist innerhalb dieses Zeitraums etwa ein Drittel der Patienten (33,7 %) betroffen.

2 Die Gewichtung verändert die vorliegenden Ergebnisse de facto nur geringfügig. Sie dient damit vorrangig einer konsistenten Darstellung, nachdem als populationsbezogene Ergebnisse im Rahmen dieses Beitrages durchgängig geschlechts- und altersstandardisierte Ergebnisse präsentiert werden.

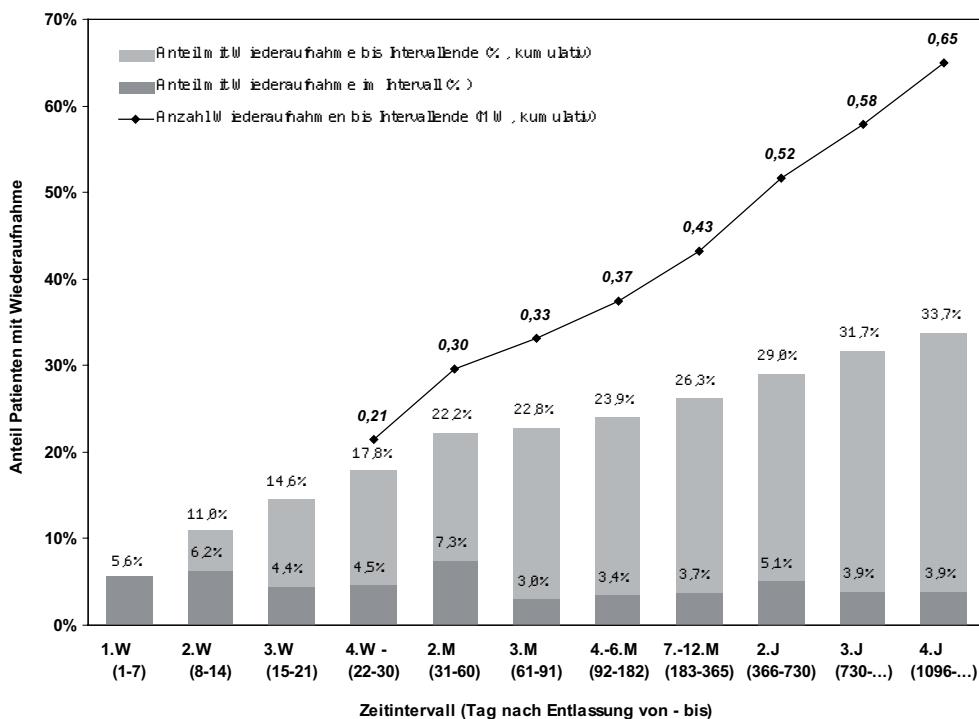


Abbildung 3-4: Rehospitalisierungen bei Krankenhausbehandlung wegen Urolithiasis (Auswertungsbasis: n = 1.681 Versicherte der GEK mit Indexbehandlung in 2000; vgl. Text)³.

3.6.1 Rehospitalisierungsraten in ausgewählten Patientengruppen

Im vorausgehenden Abschnitt wurden Rehospitalisierungsraten für eine Gesamtgruppe von Patienten betrachtet, die unter der Hauptdiagnose einer Urolithiasis im Krankenhaus behandelt wurden. Zweifellos ist davon auszugehen, dass nicht bei allen Patientengruppen Wiederaufnahmen in vergleichbarer Häufigkeit erforderlich sind. Der nachfolgende und abschließende Abschnitt dieses Kapitels befasst sich daher mit Rehospitalisierungsraten in unterschiedlichen Subgruppen von Patienten nach stationärer Behandlung einer Urolithiasis.

Die Basis der nachfolgend präsentierten Auswertungen bilden Daten der GEK zu Krankenhausaufenthalten ab dem Jahr 2003, da ab diesem Erhebungsjahr umfangreichere Informationen zu den einzelnen stationären Aufenthalten verfügbar sind. Die verwendeten

3 Die Zahlenangaben zu einzelnen Intervallen beziehen sich grundsätzlich auf die Subpopulation von Versicherten mit Indexaufenthalt in 2000, die zu Beginn des jeweils genannten Nachbeobachtungsintervalls nachweislich noch bei der GEK versichert war und bei der damit im entsprechenden Zeitraum noch Wiederaufnahmen erfasst werden konnten. Im Beobachtungsverlauf reduzierte sich die Zahl der berücksichtigten Versicherten von 1.681 zu Beginn des ersten Intervalls auf 1.425 zu Beginn des 4. Nachbeobachtungsjahres.

Daten der GEK zu Krankenhausaufenthalten umfassen seit 2003 unter anderem und insbesondere auch Angaben zu Prozeduren, welche im Rahmen eines Krankenhausaufenthaltes durchgeführt wurden. Als Prozeduren sind allgemein diagnostische und therapeutische Leistungen zu verstehen, die über einen entsprechenden Operationsschlüssel (OPS) kodiert werden können, welcher regelmäßig vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DMDI) auch im Internet bereitgestellt wird [1]. Zu den Prozeduren, die bereits 2003 gemäß OPS kodiert werden konnten, zählt beispielsweise die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie. Aus dem Rückgriff auf aktuelle Daten ergibt sich zwangsläufig die Einschränkung, dass Rehospitalisierungen ausschließlich innerhalb des ersten Jahres nach Entlassung betrachtet werden können, was jedoch vor dem Hintergrund der vorrangigen Rehospitalisierung bereits innerhalb der ersten 12 Monate inhaltlich weniger relevant erscheint.

Tabelle 3-4 zeigt die Rehospitalisierungsraten über einen Zeitraum von maximal 12 Monaten nach Entlassung für Patienten mit Diagnose einer Urolithiasis, die initial innerhalb des Jahres 2003 vollstationär behandelt wurden. Die Subgruppenbildungen wurden anhand einer Reihe von unterschiedlichen Merkmalen vorgenommen, die alle zum Zeitpunkt der Entlassung bekannt waren. Die Rehospitalisierungsrate von 12 Monaten nach Entlassung lag in der Population im Jahr 2003 bei 27,8 % und damit geringgradig höher als im Jahr 2000 (26,3 %, vgl. Abbildung 3-4).

- **Geschlecht:** Die Rehospitalisierungsrate liegt bei weiblichen Patienten mit 23,9 % ein Jahr nach Entlassung etwa ein Fünftel unter der bei männlichen Patienten von 29,6 %.
- **Alter:** Ältere Patienten werden zu einem höheren Anteil als jüngere Patienten rehospitalisiert.
- **Vorausgehende Krankenhausbehandlungen:** Patienten, die bereits innerhalb von drei Jahren vor dem Indexaufenthalt unter der Diagnose einer Urolithiasis im Krankenhaus behandelt wurden, weisen im Vergleich zu „erstmalig“ stationär behandelten Patienten ein erhöhtes Risiko für eine erneute Einweisung auch nach dem Indexaufenthalt auf.
- **Diagnose:** Während Patienten, die unter der Hauptdiagnose N20 (Nieren- und Ureterstein) zu 30 % innerhalb eines Jahres erneut wegen einer Urolithiasis im Krankenhaus behandelt werden, liegt die Wiederaufnahmerate nach Entlassung mit der Hauptdiagnose N21 (Stein in unteren Harnwegen) bzw. N23 (Nicht näher bezeichnete Nierenkolik) erheblich niedriger.
- **Abrechnungsform:** Behandlungen, die bereits im Jahr 2003 nach dem DRG-System abgerechnet wurden, weisen eine vergleichbare Rehospitalisierungsrate wie die übrigen Behandlungsfälle auf. Am häufigsten wurden in 2003 die beiden DRG-Schlüssel L64Z sowie L42Z zur Abrechnung von Fällen mit der Diagnose einer Urolithiasis verwendet. Während nach Abrechnung der DRG L64Z (Harnsteine und Harnwegsobstruktion) lediglich eine Rehospitalisierungs-

rate von 17,5 % beobachtet wird, liegt die Rehospitalisierungsrate nach Abrechnung der Ziffer L42Z (extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL) bei Harnsteinen) bei 36,2 %.

- *Dokumentierte Prozeduren:* Die in den Daten des Jahres 2003 am häufigsten kodierte therapeutische Prozedur bei Krankenhauspatienten mit der Diagnose einer Urolithiasis ist die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL). Angaben zur Durchführung einer ESWL finden sich bei 367 der insgesamt 1.656 initialen Behandlungsfälle (22 %), die im Rahmen der Auswertung berücksichtigt wurden. Die Rehospitalisierungsrate liegt bei entsprechend behandelten Patienten mit 43,9 % ein Jahr nach Entlassung merklich über dem Durchschnitt der Patienten mit Urolithiasis. Dieser Wert reduziert sich mäßig auf 36,7 %, sofern die Auswertung auf Behandlungsfälle beschränkt wird, bei denen die ESWL die einzige dokumentierte Prozedur darstellt, und nochmals geringfügig auf 35,4 %, sofern dabei ausschließlich erstmalige stationäre Behandlungen (innerhalb von 3 Jahren) berücksichtigt werden. Tendenziell liegen die mittelfristigen Rehospitalisierungsraten bei einer ESWL mit Steinlokalisation in der Niere höher als bei einer ESWL mit Steinlokalisation im Ureter.

Verhältnismäßig häufig werden neben der ESWL ureterorenoskopische Maßnahmen zur Steinentfernung angegeben (OPS-Schlüssel 5562 bzw. Unterschlüssel). Die Rehospitalisierungsraten liegen bei entsprechenden Patienten merklich niedriger als nach Angabe einer ESWL (vgl. Tabelle 3-4).

Ein erheblicher Teil der Krankenhauspatienten mit der Diagnose einer Urolithiasis wird kurz- bis mittelfristig nach Entlassung erneut stationär unter einer entsprechenden Diagnose behandelt. Die Rehospitalisierungsrate liegt 30 Tage nach Entlassung bei 17-18 %. Ein Jahr nach Entlassung sind mit 26-28 % gut ein Viertel aller Patienten von *mindestens einer* erneuten Krankenhausaufnahme unter der Diagnose Urolithiasis betroffen. Je 100 entlassene Patienten werden innerhalb eines Jahres *durchschnittlich* mit 43 Folgeaufenthalt mit der Hauptdiagnose einer Urolithiasis erfasst.

Unter den Patienten lassen sich nach den hier verfügbaren Daten eine Reihe von Patientengruppen mit unterschiedlichen Rehospitalisierungsrisiken identifizieren. Relativ hohe Rehospitalisierungsraten werden beispielsweise nach Durchführung einer Extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie beobachtet.

Da der Einsatz bestimmter Therapieformen in Abhängigkeit von unterschiedlichen Befundkonstellationen erfolgt, sollten die vorliegenden Resultate nicht im Sinne von Therapie-Vergleichen interpretiert werden. Die Ergebnisse können jedoch zu einer realistischen Einschätzung der mittelfristigen Prognose von stationär behandelten Patienten mit Diagnose einer Urolithiasis und bestimmten weiteren Merkmalen beitragen.

Patienten mit vollstationärer Behandlung in 2003 unter Hauptdiagnose ICD10 N20 – N23		Anteil rehospitalisierte Patienten bis zum angegebenen Zeitpunkt nach Entlassung ...**						
Subgruppenspezifikation	n*	1W	2W	1M	2M	6M	12M	
Gesamtgruppe	1656	5,2 %	9,8 %	17,9 %	22,0 %	25,5 %	27,8 %	
nach Geschlecht:								
Männer	1272	5,9 %	10,8 %	19,6 %	23,9 %	27,4 %	29,6 %	
Frauen	384	3,7 %	7,7 %	14,3 %	18,0 %	21,2 %	23,9 %	
nach Alter:								
Alter unter 40 Jahre	484	3,8 %	7,3 %	13,7 %	16,7 %	20,6 %	23,1 %	
Alter 40 Jahre oder höher	1172	5,7 %	10,7 %	19,3 %	23,9 %	27,2 %	29,4 %	
nach vorausgehender Krankenhausbehandlung:								
Gruppe nachweislich OHNE stationäre Behandlung einer Urolithiasis innerhalb von 3 Jahren vor Indexaufenthalt („Erstbehandlung“)	1258	5,4 %	10,2 %	18,3 %	21,8 %	25,0 %	26,4 %	
Gruppe nachweislich MIT stationärer Behandlung einer Urolithiasis innerhalb von 3 Jahren vor Indexaufenthalt	183	6,3 %	11,1 %	20,0 %	29,4 %	35,0 %	40,8 %	
nach Hauptentlassungsdiagnose:								
Hauptdiagnose N20: Nieren- und Ureterstein	1448	5,6 %	10,7 %	19,6 %	24,0 %	27,5 %	30,2 %	
Hauptdiagnose N21: Stein in unteren Harnwegen	39	3,1 %	3,1 %	5,0 %	6,4 %	7,8 %	7,8 %	
Hauptdiagnose N23: Nicht näher bezeichnete Nierenkolik	169	1,6 %	4,5 %	7,0 %	9,5 %	12,8 %	12,9 %	
nach Abrechnungsform:								
Fälle ohne DRG-Abrechnung	1121	5,6 %	10,7 %	18,1 %	22,2 %	26,2 %	28,0 %	
Fälle mit Abrechnung als DRG-Fall	535	4,2 %	8,0 %	17,5 %	21,6 %	23,8 %	27,5 %	
DRG L64Z: Harnsteine und Harnwegsobstruktion	298	3,9 %	4,8 %	10,7 %	13,4 %	14,7 %	17,5 %	
DRG L42Z: Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL) bei Harnsteinen	79	7,0 %	11,0 %	21,8 %	25,9 %	29,7 %	36,2 %	
nach Dokumentation bestimmter Prozeduren***								
Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie [ESWL] von Steinen in den Harnorganen (OPS: 8110)	367	7,1 %	14,8 %	27,6 %	35,4 %	40,3 %	43,9 %	
ESWL (OPS: 8110) als einzige kodierte Prozedur	195	8,0 %	13,4 %	22,6 %	26,9 %	32,7 %	36,7 %	

Patienten mit vollstationärer Behandlung in 2003 unter Hauptdiagnose ICD10 N20 – N23		Anteil rehospitalisierte Patienten bis zum angegebenen Zeitpunkt nach Entlassung ...**					
Subgruppenspezifikation	n*	1W	2W	1M	2M	6M	12M
ESWL als einzige kodierte Prozedur, „Erstbehandlung“	162	8,3 %	12,9 %	22,5 %	27,0 %	32,9 %	35,4 %
ESWL Ureter (OPS: 81101)	121	6,9 %	18,4 %	28,4 %	34,4 %	37,8 %	41,7 %
ESWL Niere (OPS: 81102)	249	6,5 %	13,1 %	27,7 %	37,0 %	42,9 %	46,5 %
Ureterotomie, perkutan-transrenale und transurethrale Steinbehandlung (OPS: 5562)	224	1,6 %	7,5 %	17,9 %	21,8 %	26,8 %	28,4 %
Entfernung eines Steines, ureterorenoskopisch (OPS: 55624)	106	0,0 %	5,6 %	13,6 %	15,2 %	19,1 %	22,5 %
Entfernung eines Steines, ureterorenoskopisch, mit Desintegration (Lithotripsie) (OPS: 55625)	62	1,1 %	7,4 %	16,2 %	24,1 %	34,0 %	34,0 %

Tabelle 3-4: Rehospitalisierung nach Krankenhausbehandlung wegen Urolithiasis in ausgewählten Subgruppen

* effektive Größe der Subpopulation am Tag 1 nach Entlassung (ungewichtet).

** Anteile berechnet unter Berücksichtigung von Gewichtungsfaktoren zum Ausgleich von Unterschieden der Alters- und Geschlechtsstruktur der GEK-Population zur Struktur in der bundesdeutschen Bevölkerung 2003 (vgl. Text).

*** Operationenschlüssel in der Version 2.1 für das Jahr 2003 (OPS nach § 301 SGB-V; vgl. Internet unter www.dimdi.de)

3.7 Literatur

1. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Herausgeber der deutschsprachigen Fassungen amtlicher Klassifikationen wie ICD10 und OPS. Waisenhausgasse 36-38a. 50676 Köln. Internet: www.dimdi.de (Stand: 2006).
2. Grobe TG, Dörning H, Schwartz FW: GEK-Gesundheitsreport 2005. Hrsg.: GEK - Gmünder Ersatzkasse. Auswertungen der GEK-Gesundheitsberichterstattung. GEK-Edition. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 40. St. Augustin: Asgard-Verl. Hippe, 2006.
3. Hesse A, Brändle E, Wilbert D, Köhrmann KU, Alken P: Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. Eur Urol. 2003 Dec; 44(6): 709-13.

4. Kahn HA, Sempes CT: Statistical Methods in Epidemiology. Oxford University Press, New York 1989.
5. Public Use File BGS98, Bundes-Gesundheitssurvey 1998, Robert Koch-Institut, Berlin 2000.
6. Sozialgesetzbuch - Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung. Zehntes Kapitel, Versicherungs- und Leistungsdaten, Datenschutz, Datentransparenz. Zweiter Abschnitt, Übermittlung und Aufbereitung von Leistungsdaten, Datentransparenz. Erster Titel, Übermittlung von Leistungsdaten. §295 Abrechnung ärztlicher Leistungen (in der Fassung gültig seit 2004).
7. Statistische Bundesamt [Hrsg.]. Gesundheitswesen – Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern 2003. Fachserie 12 / Reihe 6.2.1. Wiesbaden 2005. Internet: www.destatis.de .
8. Swart E, Ihle P (Hrsg.): Routinedaten im Gesundheitswesen. Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven. Verlag Hans Huber, Bern 2005.

4 Pathogenese der Harnsteine

Ein allgemein gültiges Verständnis des Harnsteinbildungsprozesses, einer Biomineralisierung, haben wir nicht. Ähnlich wie bei anderen komplexen Systemen sind aber „Trendfaktoren“ bekannt, die Einsichten in den Prozessablauf gewähren und an denen sich praktisch therapeutische Maßnahmen (Metaphylaxe!) ausrichten lassen.

Aufgrund des derzeitigen Erkenntnisstandes ist anzunehmen, dass die Harnsteinbildung ein multifaktorielles Geschehen darstellt, bei dem neben allgemein physikochemischen Prozessen, wie Übersättigung entlang der ableitenden Harnwege, pH-Veränderungen bzw. zelluläre Alterationen insbesondere im Nierentubulusbereich eine Rolle spielen bzw. ineinander greifen.

Dabei ist aber zu bemerken, dass die verschiedenen Steinarten im Einzelnen unterschiedliche pathogenetische Bildungswege aufweisen. So ist beispielsweise die Entwicklung von Zystinsteinen im Wesentlichen von der im Urin pathologisch erhöhten Zystinkonzentration (Supersaturation) abhängig ($> 1250 \mu\text{mol/l}$). Bei der Bildung der in unserem Krankengut häufig vorkommenden Kalziumoxalatsteine ist auch eine Übersättigung von Bedeutung, die wahrscheinlich bereits bei kurzfristigem Bestehen wirksam wird, aber weitergehend einen nephrotoxischen Einfluss auf das Tubulusepithel nimmt, der für die Steinbildung von Bedeutung ist. Festzuhalten ist dabei, dass bei den meisten Kalziumoxalatsteinträgern sogar eine im Normbereich liegende Oxalatausscheidung im Urin besteht. Eine Situation, die pathogenetisch zunächst kontrovers erscheint. Beim Infektstein spielt die bakteriologisch bedingte pH-Veränderung eine wichtige Rolle, ebenfalls bei der Bildung von Harnsäuresteinen.

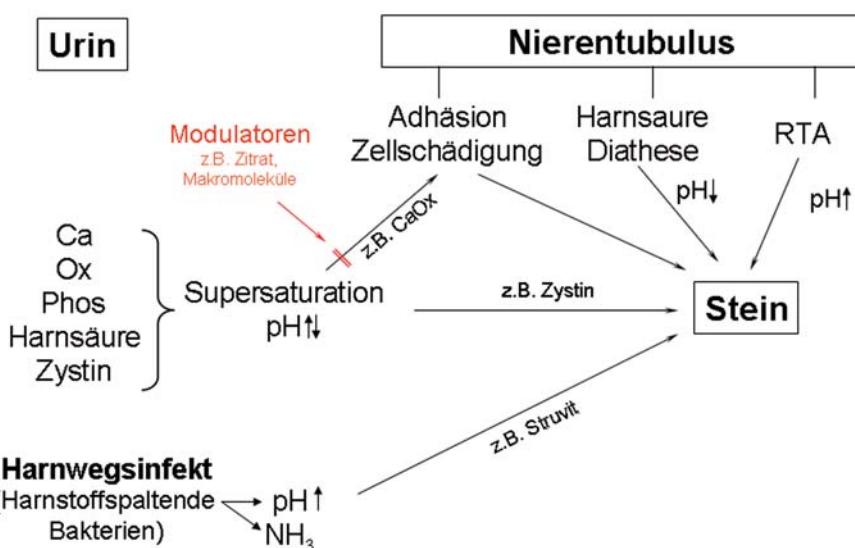


Abbildung 4-1: Pathogenese der Harnsteinbildung.

Fasst man die wichtigsten pathogenetischen Schritte, trotz der unterschiedlichen Bildungsweise, synoptisch, so ergibt sich das in Abbildung 4-1 dargestellte Schema. Diese Aussage ist anhand experimenteller und klinischer Ergebnisse im Folgenden zu untermauern.

4.1 Risikofaktoren

In den 70er- und 80er-Jahren des vergangenen Jahrhunderts hatte sich die Forschung zur Harnsteinpathogenese intensiv den physikochemischen Prozessen zugewandt. Für diese Untersuchungen war es hilfreich, dass sie an in vitro Modellen durchführbar waren, im Gegensatz zu den aufwendigen Versuchsanordnungen am Nierenzellgewebe (Tierversuche). In diesen Jahrzehnten ist es gelungen, die quantitativen Bestimmungsmethoden der wichtigsten Steinbildungs- bzw. **Risikofaktoren** (Kalzium, Oxalsäure, Harnsäure, Phosphat und Zystin) zu entwickeln.

Wegen ihres die Steinbildung fördernden Einflusses werden sie, insbesondere im angelsächsischen Schrifttum, auch als **Promotoren** bezeichnet.

Damit war eine entscheidende Voraussetzung für die Erarbeitung von Hypothesen bzw. für das pathogenetische Verständnis gegeben.

Zu den biochemischen bzw. physikochemischen Abläufen gehören einmal die Veränderungen der Konzentration und Interaktionen verschiedener bekannter Harnsteinbildungsfaktoren: Kalzium, Oxalat und Harnsäure (= „hyperuricosuric-calciumoxalate-stone syndrom“). Im Einzelnen sind Übersättigung (Supersaturation), Kristallbildung, Agglomeration und Nukleation zu nennen, insgesamt Prozesse, die wesentlichen Anteil an der Steinbildung haben.

Die Abbildung 4-2 zeigt schematisch den Prozess der Nukleation für Brushit [81, 82].

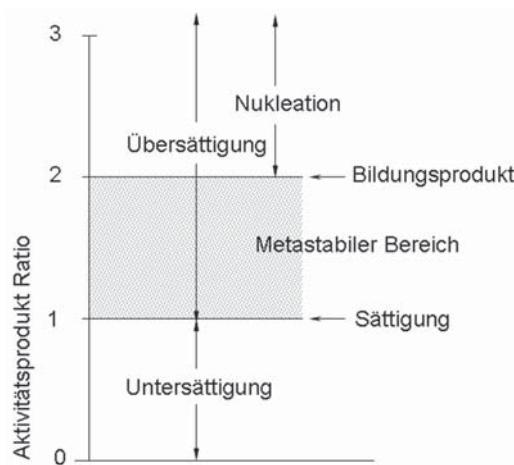


Abbildung 4-2: Nukleation am Beispiel von Brushit (mod. n. Pak) [81, 82].

Entsprechend der Kristallisationstheorie entstehen die Steine durch die Bildung von Kristallen der Harnsalze in einer übersättigten Lösung. Es bilden sich wachstumsfähige Kristallkeime. Keimbildung setzt ein, wenn das Ionenaktivitätsprodukt größer ist als das minimale thermodynamische Löslichkeitsprodukt.

Das Ionenaktivitätsprodukt entspricht dem empirischen Begriff der „Ionenstärke“, mit dessen Hilfe es möglich ist, Elektrolytlösungen miteinander zu vergleichen. Die Ionenstärke (μ) ist durch folgende Beziehung gegeben:

$$\mu = 0,5 \sum c \cdot z^2$$

wobei z die Wertigkeit eines gegebenen Ions und c seine Konzentration ausdrückt. Demnach ergibt sich die Ionenstärke aus der Summierung der Produkte von Konzentration und dem Quadrat der Wertigkeit aller in der Lösung vorkommenden Ionenarten [88, 96]. Rose formuliert, dass die Ionenstärke in einer komplexen Lösung kalkulierbar ist, aber nur, wenn die Konzentration jedes darin enthaltenen Stoffes bekannt ist, was beim Urin nicht der Fall ist [96]!

Das Löslichkeitskonzept der Harnsteinentstehung ist in Abbildung 4-2 aufgezeigt. Bei Erreichen des Bildungsproduktes und einer instabilen Übersättigung kommt es zur **homogenen Nukleation** (siehe auch im Kapitel 6 D, Metaphylaxe: Pathogenese der Kalziumoxalatsteine).

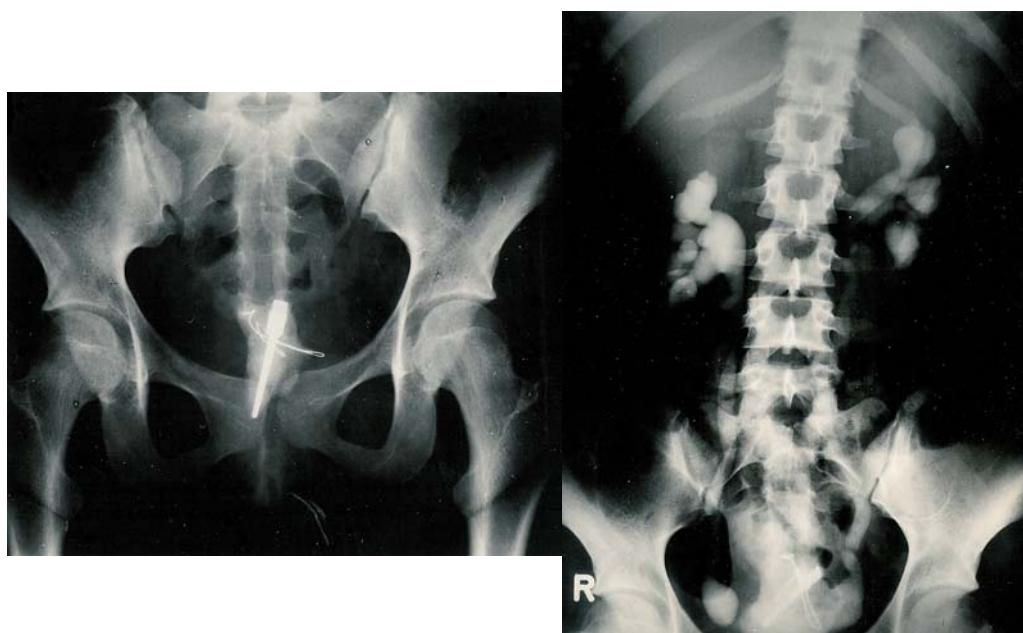


Abbildung 4-3: Kalzifizierte Fremdkörper („Haarnadeln“) in der Harnblase mit entzündlichen Veränderungen, vesikoureteraler Reflux bds. und Pyelonephritis [13].

In der Phase der metastabilen Übersättigung (nach Pak die Zone der „doppelten“ Saturation) tritt **heterogene Nukleation** ein; und zwar sind bei der hier bestehenden Ionenkonzentration zur Kristallbildung auslösende Faktoren – Fremdkörper oder vorbestehende Kristalle mit speziellen Grenzflächen – erforderlich. Die Abbildung 4-3 zeigt die Kalzifikation eines Fremdkörpers in der Harnblase [13]. Die entstandenen Kristalle wachsen und können sich zu Komplexen formieren. Bei ausgeprägter Übersättigung entstehen zahlreiche Keime.

Zu bedenken ist aber, dass eine Übersättigung des Urins allein nicht immer für die Steinbildung verantwortlich ist, da z.B. Hyperkalziurie bei einzelnen Personen bestehen kann, ohne dass sich Kristalle bzw. Harnsteine bilden. Während andererseits wie erwähnt eine pathologisch erhöhte Zystinausscheidung ohne weiteres zur Steinbildung führt.

Ursachen der Übersättigung des Urins an Lithogenen Substanzen sind:

1. **Hyperoxalurie:** Eine vermehrte Ausscheidung von Oxalsäure im Urin (Oxalurie) tritt infolge einer Resorptionsstörung im Darm (sekundäre Hyperoxalurie) beispielsweise bei Patienten mit Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa nach Dünn darmresektion und anderem auf (siehe Kapitel Metaphylaxe).

Sekundäre Hyperoxalurie kann auch durch vermehrte Aufnahme oxalatreicher Nahrung und durch Überkonsum von Vitamin C auftreten [104].

Fernerhin sind erblich bedingte Stoffwechselstörungen bekannt, die zu einem erhöhten Spiegel an Oxalsäure im Urin infolge von Enzymdefekten führen: Oxalose I und II (primäre Hyperoxalurie) (siehe Abbildung 6-67 im Kapitel 6 D, Metaphylaxe).

2. **Hyperkalziurie:** Hier kann die Ursache eine gesteigerte intestinale Absorption sein (z.B. Überdosierung von Vitamin D, Überkonsum von Kalzium).

Ursächlich kann fernerhin eine gesteigerte Knochenresorption z.B. infolge von primärem Hyperparathyreoidismus (pHPT) zu Hyperkalziurie führen bzw. Osteoporose auftreten, als Folge von Immobilisation oder Morbus Cushing. Auch maligne Lymphome wie das Plasmozytom (Morbus Kahler) bzw. Knochenmetastasen sind hier zu nennen [22].

Eine andere Ursache der Hyperkalziurie ist gesteigerter Kalziumverlust im Tubulusbereich durch verminderte Rückresorption („renal leak“).

Zur renalen Bearbeitung von Kalzium ist festzuhalten, dass etwa 60 % bzw. weitere 15 % im proximalen Tubulus reabsorbiert werden. Der geringere Teil wird in den distalen Tubulusabschnitten zurückgenommen. Die Kalziumausscheidung im Urin wird aber gerade über diesen Anteil determiniert [73]. So führt nach Lang eine komplette Inhibition der Kalziumreabsorption im distalen Tubulus zu einer 10fach gesteigerten Kalziumausscheidung. Der Grund liegt darin, dass wichtige, die Kalziumausscheidung regulierende Faktoren im distalen Tubulusbereich wirksam werden.

So inhibiert Parathormon die Kalziumreabsorption im proximalen Tubulus und vergrößert dadurch das Kalziumangebot im distalen Tubulusanteil. Vitamin D erhöht die tubuläre Reabsorption von Kalzium, steigert aber dessen Ausscheidung über den distalen Anteil bei Überdosierung. Erhöhte Kalziumskonzentration im Plasma führt zu einer verstärkten Komplexierung von Kalzium mit Phosphat, Oxalat und anderen Anionen. Diese Komplexe entgehen der Reabsorption und das verstärkt die Ausscheidung [73].

Ursächlich für eine Hyperkalziurie kann auch Überkonsum speziell proteinreicher Nahrung sein (siehe auch Kapitel Metaphylaxe) [54, 70, 73, 92]. Infolge der Überkonsumption (Affluenz) insbesondere an proteinreicher Kost kommt es zu einer metabolischen Azidose (Senkung des pH) und zu Hyperkalziurie bzw. Hypozitraturie, zwei Faktoren, die die Steinbildung fördern [73]. Die Zusammenhänge zwischen Harnsteinbildung und Affluenz wurden von Robertson et al. sowie Andersen bereits in den 60er- und 70er-Jahren des vergangenen Jahrhunderts aufgezeigt [2, 92]. Sie konnten nachweisen, dass mit der Zunahme an Nahrung, vor allem mit ihrer qualitativen Verbesserung (Raffinierung und Proteinreichtum), die Steinbildungsrate in den westlichen Industriestaaten angestiegen ist.

Hier ist auch ein weiterer ernährungsbedingter Schadfaktor der Harnsteinbildung zu nennen. Der in den westlichen Ländern verbreitete Konsum von Raffinade Zucker (bzw. von entsprechenden Süßigkeiten) kann zu Zelluntergang im Tubulusbereich und heterogener Kalzifikation in der Niere führen. Entsprechende Untersuchungen bei Menschen und im Tierversuch zeigen diese Veränderungen [30, 34, 56, 74, 127].

Bei Patienten mit ideopathischer Kalziumsteinbildung können osteogene **Stoffwechselstörungen** mit Veränderungen des Knochenaufbaus auftreten. Nach Sutton liegt hier wahrscheinlich eine gesteigerte Sensitivität gegen Vitamin D bzw. Zytokinen (Interleukin 1) als Ursache vor [110]. Inwieweit den Veränderungen im Knochenaufbau ein Krankheitswert zukommt, ist unklar. Es stellt sich aber die Frage nach der Notwendigkeit von Kontrollen (z.B. Osteodensitometrie, siehe dazu Anhang). Möglichkeiten zur Beeinflussung der Knochenresorption sind die Anwendung von Thiaziden, Mineralwässern mit hohem Kalziumgehalt bzw. Biphosphonaten (Cave Nebenwirkungen).

Eine länger dauernde **Immobilisation** (z.B. nach Frakturen) führt zu Hyperkalziurie [10, 12, 20, 26, 85, 89, 90]. Bei der Immobilisation überwiegt der Knochenabbau und daraus resultierend eine vermehrte Kalziumausscheidung im Urin (Abbildung 4-4). Für einen ausgeglichenen Knochenaufbau bzw. Knochenabbau ist eine physiologische Belastung des Skeletts notwendig. Auch eine anhaltende Schwerelosigkeit (Raumfahrt) bewirkt Knochenresorption und Hyperkalziurie.

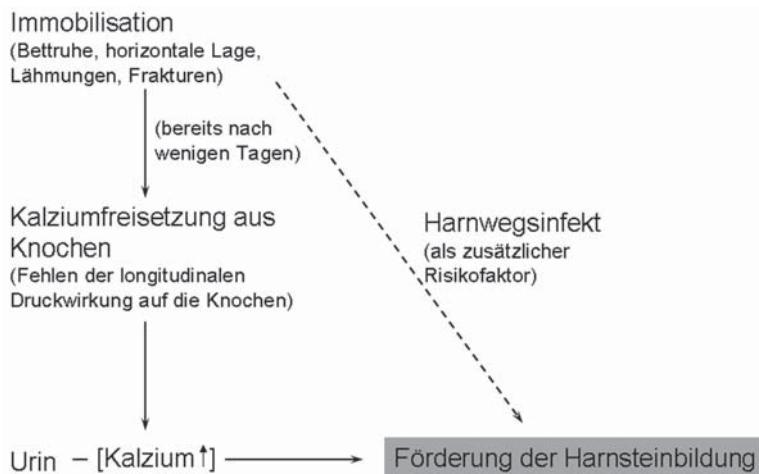


Abbildung 4-4: Harnsteinbildung bei Immobilisation.

Zur Kalziumaufnahme und Ausscheidung bei Immobilisation:

Die Kalziumresorption aus dem Darm ist dabei nicht verändert, auch der Kalziumspiegel im Serum bleibt konstant. Nach Untersuchung von Pacovský ist die tubuläre Kalziumresorption bei der Immobilisation eingeschränkt. Als Folge des Knochenumbaus bei körperlicher Ruhigstellung ist Hydroxyprolin im Serum und Urin erhöht [85]. Die Kalziumausscheidung nimmt nach Respondek u.a. bei Querschnittsgelähmten in einem Zeitraum von 9-10 Wochen um das knapp Vierfache des Ausgangswerts zu [90].

Ein bei der Immobilisation hinzukommender Harnwegsinfekt kann als zusätzlicher Risikofaktor neben der Hyperkalziurie die Steinbildung fördern [14].

Abbildung 4-5: Immobilisationsstein (Nierenbecken
links) bei Beckenfraktur und rezidivierendem
Harnwegsinfekt.

Die Abbildung 4-5 zeigt das Röntgenbild einer Patientin mit Ausbildung eines Nierenbeckensteins als Folge der Immobilisation nach Beckenfraktur und rezidivierenden Harnwegsinfekten [12].

Eine Harnsteinbildung findet sich in 2-3 % der wegen Frakturen immobilisierten Patienten [105]. Während in früheren Zeiten bei Querschnittsgelähmten in 30-40 % der Fälle Harnsteine auftraten, entspricht die Steinbildungsrate infolge der modernen, intensiven Behandlung, besonders durch Verhinderung bzw. Behandlung von Harnwegsinfekten, dem Prozentsatz bei Frakturen [12, 78].

3. **Hyperurikosurie:** Ursächlich kommen die primäre familiäre Gicht bzw. die hereditäre Hyperurikosurie in Frage. Bei diesen primären Formen liegt die Ursache in gestörten Tubulusfunktionen mit erhöhter Harnsäuresekretion. Bei der primären Hyperurikämie sind Enzymdefekte wie beispielsweise der Hypoxanthin-Guanin-Phosphorribosyl-Transferase - HGPRT (Lesch-Nyhan-Syndrom) zu nennen (siehe auch Kapitel Metaphylaxe: Purinsteine) [77].
Sekundäre Hyperurikosurie tritt ernährungsbedingt auf (erhöhte Aufnahme von tierischem Eiweiß, speziell „Innereien“) und Alkoholabusus. Ursächlich können aber auch Medikamente wie Chemotherapeutika zur Krebsbehandlung (erhöhter Zellabbau) und Urikosurika sein.
4. **Hyperphosphaturie:** Als Ursache kommen Überkonsum an phosphathaltiger Ernährung (z.B. Nüsse und Käse), Hormonwirkung wie Parathormon (pHPT), Calcitonin bzw. Dopa und Dopamin in Frage. Weiterhin sind zu nennen: erworbene Tubulusschäden bei verschiedenen Syndromen (Fanconi-Syndrom – proximale RTA (Debré-De Toni-Fanconi-Syndrom), Albright - Pseudohyperparathyreoidismus [106, 128]. Außerdem ist eine Hyperphosphaturie als Nebenwirkung von Diuretika wie Furosemid, Etacrynsäure und Mannit bekannt [114].
5. **Zystinurie:** Die Ursache einer vermehrten Ausscheidung ist eine angeborene Störung der enteralen bzw. tubulären Rückresorption (siehe hierzu Kapitel Metaphylaxe). Über die Norm erhöhte Mengen von Zystin im Urin können nicht in Lösung gehalten werden, insbesondere bei einem Urin-pH unter 7,5. Zur Steinbildung kommt es, wenn mehr als 1,250 µmol/l ausgeschieden werden [91]. Die Zystinsteinbildung steht bei den Kalziumoxalatsteinen beispielsweise im Gegensatz zu der Pathogenese, da bei diesen Steinen weitere Faktoren erforderlich sind.
6. **Xanthinurie:** Bei der primären Form liegt als Ursache ein angeborener Mangel an Xanthinoxidase zugrunde: primäre Xanthinurie. Eine sekundäre Xanthinsteinbildung könnte als Folge der Applikation von Allopurinol bei Patienten mit Hyperurikosurie auftreten, wird aber durch das entsprechende „salvage enzyme“ (Hypoxanthin-Guanin-Phosphorribosyl-Transferase [HGPRT]) verhindert (siehe Kapitel Metaphylaxe: Purinsteine). Bei den meisten Patienten liegt aber in der Regel ein angeborener Enzymmangel vor [115, 122].

7. **2,8-Dihydroxyadeninurie (DHA):** Hier ist die Ursache ein genetischer Defekt mit Mangel an Adenin-Phosphor-Ribosyl-Transferase (APRT) (siehe Kapitel Metaphylaxe: Purinsteine).
8. **Medikamente** wie Aciclovir bzw. Indinavir und andere können durch Auskristallisation im Urin Kristalle bzw. Konkremente bilden (siehe Kapitel 6 D „Metaphylaxe: Harnsteinbildung durch Medikamente“).
9. Von erheblicher Bedeutung für die Harnsteinbildung ist das **Urin-pH** und zwar in verschiedenen Richtungen:
Niedriges Urin-pH führt zur spontanen Präzipitation von undissoziierter Harnsäure (harnsaure Diathese).
Niedriges Urin-pH senkt die Zitratausscheidung infolge verstärkter Rückresorption im proximalen Tubulus und fördert dadurch die heterogene Kalziumoxalat-Kristallisation.
Zunahme des Urin-pH von 6-6,5 erhöht die Übersättigung an Brushit und damit das Risiko seiner Präzipitation [81]. Durch den Ausfall von Brushit können Nuklei von kritischer Größe entstehen (vgl. Abbildung 4-2), die Ausgangspunkt für die Bildung von größeren Konkrementen (Mischsteine) sein können [82, 102].
10. **Harnwegsinfektion**
Bei Harnwegsinfektionen mit Urease positiven Keimen entstehen durch Spaltung des Urinharnstoffs Ammonium und ein alkalisches Urin-pH als Ursache für die Struvitbildung [14] (siehe zur Pathogenese der Infektsteine auch das Kapitel 6 D, Metaphylaxe).
Bei der Entwicklung von Infektsteinen, die teilweise das gesamte Nierenbeckenkelchsystem ausfüllen (Ausgusssteine), spielt die Bildung einer gelatinösen Matrix eine Rolle (Abbildung 4-6 a). Die sich bildenden Matrixsteine bestehen aus Mukoproteinen, Kohlehydraten, Zelltrümmern, Struvit- bzw. Apatitkristallen und Bakterien. Sie stellen eine Vorform der Infektsteine dar. Die eigentliche Pathogenese dieser Matrix ist nicht klar. Es wird angenommen, dass unter dem Einfluss des aus der bakteriellen Harnstoffspaltung frei gewordenen Ammoniums und des alkalischen Milieus diese auch als Eiweißsteine bezeichneten Gebilde entstehen (siehe Abbildung 6-73 im Kapitel 6 D, Infektinduzierte Harnsteine) [32]. Nach und nach wird die Matrix durch Einlagerung von Struvit- und Apatitkristallen „petrifiziert“ [14]. Das durch die Wirkung der Urease positiven Keime entstandene Ammonium wirkt darüber hinaus destruierend auf den von Glykosaminoglykanen bzw. Proteoglykanen gebildeten „surface coat“ des Urothels (siehe Abbildungen 4-6 und 4-8) [23]. Dadurch wird die Adhärenz von Bakterien am Urothel erleichtert und ein entzündlicher Prozess initiiert, der seinerseits den Prozess der Matrixkondensation unterstützt.

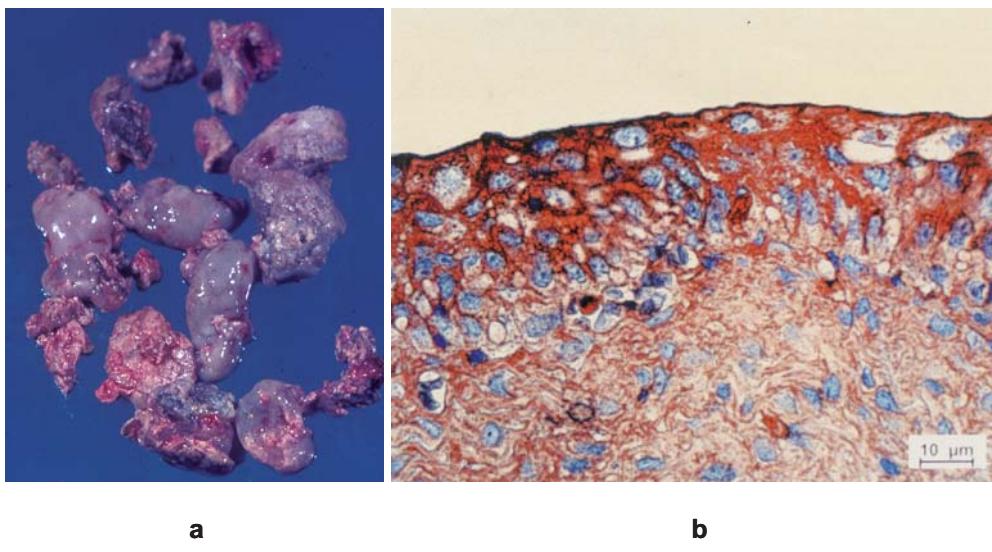


Abbildung 4-6: a) Infektstein mit gelatinösem Matrixanteil (Nierenbeckenausgussstein); b) Immunhistochemischer Nachweis (Peroxidase-gekoppelte Lektine) der Urothelialen Schutzschicht. Die Glykosaminoglykane (GAG) imponieren als rotbrauner Farbniederschlag.

4.2 Modulatoren (Komplexoren, Inhibitoren)

Für die Harnsteinbildung ist neben den Risikofaktoren der Einfluss von so genannten **Modulatoren** (oder im Angelsächsischen „Modifier“): Inhibitoren bzw. Komplexoren (Chelatoren), zu diskutieren. Diese Substanzen verzögern oder verhindern die Ausbildung von Konkrementen [23, 102, 104, 112]. In Tabelle 4-1 sind die bekanntesten Modulatoren (Inhibitoren und Komplexoren) aufgeführt.

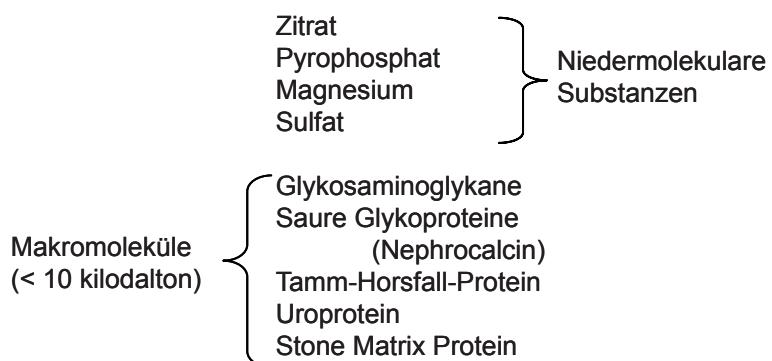


Tabelle 4-1: Inhibitorische bzw. komplexorische Substanzen im Urin in Bezug zu Kalziumoxalat und -phosphat.

Inhibitoren verhindern durch Bedeckung (Kontamination) der Kristalloberfläche deren Wachstum bzw. Aggregation. Zu ihnen gehören organische Makromoleküle wie Osteopontin, Nephrocalcin, Glycosaminoglykane sowie Tamm-Horsfall-Protein [23, 27]. Fernerhin gelten ebenfalls als inhibitorische Faktoren: Crystal matrix protein, Renal lithostathine, Calprotein, Bikunin, Urinary prothrombin fragment 1 [102, 104, 112, 95]. Die Abbildung 4-7 zeigt schematisch die inhibitorische Wirkung von Makromolekülen.

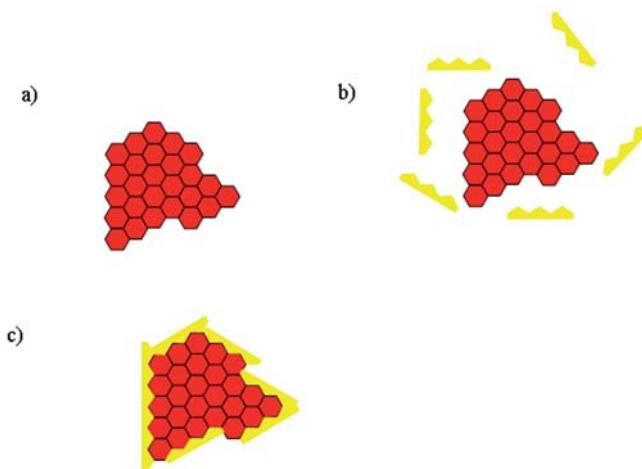


Abbildung 4-7: Umhüllung von Kristallen durch Makromoleküle (z.B. Osteopontin): a) Kristall-Aggregat; b) Aggregat und Inhibitor; c) von Makromolekülen umhülltes Kristall-Aggregat.

Manchen Makromolekülen, wie dem Tamm-Horsfall-Protein (Uromukoid), werden sowohl inhibitorische Funktionen (Aggregationshemmung) als auch fördernde Eigenschaften („Promotoren“), z.B. bei der Nukleation von Kalziumoxalatkristallen, zugeschrieben. Nephrocalcin (saures Glykoprotein) wirkt beispielsweise als Inhibitor der Aggregation, bei defekter Struktur ist seine Wirkung aber deutlich geringer.

Auch für die Glykosaminoglykane gilt diese duale Wirkungsweise. So sollen sie zum einen die Nukleation unterstützen, inhibieren aber zum anderen die Aggregation von Kalziumoxalatkristallen [104]. Bei den Glykosaminoglykanen (GAG) handelt es sich um lange unverzweigte Polysaccharide, bestehend aus mehreren Disaccharideinheiten. Diese enthalten N-Acetyl-Galaktosamin oder N-Acetyl-Glukosamin, eine Uronsäure wie Glukuronat oder Iduronat. Die Moleküle sind negativ geladen und liegen an der Oberfläche der Zellen oder in der extrazellulären Matrix. Die Glykosaminoglykane sind an Proteoglykane gebunden und über Hyaluronsäure aggregiert (Abbildung 4-8) [23, 84]. Diese Proteoglykane sind an der amorphen, gallertartigen Oberfläche der epithelialen Oberschicht beteiligt, die als Schutzmantel („surface coat“) die ableitenden Harnwege (Nierenbecken, Harnleiter und Harnblase) auskleidet und das Urothel gegen aggressive Bestandteile des Urins (z.B. CaOx) schützt.

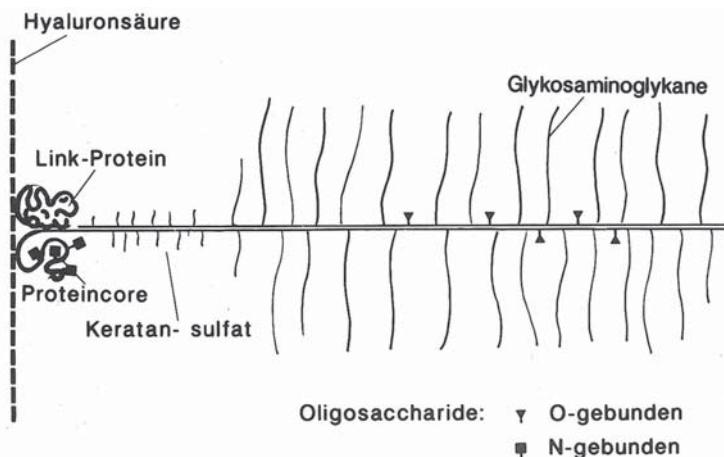


Abbildung 4-8: Struktur der Proteoglykane. Glykosaminoglykane (z.B. Chondroitinsulfat, Dermatansulfat u.ä.) und Oligosaccharide sind an den Proteincore gebunden, der mit Hilfe des bindenden Proteins („Link“-Protein) mit Hyaluronsäure aggregiert (nach Krieg und Nerlich) [67].

Glykosaminoglykane von physiologischer Bedeutung sind: Hyaluronsäure, Dermatan-sulfat (DS), Chondroitinsulfat (CS), Heparin (H), Heparinsulfat (HS) und Keratinsulfat (KS).

Eigene Untersuchungen zum GAG-Gehalt des Urins bei Normalpersonen und Harnstein-patienten zeigten bei Männern eine höhere Ausscheidung im Vergleich zu Frauen. Kontrovers dazu fanden Erturk et al. bei Männern eine niedrigere Ausscheidung [43]. Die von uns gemessene GAG-Ausscheidung (nach der Methode Blumenkranz-Asboe-Hansen) findet sich in Abbildung 4-9. Bei Patienten mit Nierenbeckenausgusssteinen und entspre-chenden renalen Veränderungen ergaben sich signifikant erniedrigte Werte [23, 99]. Ähnlich erniedrigte Werte stellte Erturk bei rezidivierender Urolithiasis fest [43].

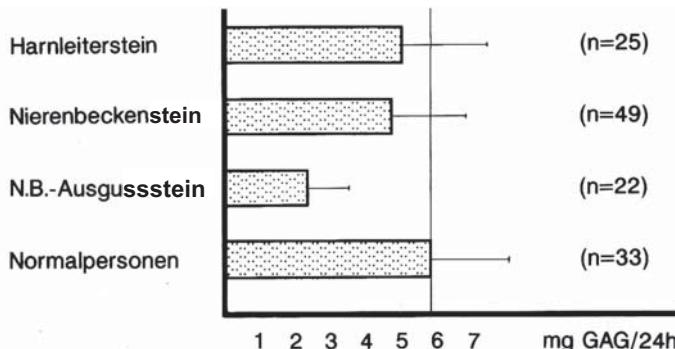


Abbildung 4-9: Glykosaminoglykanausscheidung im Urin von Normalpersonen und Patienten mit Harnsteinen unterschiedlicher Lokalisation.

Für therapeutische Überlegungen (Metaphylaxe) ist von Interesse, dass die Applikation von N-Acetyl-Glukosamin (400mg/d) zum Anstieg des GAG-Spiegels im Urin führt [19]. Untersuchungen von Erturk ergaben eine Verzögerung der Oxalatsteinbildung unter der Wirkung von Dermatansulfat. Nach Worcester wird die Nukleation von Kalziumoxalatkristallen durch die Bindung von GAG an die CaOx-Kristalle inhibiert und die Aggregation von Kalziumoxalat durch GAG gehemmt [126]. Entgegen diesen Aussagen wird aber von anderen Autoren wie Rayll die Wirkung der GAG's auf die Harnsteinbildung bezweifelt [98].

Zusammenfassend kann mit Rodgers, Tiselius, Smith u.a. gefolgert werden, dass die Funktion der Makromoleküle als Inhibitoren im Ganzen kontrovers zu sehen ist. Für die Klärung dieser Situation sind methodologische Probleme zu überwinden. Es ist dabei zu bedenken, dass die Einflussnahme von Faktoren wie Konzentration und pH bzw. weitere im Urin befindliche Stoffe eine Rolle für die Funktion der Inhibitoren und Promotoren spielt [95, 104, 112].

Zur zweiten Gruppe von Substanzen, die als Modifier bei der Kristallbildung wirksam sind, gehören Komplexoren bzw. Chelatoren wie Zitrat, Pyrophosphat, Magnesium und Sulfat. Es handelt sich um im Urin ausgeschiedene Ionen, die in äquimolarer Konzentration mit Steinbildungsfaktoren lösliche Komplexe bilden und auf diese Weise die Kristallisation behindern.

Zitrat, Magnesium und Pyrophosphat gehören zu den wichtigsten Komplexorsystemen bei Kalziumphosphat. Die von diesen Substanzen gebildete modulatorische Kapazität beträgt nach Smith bei Normalpersonen 85 %. Saure Glykoproteine (Nephrocalcin) hingegen haben etwa einen Anteil von 15 % [104].

Bei Kalziumoxalat stellen Zitrat und Pyrophosphat einen Anteil von 20 % der komplexorischen Kapazität (die Wirkung steigt mit dem pH-Wert). Den größten Teil sollen hier Glykosaminoglykane und saure Glykoproteine einnehmen [104, 93].

So konnten Robertson et al. zeigen, dass Makromoleküle als Inhibitoren (z.B. GAG's) signifikant die Agglomeration von CaOx hemmen [93].

Ein für die Bildung von Kalziumoxalat- bzw. Kalziumphosphatsteinen wichtiger Komplexor ist das **Zitrat**. Durch seine Bindung an Kalzium entsteht ein leicht löslicher Komplex, der die Kristallisation und damit die Bildung von Kalziumphosphat- bzw. Kalziumoxalatsteinen behindert (Abbildung 4-10). Der Zitratgehalt des Urins ist pH-abhängig (siehe oben). Hypozitraturie beeinflusst die Steinbildung bei > 50 % der Patienten (siehe Abschnitt Alkalizitratanwendung bei Kalziumoxalatsteinen Seite 239). Nach Smith wirken Zitrat und Magnesium neben der Komplexbildung auch inhibitorisch [104].

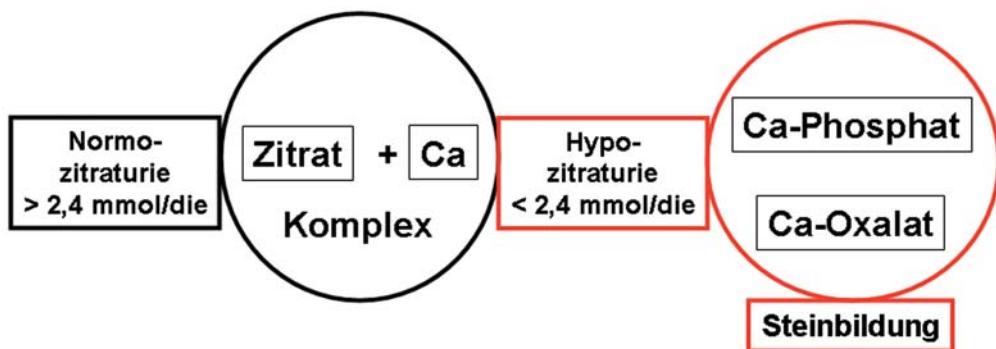


Abbildung 4-10: Inhibitorische Wirkung von Zitrat.

Von den niedermolekularen Komplexoren sind im Weiteren **Magnesium** und **Pyrophosphat** zu diskutieren. Vorausgeschickt sei, dass ihre Wirksamkeit kontrovers gesehen wird.

Magnesiummangel führt im Tierversuch (Ratte) zur Nephrokalzinose und CaOx-Steinbildung [120, 121]. In ausreichender Menge kann Magnesium die Kristallisation von Apatit und Kalziumoxalat hemmen [47, 102].

Schwille sieht einen Magnesiummangel häufiger bei Patienten mit einer familiären Harnsteinbelastung. Er konnte hier ein Magnesium-Defizit in den Erythrozyten nachweisen, nicht im Urin. Seiner Ansicht nach wird beim Einsatz ionensensitiver Elektroden zur Bestimmung des ionisierten Magnesiums häufiger ein Mangel gefunden, der dann eine Substitution erfordert. Schwille sieht die Wirkung von Magnesium in einer Senkung der Phosphat- und Oxalaturie [102].

Johannsson, Backman et al. fanden unter Magnesiumhydroxid-Medikation über fünf Jahre eine deutliche Reduktion der Rezidivrate bei Harnsteinbildnern im Vergleich zu einer Patientengruppe ohne Magnesiumbehandlung [55].

Watts berichtet über erfolgreiche Steinprophylaxe mit Magnesium bei Patienten mit primärer Hyperoxalurie [123].

Festzuhalten bleibt aber, dass die Bedeutung von Magnesium umstritten ist. So fand Knappworst aufgrund seiner Untersuchungen eine geringere komplexierende Wirkung von Magnesium im Vergleich zu Zitrat [66].

Ettinger et al. sahen bei der Verabreichung von Magnesiumhydroxid keine signifikante Reduktion der Rezidivsteinrate im Vergleich zu einer Placebo-Gruppe [44].

Pyrophosphat zeigt bei Invitro-Untersuchungen eine Hemmung der Aggregation von Kalziumoxalatkristallen. Die komplexorische (inhibitorische) Wirkung ist aber bezogen auf die Gesamthemmkörper-Wirkung begrenzt [47]. Untersuchungen Schwilles et al. ergaben, dass im Urin von Rezidivsteinträgern kein Defizit an Pyrophosphat besteht [97]. Die Autoren fanden eine Geschlechts- und Altersabhängigkeit des Substanzspiegels

im Urin (bei älteren Menschen höher und bei Männern höher als bei Frauen). Aufgrund dieser Untersuchungen ist die Bedeutung von Pyrophosphat als Komplexor fraglich. Zur Wirksamkeit der niedermolekularen Modulatoren (Zitrat, Magnesium, Pyrophosphat) ist mit Robertson et al. festzustellen, dass ihre Hemmwirkung bei normaler Konzentration geringer ist. Nur wenn ihre Konzentration ansteigt und damit ausreichend hoch ist, um Kalzium bzw. Oxalat zu komplexieren, können sie eine Supersaturation reduzieren und der Steinbildung entgegenwirken [93].

Die zunehmend verbesserten biochemischen Nachweismethoden von Harnsteinbildungsfaktoren (z.B. Oxalsäure) führten in den letzten Jahrzehnten zu wichtigen pathogenetischen Erkenntnissen, auch für die Behandlung der Harnsteinerkrankung. Grundsätzlich ergaben sich aufgrund dieser messtechnischen Fortschritte differenziertere Behandlungsmöglichkeiten bei Hyperkalzurie und Hyperoxalurie bzw. bei der harnsauren Diathese (Bildung von Harnsäuresteinen) (siehe Kapitel Metaphylaxe).

Diese sicherlich für die Klinik wertvollen Ergebnisse im Zusammenhang mit der Beeinflussung verschiedener Harnsteinbildungsfaktoren konnten aber bisher nicht den Gesamtverlauf der Harnsteinpathogenese erklären, um daraus weitergehende Prophylaxe- bzw. Metaphylaxekonzepte zu entwickeln.

4.3 Zelluläre Prozesse (Tubulus)

Es ist daher verständlich, dass auch der mögliche Einfluss **zellulärer Prozesse** in das Blickfeld gelangte [108]. Vor allem zelluläre Veränderungen im Tubulus (wichtig für die Bearbeitung verschiedener Steinbildungsfaktoren) sind von Interesse. So ist heute unstrittig, dass bei der distalen renalen tubulären Azidose (dRTA), der Markschwammniere (MSK) oder der harnsauren Diathese die Ursache von Konkrementbildungen in Störungen des Tubulusepithels zu suchen sind [14, 15, 25].

Auch die Untersuchungen von Finlayson und Reid unterstützen die Ansicht, dass nicht nur physikochemische Prozesse für die Steinbildung eine wichtige Rolle spielen. Sie fanden heraus, dass die Ausbildung von kleineren Kalziumoxalatpartikeln wesentlich langsamer verläuft als ihre Durchflusszeit durch das Nephron. Die beiden Forscher folgerten daraus, dass derartige Kleinkristallisationen im Lumen der ableitenden Harnwege nicht zu Harnsteinen heranwachsen können („**free particles theory**“), sondern vorher ausgeschieden werden [46]. Für die Ausbildung größerer Konkremente, die sich als Obstruktionen bemerkbar machen, müssen offenbar noch andere Faktoren hinzukommen.

Hier ist eine weitere Theorie anzuführen, die unterstellt, dass aufgrund der Supersaturation sich bildende Kristalle in Berührung mit dem Tubulusepithel kommen, sich an der Zelle anheften (Adhäsion) und so den Kern (Nidus) eines künftigen Steines bilden („**xed particles theory**“).

Es ergibt sich zusammenfassend, dass neben der Übersättigung, Aggregation und den interaktiven physikochemischen Prozessen weitere Einflüsse, z.B. zelluläre, bei der Harnsteingenese zu berücksichtigen sind.

Auf die Bedeutung zellulärer Prozesse für die Steinbildung wurde bereits in den 30er-Jahren des vergangenen Jahrhunderts von Randall hingewiesen [86, 87]. So fand er in Obduktionsmaterial intrapapilläre, subepitheliale Plaques, angeheftet an der Oberfläche der Nierenpapillen. Die von ihm untersuchten und nach ihm benannten **Randall'schen Plaques** bestanden aus Kalzium-Phosphat und -Oxalat. Er folgerte, dass kalzifizierte Zellbestandteile Ursprung der Harnsteinbildung sind und ausgehend von den so entstehenden Mikrolithen sich größere Harnsteine im Urin entwickeln.

Auch die Untersuchungen von Cifuentes et al. aus den 70er- und 80er-Jahren des 20. Jahrhunderts zur Entstehung und Zusammensetzung von **Papillensteinen** sind hier zu erwähnen. Bei diesen fanden sich kalzifizierte Tubulusanteile in den Harnsteinen. Cifuentes folgert daraus, dass die Kalzifikate ihren Ursprung in Tubuluszellschäden haben (Abbildung 4-11) [36, 37, 38, 39].

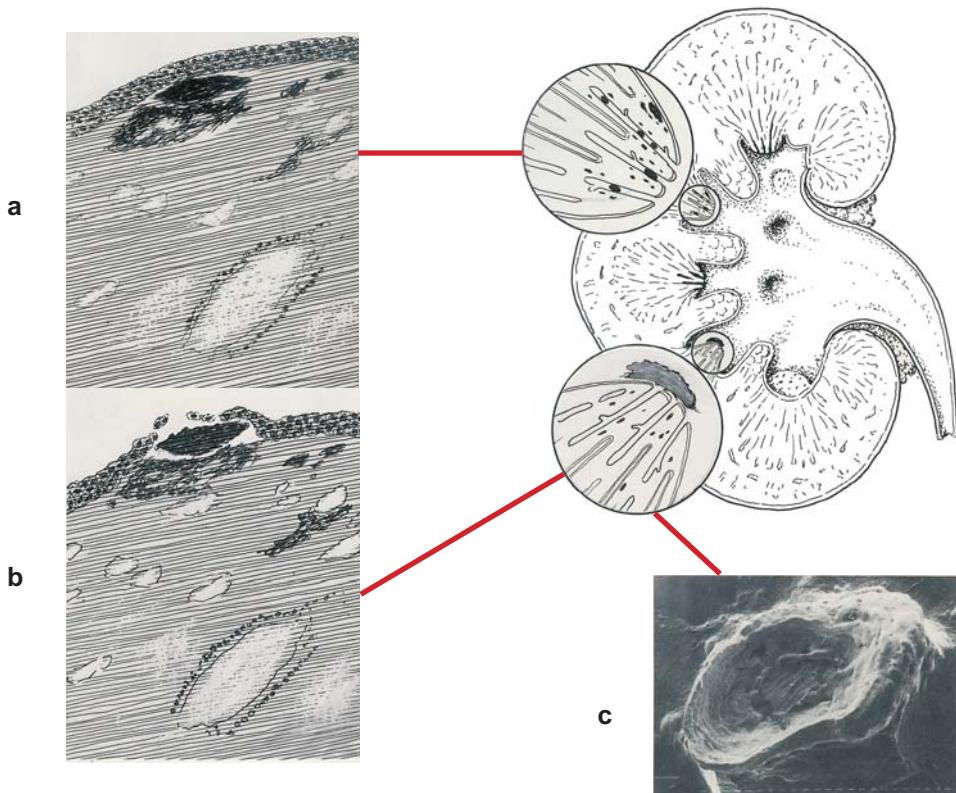


Abbildung 4-11: Randall'sche Plaques (RP) und Papillenstein (PS). a) RP, subepithelial an der Papillenspitze; b) ulzeröse Veränderungen an der Papillenspitze und Austritt des RP; c) PS mit Konkaver Randall'scher Bodenplatte (modifiziert nach Anderson CK u. Cifuentes L.).

Randall hatte festgestellt, dass die Harnsteinbildung an der Oberfläche der Nierenpapillenspitze beginnt, ausgehend von subepithelialen, interstitiellen Plaques oder intratubulären Kalzifikationen (siehe Abbildung 4-11 a). Diese beginnenden Harnsteine werden als Randall'sche Plaques bezeichnet [4].

Die Kalzifikate ulcerieren durch das darüberliegende, die Papille bedeckende Epithel und sind so dem Urin in den Nierenkelchen bzw. Nierenbecken ausgesetzt (siehe Abbildung 4-11 b). Durch Präzipitation von Kalziumsalzen wächst der Steinkern und löst sich schließlich von der Papille ab [3]. Aus diesen Plaques können sich Papillensteine bilden. Diese Konkremente besitzen eine konkavе Seite, mit der sie an der Papille verwachsen sind (siehe Abbildung 4-11 c). Bei der konkaven Platte handelt es sich um die eigentliche Randall'sche Plaque.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Plaques zeigen kalzifizierte Nierentubuli und Gefäße bzw. Zellen der Nierenpapille (Abbildung 4-12) [38].



Abbildung 4-12: Kalzifizierte Nierentubuli in einer Randall'schen Plaque (aus Cifuentes 1985) [39].

Nach Randall ist dieser Bereich der eigentliche Kern des Harnsteingebildes. Er besteht fast immer aus Kalziumphosphat, auf das sich Kalziumoxalat auflagert. Die etwa 2 bis 4 mm großen Steine bilden sich häufig und werden zumeist spontan ausgeschieden [38, 39]. Sie bestehen hauptsächlich aus Whewellit, seltener aus scharfkanngtigen Weddelittkristallen.

Andere Untersuchungen ergaben Kalziumeinlagerungen in histologischen Präparaten, die bei perkutanen Nephrolitholapaxien entnommen wurden. Die Kalkeinlagerungen fanden sich in Tubuluszellen des Kortex und der Medulla sowie im Interstitium [50].

Baggio et al. fanden erhöhte Spiegel von zellulären Enzymen wie N-Acetyl- β -Glucosaminidase, Angiotensin I Converting Enzyme, γ -Glutamyl Transpeptidase und β -Galactosidase im Urin von Harnsteinpatienten. Die Autoren schließen daraus, dass die Zunahme dieser Enzyme auf primäre Defekte des Tubulus bei der Harnsteinbildung hinweisen [8].

Khan und Glenton konnten im Urin von Steinbildnern höhere Werte von Phospholipiden nachweisen und folgerten daraus, dass dieser Befund auf einen gesteigerten Zellabbau im Tubulusbereich infolge von Hyperoxalurie zurückzuführen ist [64].

Backman u.a. zeigten, dass Harnsteinträger, die mehrfach Rezidive hatten, oft tubuläre Dysfunktionen (z.B. Acidifizierungsdefekte) aufweisen. Diese Patienten litten häufig an einer komplizierten Steinkrankheit [6]. Diese skandinavische Arbeitsgruppe fand unter 310 Patienten mit rezidivierenden Steinleiden bei 60, d.h. bei 19 %, eine Acidifizierungsstörung. Davon hatten 29 Patienten eine renale tubuläre Azidose vom distalen Typ (dRTA), wobei die Mehrzahl (23) eine inkomplette Form aufwies. 34 Patienten hatten einen proximalen Tubulusdefekt. 20-30 Prozent der Patienten mit RTA zeigten eine tubuläre Proteinurie, gemessen an der $\beta 2$ -Mikroglobulin-Ausscheidung im Urin.

Eigene Untersuchungen zur Ausscheidung dieses Proteins ergaben für Patienten mit Infektsteinen (interstitielle Pyelonephritis) und für Harnsäuresteinträger eine signifikant erhöhte $\beta 2$ -Mikroglobulinurie [17, 18].

Auch Schwille berichtete über diskrete Störungen der renalen Säureelimination bei Harnsteinpatienten [103].

Unsere Untersuchungen zur Ausscheidung von Uromukoid (THP) bei Patienten mit harnsaurer Diathese bzw. mit einer distalen renalen tubulären Azidose (dRTA) geben Hinweise auf tubuläre Schädigungen und deren Einfluss auf die Harnsteinbildung [15, 25]. THP wird im distalen Tubulus gebildet und ist Bestandteil des „surface coat“ der Tubuluszelle (Abbildung 4-13) [26, 48, 65, 111].

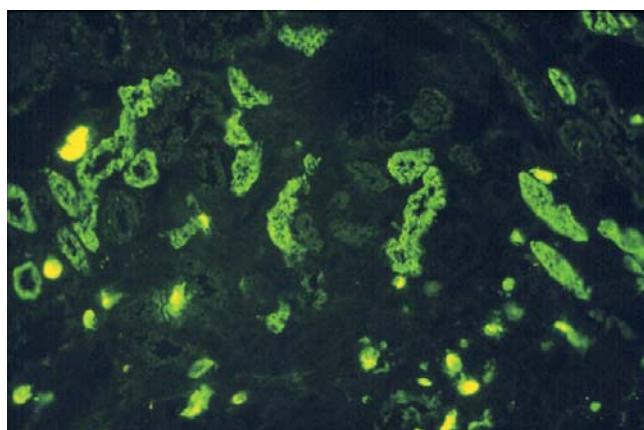


Abbildung 4-13: Markierung von Tamm-Horsfall-Glykoprotein (THP) mittels spezifischer FITC-markierter Uromukoid-Antikörper (Grünfluoreszenz) im distalen Tubulusepithel.

Aufgrund der von uns entwickelten quantitativen Bestimmungsmethode von Uromukoid [28] konnten wir bereits in den 70er-Jahren feststellen, dass bei Patienten mit Harnsäuresteinbildung die Ausscheidung von Tamm-Horsefall-Protein bzw. Uromukoid gegenüber Normalpersonen signifikant erniedrigt ist (Abbildung 4-14) [25].

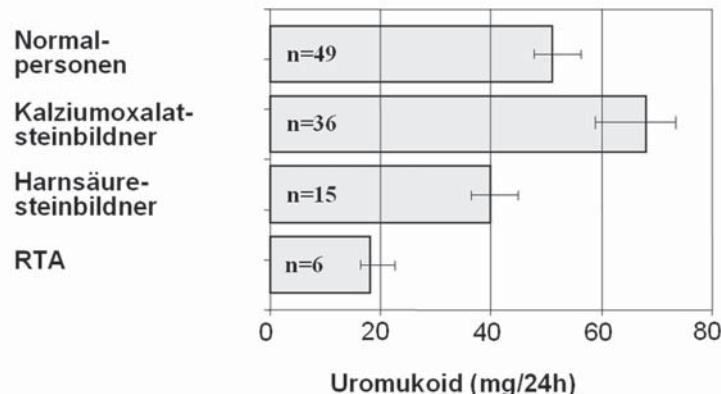


Abbildung 4-14: Ausscheidung von Uromukoid bei Normalpersonen und Harnsteinpatienten [27].
(RTA = renale tubuläre Azidose)

Auch in einer weiteren Untersuchung fanden wir bei einer Gruppe von 13 Patienten mit 100%igen Harnsäuresteinen sowie bei 7 Patienten mit einem Harnsäureanteil von 30 % im Stein eine im Vergleich zu Normalpersonen deutlich erniedrigte Uromukoidausscheidung [25, 28].

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass bei Patienten mit harnsaurer Diathese Tubulusalterationen vorliegen. Die Ursache der „Säurestarre“ des Urins ist eine mangelnde Ammoniakbildung infolge verminderter Glutaminase-Aktivität des Tubulus. Die vom Tubulus sezernierten Wasserstoffionen führen zu einem sauren pH-Wert, da sie vom Ammoniak nicht ausreichend gepuffert werden.

Ausgehend von den Nierentubulusveränderungen wird bei den Patienten mit Harnsäuresteinen permanent ein Urin von saurem pH (~ 5,8) ausgeschieden. In diesem pH-Milieu bestehen schlechte Löslichkeitsverhältnisse für Harnsäure. Außerdem führt bei diesen Patienten der saure Urin zu einer verstärkten Resorption von Zitrat im proximalen Tubulus. Diese Verringerung an inhibitorischer Substanz beeinflusst die Steinbildung zusätzlich [25].

Bei der distalen renalen tubulären Azidose (dRTA) besteht eine signifikante Uromukoidsenkung als Ausdruck der Zellschädigung (siehe hierzu das Kapitel Infektinduzierte Harnsteine) [15]. Ursächlich für die Veränderungen sind interstitielle Nephritiden (Pyelonephritis). Rezidivierende Harnsteinbildung mit z.T. monströser Ausbildung der Konkremente (Nierenbeckenausgusssteine) findet sich bei Patienten mit dRTA als ein bekanntes Phänomen (Abbildung 4-15).

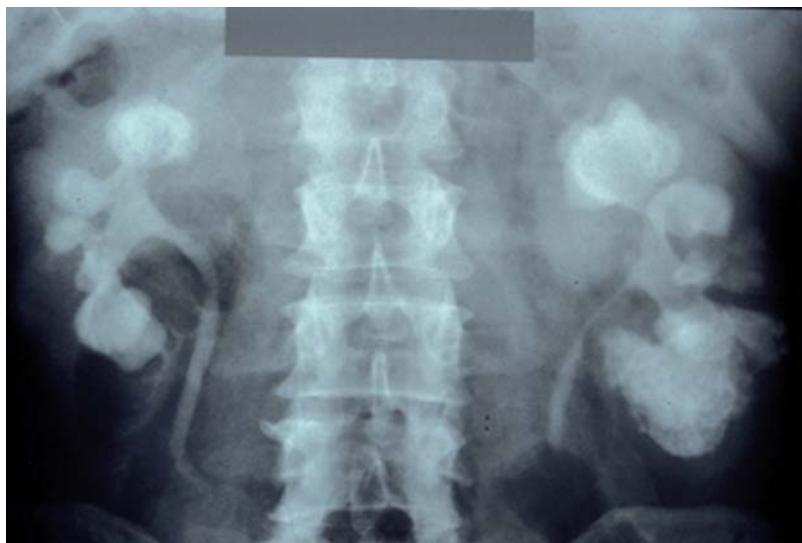


Abbildung 4-15: Nierenbeckenausgusssteine bds. bei renaler tubulärer Azidose.

Der erniedrigte Uromukoidspiegel kann ähnlich wie bei der harnsauren Diathese als Diagnostikum gewertet werden [15, 25].

In Zusammenhang mit der Bedeutung zellulärer Strukturen für die Harnsteinbildung ist auf frühere Untersuchungen zum Einfluss von Vitamin-A-Mangel hinzuweisen [31, 49, 117].

So fand Gershoff bei Vitamin-A-Mangel und laktosereicher Diät bei Ratten Harnblasen- und Nierenbeckensteine. Bliss und Hedenberg beobachteten, dass Vitamin-A-Mangel im Zusammenhang mit Infekten die Ursache für die Steinbildung darstellt [31, 51]. Van Leersum postulierte, dass Vitamin-A-Mangel zum Untergang von Tubuluszellen, Entstehung von Nephrokalzinose und Ablösung der Zellen von der Basalmembran führt. Die abgeschilferten Zellanteile bilden mit Kalziumphosphat Konglomerate (Mikrolithen) [116, 117].

Wir konnten in einer Studie an Ratten, denen es an Vitamin A mangelte, diese früheren Untersuchungsergebnisse nicht bestätigen. Zwar fand sich bei unseren Untersuchungen eine signifikant gesenkte Uromukoidausscheidung bei den hypovitaminisierten Tieren [16, 107]. Zu bedenken ist dabei, dass nach De Luca Vitamin A die Synthese von Glykoproteinen beeinflusst. Diese Substanzen sind unter anderem Bausteine des Schutzmantels der Tubuluszellen. Denkbar ist, dass ein Mangel an Glykoproteinen den „surface coat“ der Tubuluszellen schädigt und auf diese Weise die Konkrementbildung fördert [41]. Ein Vitamin-A-Mangel könnte so die Konkremententstehung bewirken bzw. deren Mitverursacher sein.

Diese Beispiele zeigen, dass es bei der Betrachtung der Harnsteinpathogenese nicht ausreicht, ausschließlich Übersättigung und Kristallisation als Ursachen zu sehen, sondern dass neben den biochemischen bzw. physikochemischen Veränderungen auch

Schäden im Bereich des Tubulus zu bedenken sind. Folgerichtig ist deshalb von einer Interdependenz beider essentieller Steinbildungsprozesse auszugehen.

Nachdem in den 70er- und 80er-Jahren des vergangenen Jahrhunderts die Schwerpunkte der Harnsteinforschung physikochemische Vorgänge waren, gewannen in den letzten 10 bis 15 Jahren Untersuchungen zur zellulären Wirkung von Oxalationen und Kalzium-Oxalat-Kristallen bzw. Untersuchungen zu typischen Veränderungen durch Kalziumüberladung am Tubulusepithel (proximal und distal) an Bedeutung.

Diese Prozesse beim Menschen zu studieren, ist kaum möglich. Tierexperimentelle Untersuchungen sind dazu erforderlich. Allerdings gibt es kein Modell, *in vivo* bzw. *in vitro*, das die Harnsteinbildung beim Menschen ausreichend reproduziert.

Im Tierexperiment kommen als entsprechende zellschädigende Substanzen in Frage: Oxalat bzw. Kalziumoxalat, Vitamin D, Parathormon bzw. Kalziumglukonat u.a. Bei den tierexperimentellen Ansätzen sind die tubulären Zellen primär oder sekundär betroffen. Die Abbildung 4-16 zeigt diese Beteiligung der Nierentubuluszellen bei der Steinbildung.

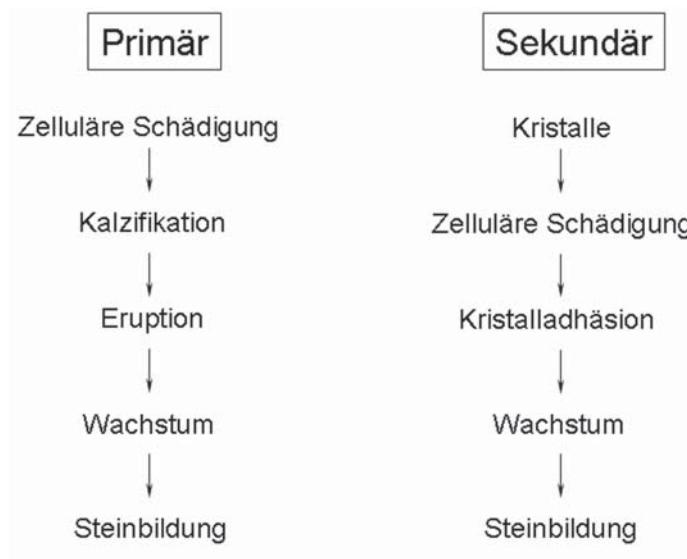


Abbildung 4-16: Primäre und sekundäre Beteiligung von Nierentubulusepithelzellen bei der Steinbildung.

So kann bei einer zellulären Überladung mit Kalzium als **primäres Ereignis** eine Kalzifikation entstehen, die die Zellen zerstört. Die Zellfragmente gelangen in das Lumen und werden so in die Steinbildung einbezogen.

Buck u.a. und Caulfield haben im Tierexperiment durch Anwendung von Kalziumglukonat Kalzifikate bzw. Konkremeante vornehmlich in der Nierenrinde erzeugt. Die Veränderungen lagen an der Basement Membran, interstitiell und intratubulär (Abbildung 4-17).

Die Autoren nehmen an, dass die Zellschädigung das primäre Ereignis ist und eine Entzündung mit zunehmender Synthese von Prostaglandin und Hyperkalzurie zur Folge hat. Inhibitoren der Prostaglandinsynthese wie Indometazin, Furbiprofen und Fischöl konnten eine signifikante Reduktion der Kalzifikation erreichen [33, 35].

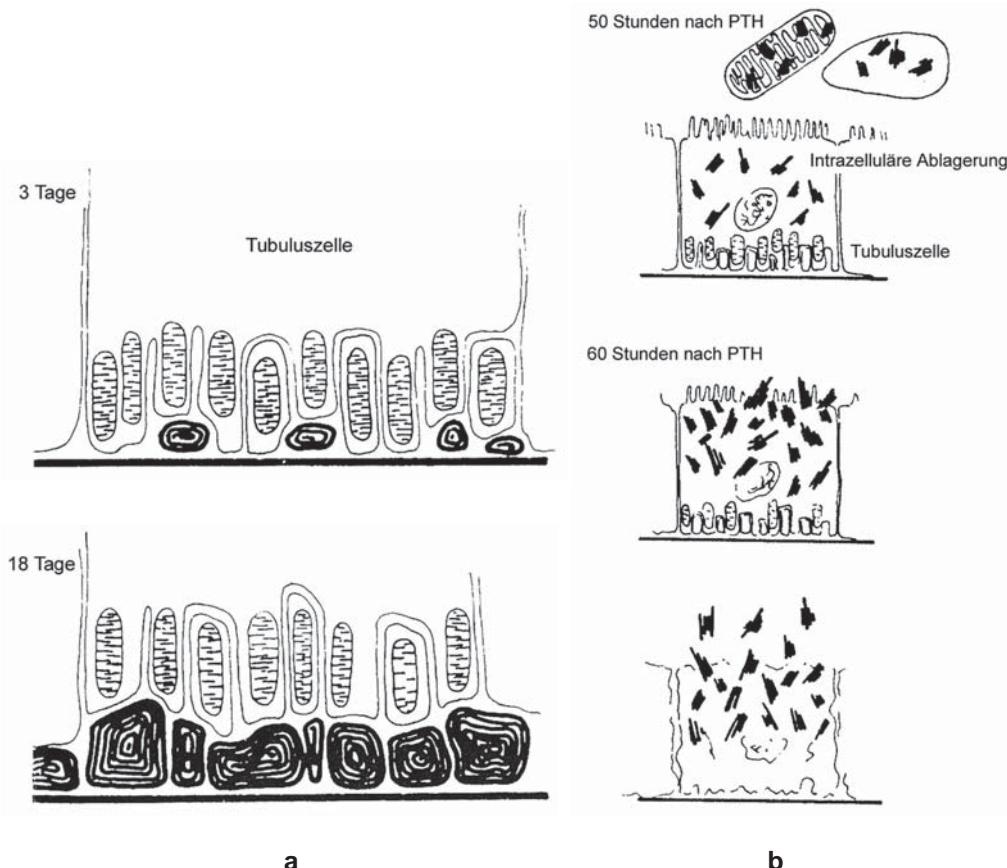


Abbildung 4-17: a) Entstehung von Nephrokalzinosis (interstitielle Ablagerung) durch Kalziumglukonat; b) primäre, zelluläre Kalzifikation von Tubuluszellen unter Parathormon (mod. n. Caulfield) [35].

Wir haben unter Anwendung eines Modells, das von Schwille beschrieben wurde, Kalziumphosphatkongrete durch Fütterung von cholesterinreicher Diät bei Ratten erzeugt [101, 24, 21]. Die Kalzifikate fanden sich prinzipiell im corticomedullären Bereich der Niere (Abbildung 4-18). Die Kalzumeinlagerungen waren interstitiell, intraluminal und intrazellulär lokalisiert (Abbildung 4-19) [24, 79]. Die Kalzifizierungen beginnen nach unserer Sicht intrazellulär (Abbildung 4-20).

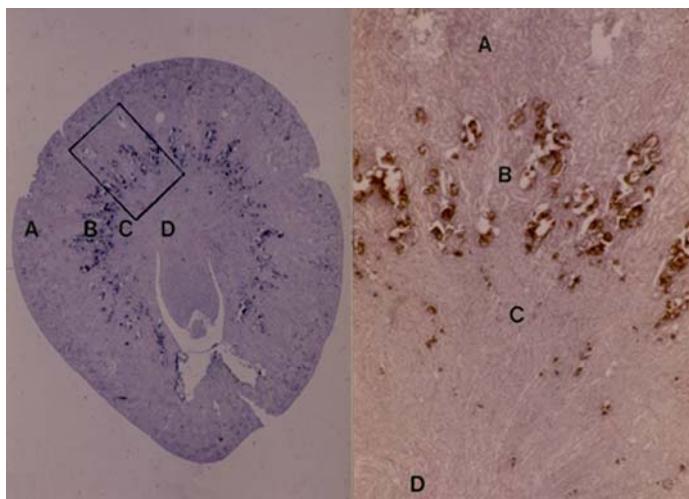


Abbildung 4-18: Nephrokalzinose im Tiermodell, Intoxikation mit atherogener Diät. Bildung von Kalzifikaten im Außen-streifen (B) und Innenstreifen (C) der äußeren Zone des Nierenmarks (Kossa-Färbung) [79].

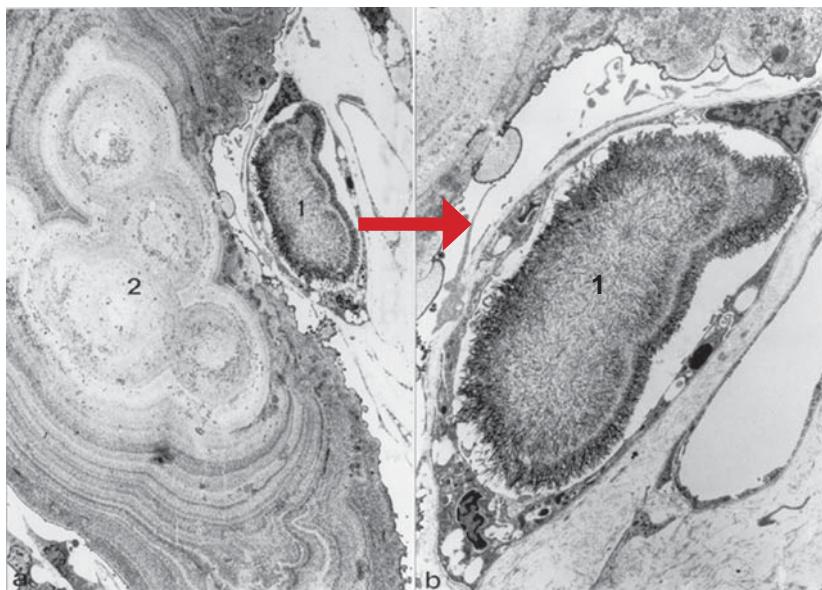


Abbildung 4-19: Kalzifikation im Lumen (1) eines distalen Tubulus und im Interstitium (2) [79].

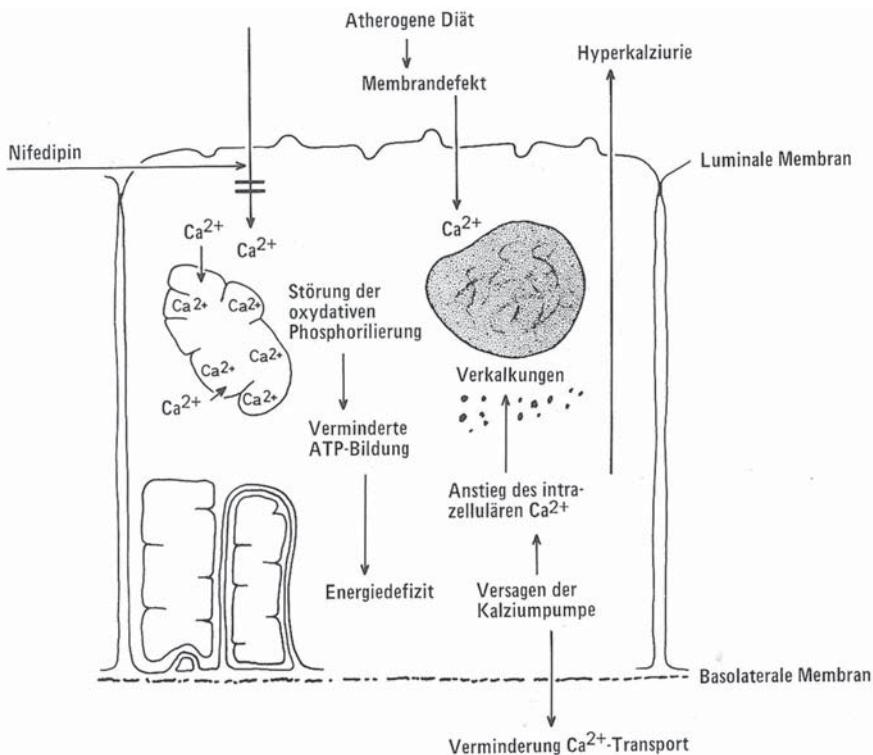


Abbildung 4-20: Hypothetische Vorstellung zur Entstehung intrazellulärer Verkalkungen der distalen Tubuluszelle unter atherogener Diät (und deren Beeinflussung durch Nifedipin) [24].

Diese Annahme steht in Übereinstimmung mit den Experimenten anderer Autoren, bei denen Parathormon als schädigendes Agens verwendet wurde und die ebenfalls festgestellt haben, dass sich neben den gefundenen interstitiellen und intraluminalen Einlagerungen Steinbildungen auch aus einer primären Zellschädigung entwickeln können [35, 42, 52].

In einem weiteren Tierexperiment unter Verwendung von 1,25 Dehydrocholekalziferol konnten wir intrazelluläre Kalziumüberladung, Zellzerstörung und Konkrementbildung erzeugen [109].

Diese Versuche zeigen insgesamt den Einfluss von zellulären Schädigungen durch nephrotoxische Substanzen (cholesterinreiche Nahrung, Kalziumglukonat) bzw. unphysiologische Dosen von Parathormon bzw. Vitamin D auf die Steinbildung.

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Entstehung von **sekundärer Schädigung** der Tubuluszellen durch Harnsteinbildungsfaktoren des Urins wurden mit Oxalat bzw. Kalziumoxalat durchgeführt. Hierbei war zu prüfen, inwieweit sich die entsprechenden Urinbestandteile an die Tubuluszellmembran anlagern und hier eventuell Veränderungen

hervorrufen. Es zeigte sich in den Untersuchungen, dass die adhäsiv an der Zellmembran festsitzenden Kristalle wie z.B. Kalziumoxalat die Membran zerstören und zum Zelluntergang führen. Die Zelltrümmer werden in dem sich bildenden Stein inkorporiert (Abbildung 4-21).

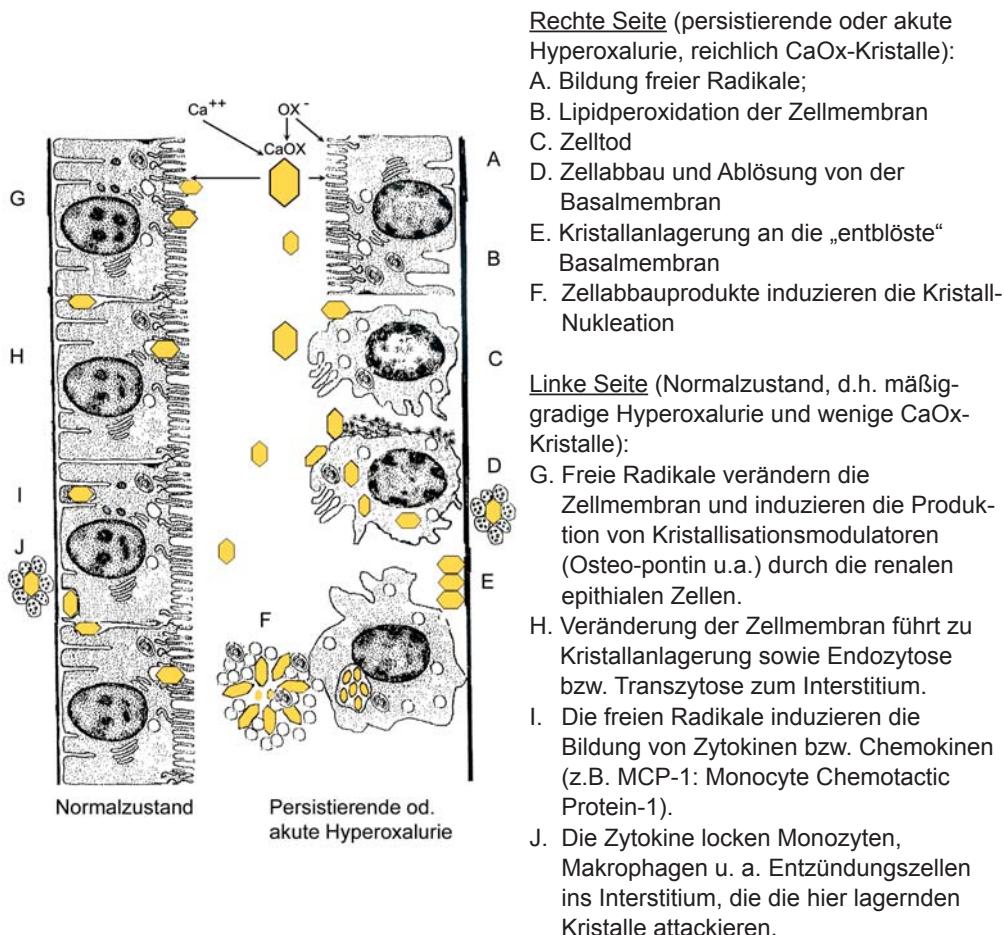


Abbildung 4-21: Pathogenese der CaOx-Steinbildung [57].

Hier ist festzustellen, dass die Harnsteinentstehung nicht so sehr von der Kristallbildung beeinflusst wird als vielmehr vom Verbleiben (Retention) der Kristalle in der Niere. Insbesondere die Kristall-Tubuluszell-Interaktionen haben im letzten Jahrzehnt gesteigertes Forschungsinteresse gefunden. Lieske et al., Wiessner et al. sowie Khan konnten in Zellkulturversuchen die Bindung von Kalziumoxalatkristallen an Tubuluszellen zeigen [58, 75, 76, 118, 125].

In eigenen Untersuchungen konnte an in Kultur wachsenden Tubulusepithelzellen vom Hund (MDCK – Madin-Darby-Canine-Kidney) gezeigt werden, dass die Schädigung der

Zellen (Zytotoxischer Effekt) abhängig von der Konzentration an Oxalat bzw. Kalziumoxalat ist [71, 72].

Verkoelen u.a. stellten durch In-vitro-Studien (Zellkulturen) fest, dass unter pathologischen Bedingungen Nierentubulusepithel Moleküle der Zelloberfläche („cell surface molecules“) exprimiert, die kristallbildend wirken [119]. Aufgrund dieser Untersuchungen fanden sich verschiedene Kristallbindungsmoleküle wie Phosphatidylserin, Neuraminsäure, Kollagen IV, Osteopontin und Hyaluronan [5, 29, 124]. Nach Asselman und Verkoelen ist eine perizelluläre Matrix, die reich an Polysaccharid-Hyaluronan-Bindungsproteinen ist, von Bedeutung für die Bindung von Kristallen an geschädigte oder aktivierte Tubuluszellen [5, 124]. Wobei festzuhalten bleibt, dass der Mechanismus, durch den das Tubulusepithel bei rezidivierender Harnsteinbildung geschädigt wird, trotz der experimentellen Erkenntnisse noch immer Fragen aufwirft [119].

In diesem Zusammenhang sind für das Verständnis der Pathogenese der Harnsteine weitergehende Tierversuche zur Wirkung von Oxalat bzw. Kalziumoxalat auf das Tubulusepithel aufschlussreich. So konnte Khan zeigen, dass nach Einbringen niedriger Dosen von Natrium-Oxalat-Kristallen in das Tubuluslumen die Kristalle nach drei Tagen mit dem Urin ausgespült und nicht mehr nachweisbar waren [58, 60]. Es kam nicht zur Steinbildung. Hieraus folgert Khan, dass eine erhöhte Konzentration an Kalzium-Oxalat allein, wie sie beim Menschen kurzfristig vorkommen kann, ohne weitere pathologische Veränderungen wahrscheinlich nicht zur Steinbildung führt. Zusätzliche Faktoren müssen offenbar hinzukommen. Kleinere Kristalle werden normalerweise mit dem Urin ausgespült.

Nach Applikation hoher Dosen von Natrium-Oxalat fanden sich im Tierexperiment an der Papillenspitze und an der cortico-medulären Grenze dagegen Konkrementbildungen bzw. Kalzifikationen. Schädigungen des Epithels, und zwar vom proximalen Tubulus bis zu den Sammelröhren, traten auf. Es zeigten sich dabei Läsionen an den Mikrovilli, den Mitochondrien, Ausbildung von Vakuolen, Nekrosen und Abscherung von der Zellmembran. Die Kristalle waren an der Zelle angeheftet und enthielten z.T. Zelltrümmer. Hier kann von einer nephrotoxischen Wirkung von CaOx ausgegangen werden.

Die experimentellen Vorgänge der Khan'schen Untersuchungen gibt die Abbildung 4-21 wieder [57, 59, 61, 62]. Auf der linken Seite ist die Zellantwort im Normalzustand, d.h. bei mäßiggradiger Hyperoxalurie und wenigen Kalzium-Oxalat-Kristallen, dargestellt. Es kommt dabei zur Bildung protektiver Substanzen durch die Epithelzellen. Dazu gehören Modulatoren (Inhibitoren) wie Osteopontin (OSP). Diese Makromoleküle binden einmal Kalzium-Oxalat-Kristalle (d.h. sie bedecken deren Oberfläche, siehe auch Abbildung 4-7). Ein Teil der Kristalle wird zum anderen mit dem Urin ausgeschieden. Andere werden per Endozytose in die Zelle aufgenommen. Sie werden durch lysosomale Enzyme in ihrer Struktur aufgebrochen, eliminiert bzw. zur basolateralen Seite transportiert und wandern in das Interstitium, wo es zu entzündlichen Reaktionen kommen kann.

Auf der rechten Seite der Abbildung 4-21 wird gezeigt, was bei persistierender bzw. akuter Hyperoxalurie von signifikanter Größe passiert. Die Zellen werden verletzt, von der Basalmembran abgelöst und gehen durch Nekrose bzw. Apoptose zugrunde.

Dabei kann die zunächst erfolgende Anlagerung (Adhäsion) von CaOx-Kristallen primär als schädigende Wirkung (große, scharfkantige Kristalle verletzen die Tubuluszelloberfläche) oder als sekundäres Geschehen bei vorbestehender Lazeration des „surface coat“ der Zelle (Ischämie, Entzündung) angesehen werden [119].

Khan nimmt an, dass durch die nephrotoxische Wirkung von Ox und insbesondere Ca-Ox freie Radikale in der Zelle entstehen und eine Lipoperoxidation zum Zelluntergang führt. Dabei reagieren freie Radikale mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren zu Fett-säureradikalen. Durch Anlagerung von Sauerstoff (O_2) entstehen Peroxide bzw. Hydroperoxide (Lipidperoxidation). Der Prozess führt zu Membranschädigung, Erhöhung der Durchlässigkeit und Austritt von Enzymen (siehe hierzu die Untersuchungen von Baggio: erhöhter zellulärer Enzymspiegel im Urin), zum Zusammenbruch des Membranruhepotentials und damit zum Zelltod [8, 57].

Letztlich bleiben zelluläre Abbauprodukte im Tubuluslumen zurück. Die Basalmembran ist nach Zellablösung ungeschützt. Eine größere Anzahl von Kristallen bildet sich, die aggregieren und den tubulären Flow behindern. Zahlreiche Kristalle lagern sich an der Basalmembran an und entwickeln unter besonderen Bedingungen Steinnester.

Aus den Tierexperimenten ergibt sich Folgendes: Tubuluszellen können auf zwei Arten bei der Harnsteinbildung betroffen sein. Erstens durch Überladung der Zelle, z.B. mit Kalzium. Die daraus folgende Kalzifikation führt zur Zellschädigung. Derartige Kalzifikationen können die Zellmembran zerstören und in das Interstitium bzw. das Tubuluslumen einbrechen. Durch weiteres appositionelles Wachstum entsteht dann ein Harnstein (primäre Schädigung).

In übersättigtem Urin enthaltene Ionen bzw. Kristalle (Ox, Ca-Ox) können sich an die Tubuluszellmembran anheften bzw. die Zelle zerstören (nephrotoxische Wirkung). Die an der Zelle anhaftenden Kristalle wachsen zu „Keimen“ heran, die den Ursprung von Steinen darstellen. Die zerstörten Zellen bilden die Matrix von Harnsteinen (Kopräzipitation?) (sekundäre Schädigung).

Es ergibt sich die Frage, inwieweit die im Tierexperiment erhobenen Befunde und die klinischen Hinweise auf pathogenetischen Abläufe die Steinbildung beim Menschen hinreichend erklären bzw. ihnen dadurch Gesetzmäßigkeit zukommt. Interessant sind in diesem Zusammenhang die oben bereits erwähnten Untersuchungen, die bei Patienten mit wiederholter Harnsteinbildung tubuläre Dysfunktionen, vor allem Acidifizierungsstörungen, nachweisen konnten [6, 102, 15, 25].

Fernerhin Untersuchungen von Khan u. a. zur Ausscheidung von Phospholipiden sowie von Baggio zur Ausscheidung von Enzymen (siehe oben). In besonderer Weise gewinnen die frühen Untersuchungen von Randall und in neuerer Zeit die von Cifuentes u. a. zu den Plaques und den Papillensteinen an Bedeutung für das Verständnis der zellulären Beteiligung bei der Harnsteinentstehung.

Festgehalten werden muss, dass bei der Harnsteinpathogenese eine Reihe nachweisbarer Vorgänge wie Kristallnukleation, Wachstum, Aggregation und deren Verbleiben im Nierentubulus (Retention) bzw. ihre nephrotoxische Wirkung eine Rolle spielen, die dann letztlich zu Zellarterrierten führen.

Vergleicht man zwei schematische Darstellungen zur Harnsteinpathogenese aus den Jahren 1977 und 1997, d.h. aus einem Entwicklungszeitraum von 20 Jahren, so fügt sich die Ansicht von Robertson sehr gut zu der Darstellung von Khan, nach der die Supersaturation und deren Wirkung auf das Tubulusepithel den Weg zur Kalziumoxalatsteinbildung zeigen (Abbildung 4-22) [57, 91].

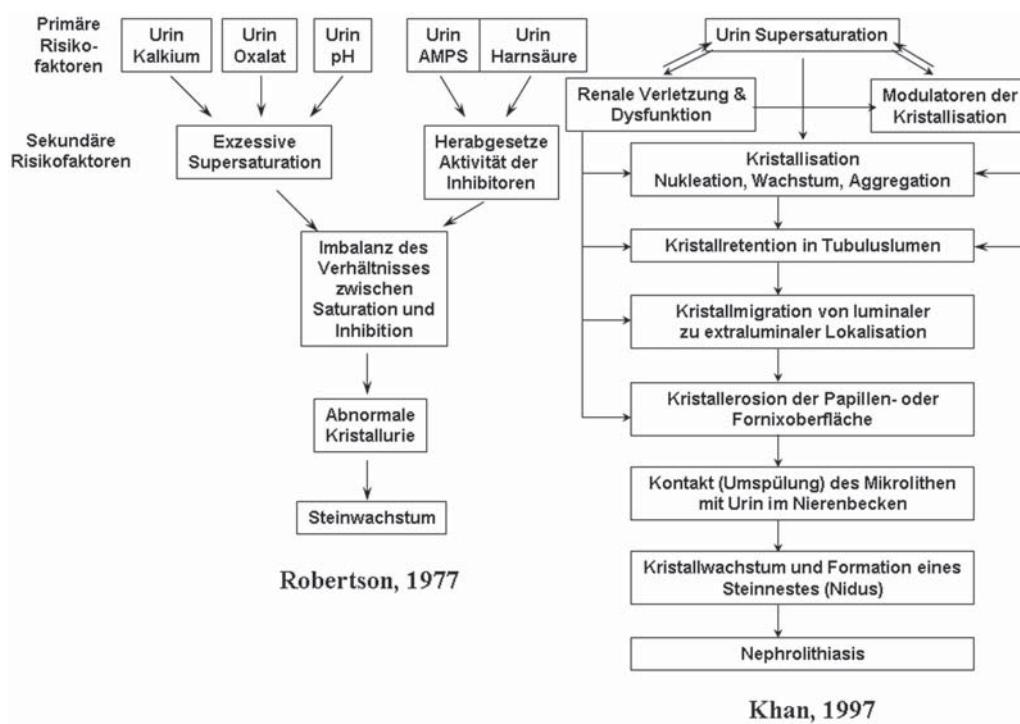


Abbildung 4-22: Schematische Darstellungen zur Harnsteinpathogenese aus den Jahren 1977 und 1997 (mod. n. Robertson und Khan) [91, 57]. (AMPS: Saure Mukopolysaccharide)

Die Pathogenese der CaOx-Steine, die in unseren Breiten am häufigsten vorkommen, stellt sich aufgrund der hier vorgestellten tierexperimentellen und klinischen Befunde zusammengefasst wie folgt dar: Der Prozess läuft kaskadenartig über Kristallbildung ab, ausgehend von Supersaturation und Aggregation der Harnsteinbildungsfaktoren Kalzium, Oxalat und Harnsäure sowie von deren Wachstum im Nierentubulus (proximal und distal). Dabei sind in dem komplexen Geschehen unter anderem die zusätzliche Wirkung von Inhibitoren wie Zitrat und anderen Modulatoren zu bedenken,

fernerhin Interaktionen verschiedener Harnbestandteile, z.B. zwischen Harnsäure und Kalziumoxalatkristallen („hyperuricosuric-calciumoxalate stone syndrom“).

Die Masse der Kristalle passiert die ableitenden Harnwege (Kristallurie). Neben dem Großteil der via naturalis ausgeschiedenen kleinen Kristalle gelangen andere per Endozytose in die Epithelzelle. Sie werden dort durch lysozymale Enzyme aufgebrochen. Einzelne Kristalle wandern dabei von der luminalen Seite der Zelle zur basolateralen Seite und weiter in das Interstitium bzw. brechen in Sammelröhren ein. Im Interstitium kommt es zu einem entzündlichen Prozess und evtl. zur Zerstörung der Kristalle. Ein durch Chemotaxe begründetes Anlocken von Makrophagen an der Stelle der Inflammation ist zu beobachten. Auch kristallgebundenes OSP ist in diesen Prozess involviert.

Kristalldepots können sich so in Tubuli, superfizialen Sammelröhren oder im Interstitium einer renalen Papille ansiedeln. Sie erzeugen hier eine oberflächliche (subepithiale) Läsion [63]. Auf diese Weise entsteht eine Randall'sche Plaque bzw. ein Papillenstein, der sich ablösen kann und im Urin schwimmend den Nukleus für eine weitere Steinbildungsentwicklung darstellt (Abbildung 4-11).

Es ist festzustellen, dass sich eine große Zahl von kleineren Kristallen via naturalis entleert. Erst die Retention und Aggregation von Kristallen führt über entsprechende Veränderungen am Tubulusepithel letztlich zur Steinbildung.

Die epithelialen Zellen (Tubulus) werden durch Oxalationen und Kalziumoxalatkristalle im Urin konzentrationsabhängig „aktiviert“. Sie provozieren dabei protektive Antworten (Modulatoren), d.h. die Epithelzellen synthetisieren und sondern inhibitorische Substanzen wie z.B. Osteopontin (OSP) ab. Die Kalzium bindenden Makromoleküle bilden Chelate bzw. bedecken die Oberfläche von Kalziumkristallen und werden so zu einem Teil der Kristallmatrix (Verbesserung der Löslichkeit).

Es ist anzunehmen, dass bei diesen Prozessen verschiedene Makromoleküle, die z.T. aus den Tubulusepithelzellen bzw. dem Urin stammen, eine Rolle als Modulatoren spielen [83]. Bei erhöhtem Gehalt an Steinbildungssubstanzen (z.B. Oxalat, Kalzium oder Kalziumoxalat) nimmt die Freisetzung von Modulatoren zu. Diese beeinflussen die Nukleation von Kristallen, deren Wachstum, Aggregation und Retention. Bei einer kurz- aber vor allem langzeitigen exzessiven Hyperoxalurie kann die Produktion dieser inhibitorischen Proteine durch die renalen epithelialen Zellen jedoch gestört sein bzw. nicht Schritt halten mit der anwachsenden Produktion von Ca-Ox-Kristallen. Inhibitoren, die von den geschädigten Zellen gebildet werden, sind möglicherweise abnormal und somit nicht in der Lage, mit Kristallen zu interagieren. Das Ergebnis ist, dass die Kristalloberfläche unbedeckt bleibt und mit renalen epithelialen Zellen interagiert. Als Konsequenz sind die Zellen dem nephrotoxischen Einfluss von Oxalationen und vor allem von Ca-Ox-Kristallen ausgesetzt.

Die Zelloberfläche enthält in ihrer Schutzschicht (surface coat) saure Mukopolysaccharide (Glykosaminoglykane bzw. Proteoglykane) [23, 111]. Vorschädigung oder hohe Konzentrationen an nephrotoxischen Substanzen führen zu Alterationen des „surface

coat“ bzw. zur Adhäsion, z.B. von Ca-Ox-Kristallen an den Tubuluszellen [57, 100, 119]. Darüber hinaus ist zu bedenken, dass auch andere Prozesse wie z.B. Entzündungen eine Vorschädigung der Tubuluszellmembran verursachen können (vergleiche dazu Verkoelen [119]).

Die Oxalat- bzw. Kalziumoxalatkristalle verursachen konzentrationsabhängige nephrotoxische Reaktionen in den Epithelzellen. Es kommt zur Bildung freier Radikale, die mit ungesättigten Fettsäuren reagieren (Fettsäureradikale). Durch Sauerstoffanlagerung entstehen Peroxide-Lipidperoxidationen, die den Zelluntergang verursachen. Membranöse und zelluläre Trümmer und Abbauprodukte werden zu Bestandteilen der Kristallnukleation. Die Zellverletzung ihrerseits erleichtert die Kristallretention. Die Kristalle werden durch Aggregation oder durch Adhäsion an die ungeschützte Basalmembran angelagert, nachdem die getöteten Zellen abgestreift wurden. Nach Ablösung von der Basalmembran dienen sie als Nuclei für die Steinbildung.

Dabei ist zu bemerken, dass bei der überwiegenden Zahl von Steinbildnern (Kalziumoxalat) im Urin keine Hyperoxalurie feststellbar ist. Die Steinbildung geht in diesen Fällen wahrscheinlich von einer akuten, mehr oder weniger kurzzeitigen Hyperoxalurie mit Ansammlung von Kalziumoxalatkristallen im Tubulus aus.

Zu bedenken ist jedoch, dass die meisten Kristalle klein bleiben und via naturalis mit dem Urin ausgespült werden. Sie können aber auch zurückgehalten werden, aggregieren, an Größe zunehmen, den Flow im Tubulus blockieren (Retention!) und Veränderungen am Tubulusepithel bewirken.

Es ist festzuhalten, dass klinische und experimentelle Beobachtungen die Hypothese unterstützen, dass Zellschädigungen ein wesentliches Moment der Steinbildung darstellen. Harnsteinbildung kann danach nicht ausschließlich durch physikochemische Prozesse (wie Supersaturation u.a. – „free particles theory“) erklärt werden. Die heute vorliegenden Fakten genügen andererseits aber auch noch nicht, um definitiv zu folgern, dass eine Zellschädigung primär die Folge von Kristallbildung ist. Forschungen auf diesem Gebiet sollten in der Zukunft Klarheit bringen.

Abschließend soll nochmals daran erinnert werden, dass die verschiedenen Harnsteinarten eine unterschiedliche Pathogenese aufweisen. So gelten beispielsweise für Harnsäure-, Zystin-, Infekt- bzw. Kalziumoxalatsteine deutlich differente Entstehungsbedingungen (siehe Abbildung 4-1). Supersaturation, pH-Verschiebungen, nephrotoxische Einflüsse am Tubulusepithel sind jedoch wichtige pathogenetische Faktoren einer in letzter Konsequenz noch immer ungeklärten Biomineralisierung.

4.4 Hereditäre Ein üsse

Erläuterungen zur Harnsteinpathogenese müssen auch die Frage nach der **erblichen Belastung** bei der Erkrankung berücksichtigen. Seit langem ist bekannt, dass in manchen Familien eine Anfälligkeit für die Ausbildung von Harnsteinen (speziell Kalziumoxalatsteine) besteht. Dabei finden sich sowohl autosomal dominante als auch autosomal rezessive Stammbäume.

Unterstützt durch das „Human Genom Project“ kam zunehmend im letzten Jahrzehnt das Interesse an der Identifizierung von Kandidat-Genen auf, die mit den häufigsten Erkrankungen wie Krebs, Bluthochdruck, Diabetes und dem Harnsteinleiden korrespondieren.

Kandidat-Gene sind Gene, die in Beziehung zu einer bestimmten Erkrankung oder Kondition zu setzen sind. Sie können eingeteilt werden in positionale und funktionale Gene. Ein Position-Kandidat-Gen ist in Verbindung zu setzen mit einer Krankheit, die bei der Genlokalisierung auf einem bestimmten Chromosom basiert. Dabei fokussiert man auf Gene einer speziellen Chromosomenregion, in der sich auch bei anderen Patienten Chromosomenabnormalitäten fanden. Z.B. haben eine Reihe von Patienten mit Autismus Duplikationen in der Region des Chromosoms 15. Folgerichtig konzentriert sich die Untersuchung des Kandidat-Gens auf diese Region.

Bei dem funktionalen Kandidat-Gen richtet sich die Suche nach Genen, die Substanzen bzw. Produkte generieren, die in irgendeinem Zusammenhang, medizinisch oder biologisch, mit der Erkrankung stehen. In der Regel wird eine Vielzahl von unterschiedlichen Kandidat-Genen identifiziert, bevor das eigentliche Gen, das mit der bestimmten Erkrankung in Verbindung steht, gefunden wird.

Auf die häufigste Steinart, die idiopathische Kalziumoxalatsteindiathese, haben die Risikofaktoren Kalzium, Oxalat und Zitrat genetischen Einfluss. Bei der Kalziumoxalatolithiasis ist daher von einer **polygenetischen Erkrankung** (polygenic disease) auszugehen, bei der multiple Gene eine Rolle spielen. Dagegen sind einige seltene Arten von Harnsteinerkrankungen wie die Zystinurie und die Kalziumoxalatsteinbildung im Zusammenhang mit der primären Hyperoxalurie **monogenetisch** (monogenic disease).

Erste Untersuchungen von Coe et al. ergaben zur genetisch bedingten Ursache der Hyperkalziurie ein autosomal dominantes Gen [40]. Auch andere Untersuchungen kamen zu ähnlichen Ergebnissen [80].

Erschwert wird die Erforschung der genetischen Zusammenhänge bei Patienten mit idiopathischer Kalziumoxalatsteinbildung allein durch die Konfusion bei der Klassifikation der Hyperkalziurie. Von Holmes et al. wurden bei ihren Untersuchungen zwei Formen berücksichtigt: die absorptive und die Nüchtern-Hyperkalziurie. Bei der ersten ist der genetische Defekt im Darm zu suchen, während die Nüchtern-Hyperkalziurie auf der Nierenebene anzusiedeln ist. Die Ergebnisse dieser Forschergruppe weisen auf die Expression unterschiedlicher Gene bzw. verschiedene Arten des Erbganges bei der absorptiven und Nüchtern-Hyperkalziurie hin.

Das interessantes Kandidat-Gen für die absorptive Hyperkalziurie ist die Enterocyte-Calcium-ATPase (verantwortlich für den Transport von Kalzium aus der Zelle in die Blutbahn) [53]. In den Erythrozyten von hyperkalziurischen Harnsteinpatienten fand sich eine erhöhte Aktivität dieses Enzyms [11]. Es wird angenommen, dass die Erhöhung vererbbar ist [53].

Bei der Nüchtern-Hyperkalziurie sind mehrere Gene im Zusammenhang mit der renalen Reabsorption von Kalzium involviert. Hier ist mit einiger Wahrscheinlichkeit der Natrium-Kalzium-Austausch betroffen und zwar durch ein Kandidat-Gen, das die Aktivität eines der Transportproteine reguliert. Weitere Kandidat-Gene greifen aktiv in die Kalziumreabsorption im distalen Nephron ein.

Ein genetischer Einfluss auf den **Oxalattransport** wurde von Baggio gezeigt, und zwar in Erythrozyten von Harnsteinpatienten [7, 9]. Als Kandidat-Gen dieses Transportes wird ein Sulfat-Oxalat-Austauscher vermutet [53].

Für die **Zitratreabsorption** im proximalen Tubulus ist das Kandidat-Gen der Dicarboxylat Transporter. Die Identifikation vom Polymorphismus des Proteins kann Auskunft geben über die unterschiedliche Ausscheidung von Zitrat bei Harnsteinpatienten (siehe auch Zitratbelastungstest im Anhang). Die komplementäre DNA für das Protein steht zur Verfügung [53]. Der von unserer Arbeitsgruppe entwickelte Zitratbelastungstest eröffnet die Möglichkeit, entsprechende Defekte bei Harnsteinpatienten zu diagnostizieren (siehe Anhang Zitratbelastungstest) [45].

Für die Zukunft sind weitere intensive Forschungsarbeiten zur Diagnose von Genotypen und genetischen Beurteilungen von Patienten mit Kalziumoxalatsteinrisiko notwendig. Wichtig hierfür ist aber eine präzise Einteilung bzw. Definition der Hyperkalziurie. Eine Genotyp-Untersuchung mit Erfassung der die Kalziumausscheidung beeinflussenden Gene könnte die Metaphylaxe (Diät, Medikamente) beeinflussen. Das gilt auch für die Klassifikation von Oxalatausscheidern und die Entscheidung über eine eventuelle Diät bzw. medikamentöse Behandlung.

Eine **monogenetische Harnsteinerkrankung** ist die Zystinurie [53]. Es handelt sich dabei um die zweithäufigste autosomal rezessive erbliche Erkrankung in Europa. Sie basiert auf einer Störung des transepithelialen Transportes von Zystin und anderen Aminosäuren im proximalen Nierentubulus und im Intestinalbereich. Aus der Sicht des Urologen stellt das Patientengut mit Zystinsteinen eine zwar kleine, aber wichtige Gruppe dar, da die Patienten unter zahlreichen Rezidiven zu leiden haben und häufig Eingriffe zur Steinentfernung benötigen.

Fortschritte in der molekularen Genetik haben es ermöglicht, Genotyp und Phänotyp der Patienten zu vergleichen und 25 Mutationen von dem Kandidat-Gen (SLC3a1) bei Patienten zu beschreiben.

Unsere Untersuchungen an 15 Patienten und die Resultate von anderen Forscher-Gruppen haben eine Detektionsrate von $\approx 50\%$ erbracht. Sowohl die geringe Rate als auch die eingehende Untersuchung der individuellen Mutationen lässt erkennen, dass das SLC3a1 eine Subunit auf einem heteromeren Komplex darstellt. Die Annahme wird

unterstützt durch die Struktur des Transporters und durch die biochemische Analyse des Urins bei den zystinurischen Patienten und ihren Angehörigen. Untersuchungen zu anderen genomischen Segmenten und Kandidat-Genen wurden durchgeführt [68, 69, 1].

Ergebnisse molekulargenetischer Untersuchungen als auch physiologische Daten lassen vermuten, dass weitere Gene von Bedeutung für die Ätiologie der Zystinurie sind [1]. Zusammenfassend ist zu hoffen, dass die Forschungen zur Mutation des SLC3a1-Gens fortgesetzt und erweitert werden. Fernerhin ist ein Screening zur Erfassung anderer Kandidat-Gene notwendig, um frühzeitig Risikofaktoren der Zystinurie zu erkennen und die Initiative zu einer Therapie ergreifen zu können.

Abschließend ist festzuhalten, dass dank des „Human Genome Project“ und der damit zusammenhängenden Forschung eine Reihe von Kandidat-Genen identifiziert und kartografiert sind, die für die Harnsteinerkrankung von Bedeutung sind. Wichtig allerdings sind in Zukunft weitere Anstrengungen in diesem noch immer am Anfang stehenden Forschungsgebiet [94]. Letztlich könnte die genetische Untersuchung von Patienten mit Harnsteinrisiko als ein Suchtest dienen, um insbesondere bei Kindern aus so genannten „Steinfamilien“ frühzeitig entsprechende Maßnahmen zu ergreifen.

4.5 Literatur

1. Albers A, Lahme S, Wagner C, Kaiser P, Zerres K, Capasso G, Pica A, Palacin M, Lang F, Bichler K-H and Eggermann Th: Mutations in the SLC3A1 Gene in Cystinuric Patients: Frequencies and Identification of a Novel Mutation. *Genetic Testing*, 1999, 3(2): 227-231.
2. Andersen DA: Historical and geographical differences in the pattern of incidence of urinary stones considered in relation to possible aetiological factors. In: Hodgkinson A, Nordin BEC (eds.): *Renal Stone Research Symposium*. Churchill Ltd., London 7-31, 1968.
3. Anderson CK: The anatomical aspects of stone disease. In: Wickham JEA, Buck AC (eds.): *Renal tract stone*. Churchill Livingstone, Edinburgh 1990.
4. Anderson CK: Renal histological changes in stone formers and non-stone formers. In: Hodgkinson A, Nordin BEC (eds.): *Proceedings of the renal stone research symposium*. Churchill LTD, London 1969.
5. Asselman M and Verkoelen CF: Crystal-cell interaction in the pathogenesis of kidney stone disease. *Curr Opin Urol* 12: 271-276, 2002.
6. Backman U, Danielson BG, Johansson G, Ljunghall S and Wikström: Incidence and clinical importance of renal tubular defects in recurrent renal stone formers. *Nephron* 25: 96-101, 1980.

7. Baggio B, Gambaro G, Marchini F, Cicerello E, Tenconi R, Clementi M, Borsatti A: An inheritable abnormality of red-cell oxalate transport in "primary" calcium nephrolithiasis correctable with diuretics. *N Engl J Med* 314: 599-601, 1986.
8. Baggio B, Gambaro G, Ossi E, Favaro S, Borsatti A: Increased urinary excretion of renal enzymes in idiopathic calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 129: 1161, 1983.
9. Baggio B, Plebani Mario, Gambaro G: Pathogenesis of Idiopathic Calcium Nephrolithiasis. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 1998, 35(2): 153-187.
10. Bastian HP: Die Spurenelemente im Urin und die Elektrolytausscheidung bei Immobilisation: Ein pathogenetischer Faktor der Harnsteinbildung? In: Schneider HJ, Krizek V, Kohlbeck J, Lazne M (Hrsg.): IV. Jenaer Harnsteinsymposium. Friedrich-Schiller-Universität Jena 1975.
11. Bianchi G, Vezzoli G, Cusi D, Cova T, Elli A, Soldati L: Abnormal red-cell calcium pump in patients with idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 319: 897-901, 1988.
12. Bichler K-H: Das urologische Gutachten, 2. Auflage Springer, Berlin 2004.
13. Bichler K-H, Deppe H-U, Mewe F, Schenk K: Fremdkörperverletzungen der Harnröhre und der Harnblase bei Jugendlichen – Ihre sexualpsychologischen Hintergründe. *Urol. Int.* 26: 161-170, 1971.
14. Bichler K-H, Eipper E, Naber K: Infektinduzierte Harnsteine. *Urologe A* 42: 47-55, 2003.
15. Bichler K-H, Henzler B, Strohmaier WL, Stahl C, Korn S: Die Bedeutung von Zitrat, Uromucoid und GAG für die Diagnostik der renalen tubulären Azidose bei Harnsteinpatienten. *Urologe A* 34: 437-443, 1995.
16. Bichler K-H, Kirchner C, Weiser H, Korn S, Strohmaier WL, Schmitz-Moormann P, Hanck A and Nelde HJ: Influence of vitamin A deficiency on the excretion of uromucoid and other substances in the urine of rats. *Clinical Nephrology*, Vol. 20 No. 1: 32-39, 1983.
17. Bichler K-H, Korn S, Lämmert J: Beta-2-Mikroglobulinausscheidung bei Patienten mit Urolithiasis. In: Vahlensieck W und Gasser G: Pathogenese und Klinik der Harnsteine VIII. Steinkopff Darmstadt 1981.
18. Bichler K-H, Korn S, Laemmert I, Haussmann A: β 2-Microglobulin Excretion in Patients with Uric Acid Stones. *Fortschritte Urologie und Nephrologie* 16 (1981): 110-113.
19. Bichler K-H, Lahme S, Feil G, Speck U: Effect of N-acetylglicosamine and glucosaminoglycans on the urinary excretion of mucopolysaccharides. In: Rodgers AL, Hibbert BE, Hess B, Khan SR and Preminger GM (eds.): *Urolithiasis 2000*. University Cape Town, Capetown 2000.
20. Bichler K-H, Schultheis HM, Fischer M: Harnsteinbildung bei Immobilisation. In: Block F (Hrsg.): IV. Jenaer Harnsteinsymposium. Wissenschaftliche Beiträge der Friedrich-Schiller-Universität, Jena, S. 200-202, 1975.

21. Bichler K-H, Strohmaier WL (Hrsg.): Nephrocalcinosis, Calcium Antagonists and Kidney. Springer, Berlin, 1987.
22. Bichler K-H, Strohmaier WL, Mittermüller B: Kalziumstoffwechseluntersuchungen bei Patienten mit Hyperkalziurie. Urologe A, 35: 408-412, 1996.
23. Bichler K-H, Strohmaier WL, Nelde HJ, Korn S, Keil R: Glykosaminoglykane. Substanzen mit urothelprotektiver und litho-inhibitorischer Wirkung. TW Urologie Nephrologie 3,6: 350-362, 1991.
24. Bichler K-H, Strohmaier WL, Schanz F, Nelde HJ, Gaiser I, Schulze E, Schreiber M: Zur Wirkung von Kalziumantagonisten (Nifedipin) auf die Nephrokalzinose und Kalziumausscheidung der Ratte. Urol Int. 40, 1985: 13-21.
25. Bichler K-H, Mittermüller B, Strohmaier WL, Feil G: Excretion of Tamm-Horsfall Protein in patients with uric acid stones. Urologia Internationalis 62: 87-92, 1999.
26. Bichler K-H, Kirchner C: Immunhistologische Darstellung von Uromukoid in der Niere des Menschen und der Ratte. Urologe A 14: 246-249, 1975.
27. Bichler K-H, Kirchner C, Ideler V: Uromucoid excretion of normal individuals and stone formers. Br J Urol 47: 733-738, 1976.
28. Bichler K-H, Haupt H, Uhlemann G, Schwick HG: Human Uromucoid, I. Quantitative Immunoassay. Urol. Res. 1: 50-59, 1973.
29. Bigelow MW, Wiessner JH, Kleinman JG, Mandel NS: Surface exposure of phosphatidylserine increase calcium oxalate crystal attachment to IMCD cells. Am J Physiol Renal Physiol 272: F55-F62, 1997.
30. Blacklock N: Urolithiasis research – past, present and future. In: Rao PN, Kavanagh JP and Tiselius HG: Urolithiasis – Consensus and controversies. Rao PN and Kavanagh JP: South Manchester University Hospitals, Manchester, 1995.
31. Bliss AR Jr., Livermore GR, Prather EO Jr.: The relation of vitamin A and vitamin D to urinary calculus formation. J. Urol. 30: 639, 1933.
32. Bommer J, Ritz E, Tschöpe W, Waldherr R and Gebhardt M: Urinary matrix calculi consisting of microfibrillar protein in patients on maintenance hemodialysis. Kidney International 16: 722-728, 1976.
33. BuckAC, Davies RL, Leaker B, Moffat DB: Inhibition of experimental nephrocalcinosis with a prostaglandin synthetase inhibitor. Br J Urol 55: 603, 1983.
34. Burry AF: Calcification in renal medulla. Human Pathol. 7: 435-449, 1976.
35. Caulfield JB and Schrag PE: Electron microscopic study of renal calcification. Am. J. Pathol. 44: 365, 1964.
36. Cifuentes Delatte L: Urinary calculi. Int. Symp. Renal stone Res. Madrid 1972. Karger, Basel 1973.
37. Cifuentes LD, Cifuentes JM and Medina JA: Randall and his plaque. Urology 48(3): 343-346, 1996.
38. Cifuentes DL, Medina JA, Bellanato J und Santos M: Papillensteine und Randall'sche Plaques. In: Vahlensieck W und Gasser G (Hrsg.): Pathogenese und Klinik der Harnsteine X. Steinkopff, Darmstadt 1984.

39. Cifuentes DL, Medina JA, Cifuentes JM and Cifuentes I: Proportion of papillary stones among 400 spontaneous stones. In: Gasser G und Vahlensieck W (Hrsg.): Pathogenese und Klinik der Harnsteine XI. Steinkopff, Darmstadt 1985.
40. Coe FL, Parks JH, Moore ES: Familial idiopathic hypercalciuria. N Engl J Med 300: 337-340, 1979.
41. De Luca LM: The direct involvement of vitamin A in glycosyltransfer reactions of mammalian membranes. Vitam. Horm. 35: 1, 1977.
42. Engfeldt B, Gardell S, Hellström J, Ivemark B, Rhodin J and Strandh J: Effect of experimentally induced hyperparathyroidism on renal function and structure. Acta Endocrinol. (Kbh.) 29: 15, 1958.
43. Erturk E, Kiernan M and Schoen SR: Clinical association with urinary glycosaminoglycans and urolithiasis. Urology 59: 495-499, 2002.
44. Ettinger B, Citron JT, Livermore B, Dolman L: Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculous recurrences but magnesium hydroxide does not. J Urol 139: 679-684, 1988.
45. Feil G, Lahme S, Bichler K-H, Lang F, Götz T: Citrate load test for detecting possible disordered citrate metabolism in stone formers. In: KOk DJ, Romijn HC, Verhagen PCMS, Verkoelen CF: Eurolithiasis. Shaker, Maastricht, 2001.
46. Finlayson B, Reid F: The expectation of free and fixed particles in urinary stone disease. Invest Urol 15: 442, 1978.
47. Fleisch H: Die Aggregation von Calciumoxalatkristallen. In: Vahlensieck W und Gasser G (Hrsg.): Pathogenese und Klinik der Harnsteine II. Steinkopff, Darmstadt 1974.
48. Fletcher AP: The tamm and horsfall glycoprotein. In: Gottschalk A (eds.): Glycoproteins. Elsevier Amsterdam 1972.
49. Gershoff SN, McGandy RB: The effects of vitamin A – deficient diets containing lactose in producing bladder calculi and tumors in rats. Am. J. clin. Nutr. 34: 483, 1981.
50. Harrison DJ, Inglis JA und Tolley DA: Percutaneous renal biopsy specimens in stone formers. J Clin Pathol 41: 971, 1988.
51. Hedenberg I: Macroscopic and microscopic changes and stone formation in the urinary tract in experimentally produced vitamin A deficiency in rats. Acta chr. Scand., suppl. 192, 1954.
52. Heptinstall RH et al: Calcium and the Kidney: Stone Formation. In: Heptinstall RH et al (eds.): Pathology of the Kidney. 2nd Ed. Little, Brown and Company, Boston, 1974.
53. Holmes RP, Assimos DG, Goodman HO: Molecular basis of inherited renal lithiasis. Curr. Opin. Urol. 8: 315-319, 1998.
54. Jaeger P: Calcium Metabolism and Urolithiasis. In: Bichler K-H (eds.): Urolithiasis. Attempto, Tübingen 1996.

55. Johansson G, Backman U, Danielson BG, Fellström B, Ljunghall S, Wikström B: Prophylactic treatment of renal stone disease with magnesium hydroxide during five years. In: Gasser G und Vahlensieck W (Hrsg.): Pathogenese und Klinik der Harnsteine IX. Steinkopff, Darmstadt 1982.
56. Kang SS: Renal damage in rats caused by dietary sucrose. Biochem. Soc. Trans. 5: 235-236, 1977.
57. Khan SR: Tubular cell surface events during nephrolithiasis. Current Opinion in Urology 7: 240-247, 1997.
58. Khan SR, Hackett RL: Calcium oxalate urolithiasis in the rat: is it a model for human stone disease? A review of recent literature. Scanning Electron Microsc 11: 759, 1985.
59. Khan SR, Hackett RL: Renal epithelial injury: a risk factor in urolithiasis. In: Ryall R (eds.): Urolithiasis 2. Plenum, New York, 1994.
60. Khan SR, Finlayson B, Hackett RL: Histologic study of the early events in oxalate crystal induced intranephronic calculosis. Invest Urol 17: 199, 1979.
61. Khan SR, Finlayson B, Hackett RL: Experimental induction of crystalluria in rats using mini-osmotic pumps. Urol. Res. 11: 199, 1983.
62. Khan SR, Finlayson B, Hackett RL: Scanning electron microscopy of calcium oxalate crystal formation in experimental nephrolithiasis. Lab Invest 41: 504, 1979.
63. Khan SR, Finlayson B, Hackett RL: Experimental calcium oxalate nephrolithiasis in the rat, role of the renal papilla. Am J Pathol 107: 59, 1982.
64. Khan SR, Glenton PA: Increased urinary excretion of lipids by patients with kidney stones. Br J Urol 77: 506-511, 1996.
65. Kirchner C, Bichler K-H: Uromucoid in the Rat: Its Isolation, Localization in the Kidney and Concentration. Urol. Res. 4: 119-123, 1976.
66. Knapworst A, Geist M und Duggen P: Zur Steigerung der Zitratausscheidung im Harn. In: Vahlensieck W und Gasser G (Hrsg.): Pathogenese und Klinik der Harnsteine VIII. Steinkopff, Darmstadt 1981.
67. Krieg T, Nerlich A: Bindegewebe. In: Wick G, Schwarz S, Förster O, Peterlik M (Hrsg.): Funktionelle Pathologie. Fischer, Stuttgart 1989.
68. Lahme S, Bichler K-H, Eggermann Th, Lang F: Genomic and functional investigations of mutations of the SLC3A1 gene in cystinuria. Urol Int 69: 207-211, 2002.
69. Lahme S, Bichler K-H, Eggermann Th, Lang F: Genomic and physiological analysis of mutations in the SLC3A1 gene in unselected systinuric patients. In: Borghi L et al. (eds.): Kidney stones. Proceedings of the 8th European Symposium on Urolithiasis. Editoriale BIOS, Cosenza, 1999.
70. Lahme S, Bichler K-H, Krech EM, Völkerrath N: Management of urinary risk factors by dietary advice of stone patients. In: Rodgers AL, Hibbert BE, Hess B, Khan SR, Preminger GM (eds.): Urolithiasis 2000. University Cape Town, Capetown, 2000.
71. Lahme S, Dyballa S, Strohmaier WL, Feil G, Bichler K-H: Effect of selenium on renal tubular alteration induced by calcium oxalate crystals. In: Kok DJ, Romijn HC,

- Verhagen PCMS, Verkoelen CF: *Eurolithiasis*. 9th European Symposium on Urolithiasis. Shaker Publishing, Maastricht, 2001.
72. Lahme S, Strohmaier WL, Dyballa S, Feil G, Bichler K-H: Allopurinol reduces renal tubular cell alteration induced by calcium oxalate crystals. In: Kok DJ, Romijn HC, Verhagen PCMS, Verkoelen CF: *Eurolithiasis*. 9th European Symposium on Urolithiasis. Shaker Publishing, Maastricht, 2001.
73. Lang F: Renal Handling of Calcium and Phosphate. *Klin Wschr*. 58: 985-1003, 1980.
74. Li MK: Does sucrose damage kidneys? *Br. J. Urol*. 58: 353-357, 1986.
75. Lieske JC, Toback FG, Deganello S: Sialic acid-containing glycoproteins on renal cells determine nucleation of calcium oxalate dehydrate crystals. *Kidney Int* 60: 1784-1791, 2001.
76. Lieske JC, Walsch-Reitz MM, Toback FG: Calcium oxalate monohydrate crystals are endocytosed by renal epithelial cells and induce proliferation. *Am J Physiol* 262: F622-F630, 1992.
77. Löffler G, Petrides PE: Biochemie und Pathobiochemie. Springer, Berlin 1998.
78. Meissner R: Harnsteinbildung bei Immobilisation nach orthopädischen Operationen. In: Schneider HJ, Krizek V, Kohlicek J, Lazne M (Hrsg.): IV. Jenaer Harnstein-symposium. Friedrich-Schiller-Universität Jena, 1975.
79. Nelde HJ, Bichler K-H, Strohmaier WL and Kriz W: Nephrocalcinosis in the Kidney of the Rat on Atherogenic Diet and the Effect of Calcium Antagonists (Nifedipine). In: Bichler K-H, Strohmaier WL (Hrsg.): Nephrocalcinosis, Calcium Antagonists and Kidney. Springer, Berlin, 1987.
80. Nicolaïdou P, Themeli S, Karpathios T, Georouli H, Athanassaki K, Xaidara A, Messaratakis J: Family pattern of idiopathic hypercalciuria and its subtypes. *J Urol* 155: 1042-1044, 1996.
81. Pak CYC: Physicochemical basis for formation of renal stones of calcium phosphate origin: calculation of the degree of saturation of urine with respect to brushite. *J. clin. Invest.* 48: 1914-22, 1996.
82. Pak CYC: Quantitative Assessment of Various Forms of Therapy for Nephrolithiasis. In: Cifuentes Delatte L, Rapado A and Hodgkinson A (eds.): *Urinary Calculi*, Karger Basel, 1973.
83. Parkinson GM: Crystal-macromolecule interactions in urolithiasis: lessons from healthy biominerization systems. *Curr. Opin. Urol.* 8: 301-308, 1998.
84. Pertrides PE: Binde- und Stützgewebe. In: Löffler G, Petrides PE: Biochemie und Pathobiochemie. Springer, Berlin 1998.
85. Pacovský V: Kalziummetabolismus bei Immobilisation. In: Schneider HJ, Krizek V, Kohlicek J, Lazne M (Hrsg.): IV. Jenaer Harnsteinsymposium. Friedrich-Schiller-Universität Jena, 1975.
86. Randall A: The etiology of primary renal calculus. *International Abstracts in Surgery* 71: 209-240, 1940.

87. Randall A: Papillary pathology as a precursor of primary renal calsulus. *J. Urol.* 44: 580-589, 1940.
88. Rappoport SM: Medizinische Biochemie. 3. Auflage. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1965.
89. Reinecke F, Burchardt P, Kallistratos G: Nierensteine bei immobilisierten Patienten. In: Schneider HJ, Krizek V, Kohlicek J, Lazne M (Hrsg.): IV. Jenaer Harnstein-symposium. Friedrich-Schiller-Universität Jena, 1975.
90. Respondek P, Leskovar P, Stöhrer M, Mandalka B, Nachbar F, Heid T und Meschik M: Einige steinrelevante Harnmeßgrößen bei immobilisierten Patienten – Ergebnisse einer Langzeitstudie. In: Gasser G und Vahlensieck W (Hrsg.): Pathogenese und Klinik der Harnsteine XIII. Steinkopff, Darmstadt 1987.
91. Robertson WG, Morgan DB, Marshall DH, Peacock M and Nordin BEC: Risk factors in stone-formation. In: Gasser G and Vahlensieck W (Hrsg.): Pathogenese und Klinik der Harnsteine V. Steinkopff, Darmstadt 1977.
92. Robertson WG, Peacock M, Heyburn PJ, Speed R and Hanes F: The role of affluence and diet in the genesis of calcium-containing stones. In: Vahlensieck W und Gasser G (Hrsg.): Pathogenese und Klinik der Harnsteine VI. Steinkopff, Darmstadt 1978.
93. Robertson WG, Scurr DS, Latif AB: A Comparison of Inhibitors of the Crystallization of Calcium Oxalate in Two High-Supersaturation Systems. In: Vahlensieck W und Gasser G (Hrsg.): Pathogenese und Klinik der Harnsteine X. Steinkopff, Darmstadt 1984.
94. Rochester MA and Brewster SF: Genetics for urologists. *BJU* 94: 232-237, 2004.
95. Rodgers AL: Promoters and Inhibitors-Introduction in Urolithiasis Manchester 1994. In: Rao PN, Kavanagh JP and Tiselius HG: Urolithiasis. South Manchester University Hospital, Manchester, 1995.
96. Rose GA: Urinary Stones: clinical and laboratory aspects. MTP Press, Lancaster England 1982.
97. Rümenapf G, Wölfel G, Schwille PO: The excretion of pyrophosphate in daily, fasting and postprandial urine of patients with recurrent urolithiasis and in healthy controls. In: Gasser G und Vahlensieck W (Hrsg.): Pathogenese und Klinik der Harnsteine XIII. Steinkopff, Darmstadt 1987.
98. Ryall RL: Urinary inhibitors of calcium oxalate crystallization and their potential role in stone formation. *Word J Urol.* 15: 155-164, 1997.
99. Sallis JD, Bichler K-H, Korn S, Haussmann A: Urinary glycosaminoglycan excretion in patients with urolithiasis. In: Smith LH, Robertson WG, Finlayson B (eds): Urolithiasis. Plenum, New York, 1981.
100. Schepers SJM, Duim RAJ, Schröder FH, Romijn JC and Verkoelen CF: Different modes of crystal-cell interaction. In: Kok DJ, Romijn HC, Verhagen PCMS, Verkoelen CF: Eurolithiasis. Shaker, Maastricht 2001.

101. Schwille PO, Brandt P, Ulbrich D, Kömpf W: Pankreasinseln, Plasmaglucagon und renale Verkalkungen unter verschiedener Grunddiät bei der Ratte. Urologe A 14: 306-314, 1975.
102. Schwille PO, Fan J and Manoharan M: Overview on the clinical significance of a number of promoters and inhibitors of stone. In: Bichler K-H, Strohmaier WL, Wilbert SM, Mattauch W (eds.): *Urolithiasis. Attempto*, Tübingen 1996.
103. Schwille PO: Urin-pH, Titrationsazidität, Ammonium und einige organische Säuren (Harnsäure, Zitrat, Kreatinin) bei Nierensteinkranken. In: Vahlensieck W und Gasser G (Hrsg.): *Pathogenese und Klinik der Harnsteine II*. Steinkopff, Darmstadt 1974.
104. Smith LH: Basic considerations of urinary stone formation. In: Lingeman JE et al (eds.): *Urinary calculi*. Lea&Febiger, Philadelphia 1989.
105. Smith PH, Robertson WG: Stone Formation in the Immobilized Patients. In: Hodgkinson A, Nordin BEC (eds.): *Renal stone research Symposium*. Churchill Ltd. London, 1968.
106. Stahl RAK: Niere und ableitende Harnwege. In: Siegenthaler W: *Klinische Pathophysiologie*. Thieme, Stuttgart, 2001 (S. 907).
107. Strohmaier WL: Vitamin A-Mangel und sein Einfluß auf das Verhalten von Uromukoid und anderer für die Harnsteingeneze relevanter Parameter bei Ratten. Inaugural-Dissertation, Tübingen, 1983.
108. Strohmaier WL, Bichler K-H: Cellular Aspects of Stone Formation. In: Bichler K-H, Strohmaier WL, Wilbert SM, Mattauch W (eds.): *Urolithiasis. Attempto*, Tübingen 1996.
109. Strohmaier WL, Seeger RD, Osswald H, Bichler K-H: Renal insufficiency induced by parathyroid hormone: influence of the calcium antagonist Gö 6070. Eur Urol 21: 323, 1992.
110. Sutton RAL: Stones and bones: bone resorption and metabolism in stoneformers. Curr. Opin. Urol. 8: 309-313, 1988.
111. Thoenes W, Paul N: Glycocalyx differentiation in the rat nephron. Naturwissenschaften 59: 651, 1972.
112. Tiselius HG: Macromolecular substances – their role in urolithiasis. Current Opinion in Urology 7: 234-239, 1997.
113. Tiselius HG: Rational Evaluation of the Stone Forming Patient. In: Bichler K-H, Strohmaier WL, Wilbert DM, Mattauch W (eds.): *Urolithiasis. Attempto*, Tübingen 1996.
114. Vahlensieck W: Epidemiologie und Kausalfaktoren. In: Vahlensieck W. (Hrsg.): *Das Harnsteinleiden Ursachen-Diagnose-Therapie*. Springer-Verlag Berlin, 1987.
115. Vahlensieck W: *Das Harnsteinleiden*. Springer, Berlin, 1987.
116. Van Leersum EC: Vitamin A deficiency and urolithiasis. J. biol. Chem. 76: 137, 1928.

117. Van Leersum EC: Vitamin A deficiency and calcification of the epithelium of the kidney. *J. biol. Chem.* 79: 461, 1928.
118. Verkoelen CF, Schepers MSJ: Changing concepts in the aetiology of renal stones. *Curr opin Urol* 10: 539-544, 2000.
119. Verkoelen CF, Van der Boom BG, Houstmuller AB, Schröder FH and Romijn JC: Increased calcium oxalate monohydrate crystal binding to injured renal tubular epithelial cells in culture. *Am. J. Physiol.* 274 (Renal Physiol. 43): F958-965, 1998.
120. Vitale JJ, White PL, Nakamura M: Interrelationships between experimental hypercholesterolemia, magnesium requirement and experimental atherosclerosis. *J exp Med* 106: 757, 1957.
121. Whang R, Welt LG: Observations in experimental magnesium depletion. *J Clin Invest* 42: 305, 1963.
122. Watts RWE: Xanthinuria and xanthine stone formation. In: Williams DI and Chrisholm GT (eds): *Scientific Foundations of Urology*. Heinemann, London, 1976.
123. Watts RWE, Chalmers RA, Gibbs DA et al: Studies on some possible biochemical treatments of primary hyperoxaluria. *Q J Med*, 48: 259, 1979.
124. Wiessner JH, Hasegawa AT, Hung LY: Mechanisms of calcium oxalate crystal attachment to injured renal collecting duct cells. *Kidney Int* 59: 637-644, 2001.
125. Wiessner JH, Kleinman JG, Blumenthal SS: Calcium oxalate crystal interaction with rat renal inner papillary collecting tubule cells. *J Urol* 138: 640-643, 1987.
126. Worcester EM: Inhibitors of stone formation. *Seminars in Nephrology* 16 (5): 474-486, 1996.
127. Yudkin J, Kang SS and Bruckdorfer KR: Effects of high dietary sugar. *Br. Med. J.* 281: 1396, 1980.
128. Ziegler R: Calcium- und Knochenstoffwechsel. In: Siegenthaler W: *Klinische Patho-physiologie*. Thieme, Stuttgart, 2001.

5 Klinik und Diagnostik des Harnsteinleidens

A. Symptomatik und Diagnostik

Die Harnsteinerkrankung kann sich zunächst symptomlos entwickeln. Auch in der Niere ruhende Steine lösen meist keine oder nur uncharakteristische Symptome (z.B. Ziehen in der Flanke) aus. Erst der Eintritt des Konkремents in den engen Harnleiter führt zu Schmerzen („Koliken“). Eventuell kommen sekundäre Symptome eines Harnwegsinfekts (z.B. Mikrohämaturie, Fieber) oder Niereninsuffizienz zur Geltung. Symptomlose Steine fallen z.B. bei sonographischen bzw. röntgenologischen Untersuchungen des Abdomens oder der Lungen auf.

Kolik

Die Symptomatik beim Harnstein wird geprägt durch die Harnwegsobstruktion, den Infekt bzw. die „Kolik“ (lokale Irritation). Typische Schmerzen bzw. Koliken (heftige wellenförmige, krampfartige Schmerzen) kommen dann zustande, wenn Harnsteine aus der Niere in den Harnleiter rutschen (Abbildung 5-1).

Nach neueren Untersuchungen ist in erster Linie der plötzliche intraluminale Druckanstieg im oberen Harntrakt (20 – 50 cm H₂O) die Ursache des Kolikscherzes. Dabei kann es zur Stauung im Nierenbeckenkelchsystem bzw. zur Einpressung von Urin ins Parenchym kommen (Fornixruptur, siehe Abbildung 5-2). Oberhalb des Steines kommt es zu einer Zunahme der Peristaltik, unterhalb und mit zunehmender Dauer der Obstruktion nimmt die Peristaltik ab [9, 49].

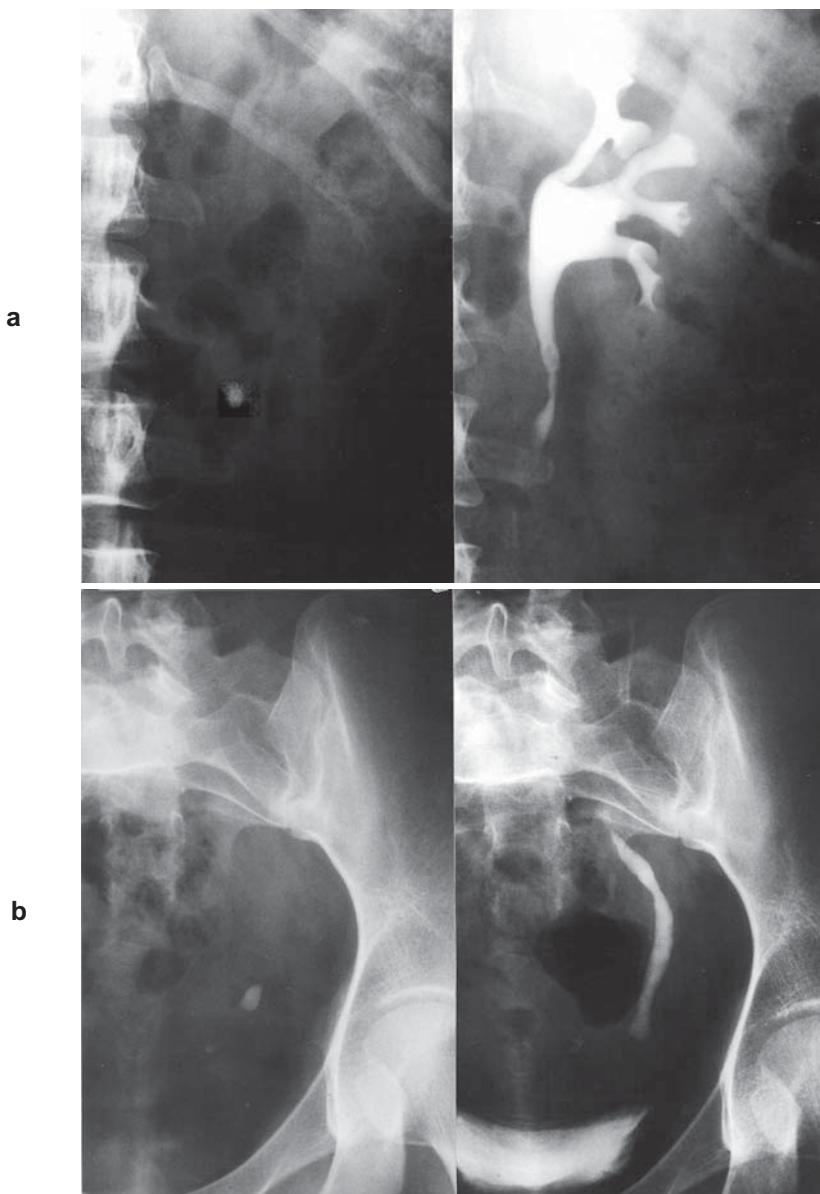


Abbildung 5-1: a. Harnleiterstein im oberen Drittel mit Aufstau des Nierenbeckenkelchsystems (Röntgenleeraufnahme und Ausscheidungsurogramm). b. Harnleiterstein im unteren Drittel mit Harnabflussbehinderung (Röntgenleeraufnahme und Ausscheidungsurogramm).

Pathophysiologie

Folgt man hier der Darstellung von Shokeir [37], so ist festzustellen: Infolge der Obstruktion durch ein Konkrement steigt der Druck im Harnleiter an. Bereits bei Werten

um 35 mm/Hg treten Koliken auf. Die Schmerzattacke wird offenbar durch eine rasch auftretende und anhaltende Drucksteigerung im Harnleiterlumen ausgelöst. Es ist anzunehmen, dass die Dehnung der Harnleiterwand die Schmerzen auslöst (Dehnung der Nervenenden in der Harnleiterwand). Auf die Steineinklemmung reagiert die glatte Muskulatur der Harnleiterwand mit einer Kontraktion. Wenn es nicht zum Abgang des Konkремents kommt, geht die Kontraktion der glatten Muskulatur in einen Spasmus über. Durch eine langanhaltende isotonische Kontraktion der glatten Muskulatur werden Typ A (langsam)- bzw. Typ C (schnell)-Fasern irritiert. Entsprechende Impulse gelangen zum Rückenmark und zwar in Höhe TH11 bis L1 und von hier aus auch in höhere Regionen des ZNS. Der Schmerz kann so auch in anderen Organen wahrgenommen werden, die teilhaben an der Innervation des Urogenitaltraktes, z.B. der Gasterointestinaltrakt. Viscero-viscerale Reflexe können Erbrechen, Meteorismus bzw. Darmatonie auslösen.

Die Patienten klagen über Flankenschmerzen und sind häufig sehr unruhig. Je nach Lage des Steins im Harnleiter strahlen die Schmerzen in den Mittel- und Unterbauch, die Leisten- bzw. Genitalregion (Abbildung 5-3) aus. Oft sind sie von vegetativen Symptomen (Übelkeit, Erbrechen, Blähungen, verlangsamte Darmtätigkeit) begleitet. Steine im Mündungsbereich des Harnleiters lösen auch Beschwerden bei der Miktion (z.B. häufiger Harndrang) aus (Abbildung 5-2) [39].

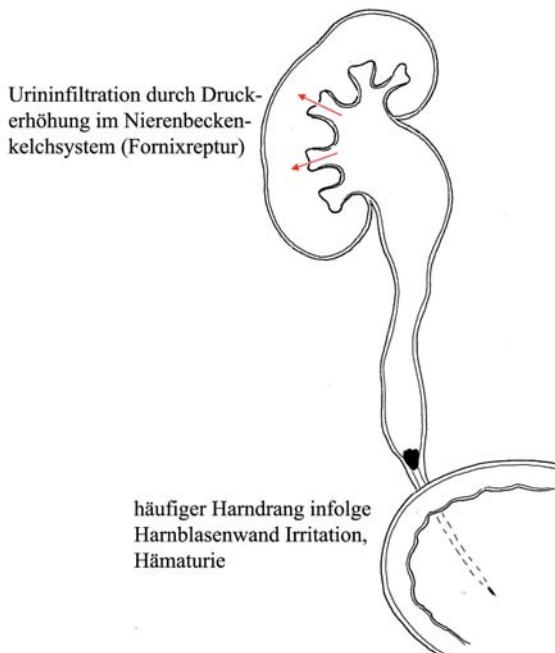


Abbildung 5-2: Eingeklemmter Harnleiterstein rechts. Folgen bzw. Komplikationen: Koliken, Harnstau, evtl. Fornixruptur, häufiger Harndrang, Hämaturie (mod. nach Wickham [46]).

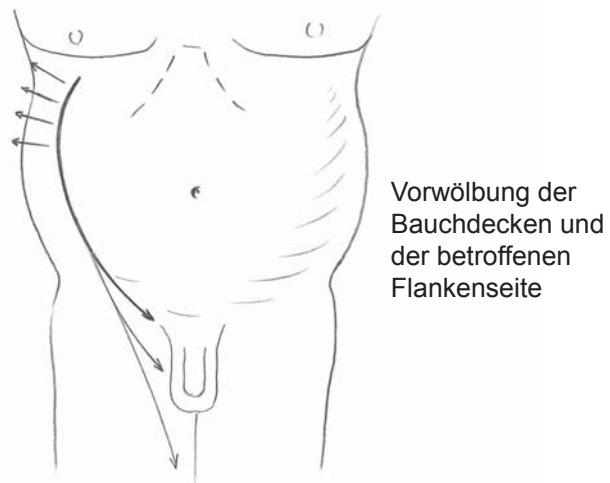


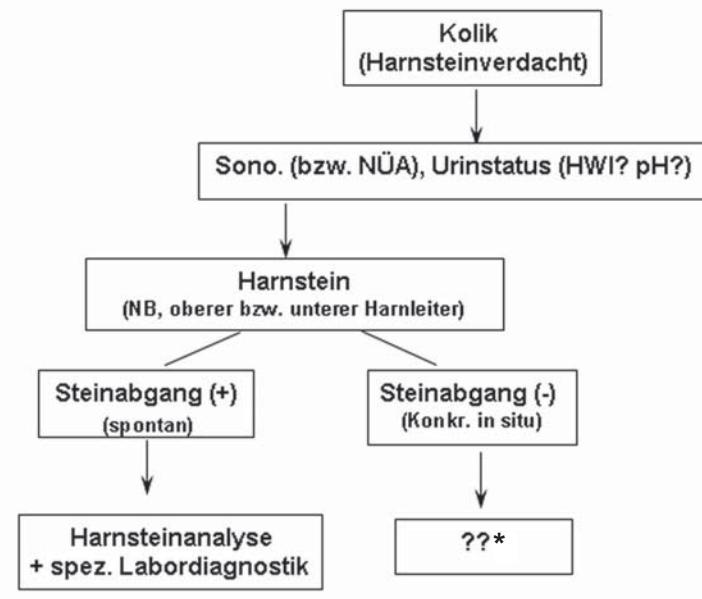
Abbildung 5-3: Schmerzausbreitung beim Harnleiterstein (durch Pfeilverlauf markiert). Vorwölbung der Bauchdecken und fehlende Darmgeräusche durch reflektorischen paralytischen Ileus. (mod. n. Wickham [46])

Blasensteine führen ebenfalls zu Beschwerden beim Wasserlassen (z.B. häufiger Harndrang, Dysurie). Bewegen sie sich in die Harnröhre, kann es auch zum Harnverhalt kommen.

Diagnostik

Die primäre **Diagnostik** bei Verdacht auf einen Harnstein hat die Aufgabe, diesen Verdacht zu erhärten oder auszuschließen. Im Falle eines Harnsteinnachweises soll sie darüber hinaus die Voraussetzungen für die korrekte Indikationsstellung der im Einzelfall notwendigen Therapie schaffen.

Der behandelnde Urologe wird bei einer Harnsteinerkrankung nicht immer primär mit dem Abgang eines Konkремts und der dann möglichen Steinanalyse konfrontiert, sondern mit dem Leitsymptom „Kolik“ bzw. dem durch andere Untersuchungen (z.B. Sonographie) aufgetretenen Verdacht auf einen Harnstein. Will der betreuende Urologe den Spontanabgang abwarten (bei entsprechender Größe des Konkremts!), stellt sich die Frage, ob man zwischenzeitlich auf entsprechende, eventuell essentielle Informationen verzichten kann (Urin-pH, Serumwerte: Harnsäure bzw. Kreatinin und Kalzium) (Abbildung 5-4, siehe auch Abbildung 5-10).



* Konsequenz: „Basisdiagnostik“
Kreatinin, Harnsäure und Kalzium im Serum sowie Urinstatus

*Abbildung 5-4: Primäre Diagnostik bei Verdacht auf einen spontan abgangsfähigen Harnstein.
(NÜA = Röntgen Nierenübersichtsaufnahme)*

Anamnese

Die Erhebung der Anamnese gibt wichtige Hinweise auf die Art der Erkrankung und auf die Lokalisation eines Harnsteins. Differentialdiagnostisch kommt die gesamte Palette des „akuten Abdomens“ in Frage. Die Anamnese soll auch Hinweise auf frühere steinspezifische urologische Eingriffe (auch Rezidivsteine!) oder auf Erkrankungen wie Blutgerinnungsstörungen (Einnahme blutgerinnungshemmender Medikamente, z.B. ASS?) geben.

Von Bedeutung ist die Familienanamnese, hier interessieren Angaben zu besonderen Urolithiasisformen: harsaure Diathese?, Zystinurie?, „Steinfamilie“? (Siehe hierzu auch in Kapitel 4, Pathogenese der Harnsteine, bzw. Kapitel 6 D, Metaphylaxe.)

Körperliche Untersuchung

Ausgehend von der Schmerzlokalisation (Anamnese) sind differentialdiagnostische Überlegungen erforderlich. „Koliken“ im Unterbauch (rechts oder links) bzw. in der Flanke, ausstrahlend zur Leiste, machen Untersuchungen des Abdomens und der Genitalien einschließlich einer rektalen Palpation bzw. vaginalen Untersuchung notwendig.

Schmerzen im Unterbauch können entstehen bei: Appendizitis, Peritonitis (Pankreatitis, Divertikulitis, Cholelithiasis), inkarzerierter Leistenhernie, Adnexitis, stielgedrehter Ovarialzyste, Extrauteringravität.

Bei der Harnleiterkolik findet man typischerweise ein klopfschmerhaftes Nierenlager, je nach Lage des Steines im Harnleiter auch einen Druckschmerz im Mittel- oder Unterbauch. Die Darmgeräusche sind charakteristischerweise spärlich, es kann zusätzlich ein Meteorismus vorliegen. Auch kann Fieber bestehen.

Labordiagnostik

Urinuntersuchung

Für die Untersuchung des Urinstatus ist beim Mann Mittelstrahlurin ausreichend, bei Frauen Katheterurin. Die Basisuntersuchung erfolgt mittels Teststreifen auf Blut (Hämoglobin), Leukozyten, pH-Wert, Nitrit. Die Untersuchung mit Hilfe von Teststreifen ist sensitiver als die mikroskopische Untersuchung des Urins (z.B. Sediment) [3].

92-95 % aller Patienten mit Harnsteinkolik weisen eine Mikrohämaturie auf [3, 21, 28]. Die (Mikro- bzw. Makro-)Hämaturie ist wichtig für die Differentialdiagnostik zwischen Harnstein und Gallenstein bzw. Appendizitis. Darüber hinaus darf bei diesem Symptom der Tumorverdacht nicht außer Acht gelassen werden (Harnblase, Nieren!).

Die Untersuchung auf Leukozyten und Nitrit dient als Suchmethode für einen Harnwegsinfekt. Im Falle eines Leukozyten- und/oder Nitritnachweises und/oder bei klinischem Infektverdacht (Fieber, Schüttelfrost) wird eine Urinkultur zum Nachweis pathogener Keime angelegt.

Der pH-Wert kann erste Hinweise auf die Harnsteinart geben (alkalischer Urin häufig bei Infektsteinen, saurer Urin häufig bei Harnsäuresteinen).

Blutuntersuchung

Obligatorisch ist die Bestimmung des Blutbildes (Hämoglobin, Erythrozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenkonzentration). Eine Leukozytose ist bei Harnleitersteinkolik gelegentlich anzutreffen. Sie ist hier nicht immer ein Zeichen für eine Infektion, sondern kann auch durch eine so genannte Stressreaktion des Körpers mit Aktivierung von Hormonen der Nebennierenrinde bedingt sein. Eine bessere Beurteilung einer möglichen Infektion bietet das C-reaktive Protein (CRP), das bei bakteriellen Harnwegsinfektionen ansteigt [18, 23]. Bei einer Kolik ohne Infektion ist es nicht erhöht [28].

Die Einteilung in Basisdiagnostik und erweiterte Labordiagnostik beim Harnsteinleiden wird heute mehr und mehr abgelöst von einer an die Harnsteinart gebundenen Labordiagnostik. So besteht beispielsweise die Erstlabordiagnostik („Basisdiagnostik“) bei Harnsteinpatienten aus Untersuchungen auf Kalzium (ionisiertes bzw. Gesamtkalzium), Kreatinin und Harnsäure.

Das Serum-Kreatinin dient der Beurteilung der Nierenfunktion, auch im Hinblick auf eine mögliche Kontrastmittelgabe bei der Anwendung bildgebender Verfahren. Verwendung nichtionischer Kontrastmittel wie z.B. Iopromid-Ultravist®⁴ ist angezeigt. [38] Bei Rezidivsteinpatienten kann diese erste Labordiagnostik je nach Harnsteinzusammensetzung erweitert werden (siehe dazu Tabelle 6-9 in Kapitel 6 D, Metaphylaxe). Im Hinblick auf therapeutische (z.B. endoskopische) Maßnahmen ist die Messung der plasmatischen Gerinnung (Quick-Wert, PTT) sinnvoll. Bei Hinweis auf eine Schilddrüsenüberfunktion ist im Zusammenhang mit der Gabe von Kontrastmittel die Bestimmung des TSH angezeigt.

Bildgebende Verfahren

Die bildgebenden Verfahren dienen dem Nachweis, der Größenbestimmung und der Lokalisation eines Harnsteins bzw. dem Steinausschluss sowie der Beurteilung der Folgen eines Harnsteines auf die Nieren und den Harntrakt (z.B. Nierenfunktion, Obstruktion, Harnstau). Die Kenntnis dieser Parameter ist Voraussetzung für eine adäquate Therapieplanung.

Außer der Anamnese, der körperlichen Untersuchung, gehören bei Patienten mit Verdacht auf Harnsteinbildung die Sonographie sowie eine Röntgenübersichtsaufnahme bzw. ein intravenöses Pyelogramm zur Diagnostik. Diesen traditionellen Untersuchungsmethoden stehen heute die Computertomographie und die Magnet-Resonance-Tomographie gegenüber.

Sonographie

Bei der Nierensonographie können Harnsteine in der Niere und in dem proximalen Harnleiter bis etwa in Höhe des unteren Nierenpols dargestellt werden. Typisches Zeichen für den Nachweis eines Konkремents ist die Ausbildung des Schlagschattens (Abbildung 5-5).



Abbildung 5-5: Multiple Nierenkelchsteine bei Markschwammniere beidseits Sonographie.

Steine im distalen (intramuralen) Harnleiter können bei der Sonographie der Harnblase erkannt werden (Voraussetzung: ausreichende Füllung). Der distale Harnleiter kann auch mit einem transrektalen bzw. transvaginalen Schallkopf untersucht werden (Abbildung 5-6).



Abbildung 5-6: Prävesikaler Harnleiterstein links (transrektale Sonographie).

In den übrigen Harnleiterabschnitten sind Steine in der Regel nicht erkennbar (Darmüberlagerung). Als indirektes Zeichen eines Harnleitersteins kann eine Dilatation des Nierenbeckenkelchsystems gefunden werden [15].

Die Sensitivität bzw. Spezifität der Sonographie bei der Diagnostik des Harnleitersteins liegt bei 61-93 % bzw. bei 95-100 % [29, 35, 36].

Der Wert der Bestimmung des „Resistive Index“ (RI) zur Abschätzung einer Obstruktion der ableitenden Harnwege (Stein) ist kontrovers [37].

Beim „Resistive Index“ handelt es sich um die Messung des arteriellen Durchflusses des Nierenparenchyms anhand der Berechnung der Dopplersonographie-Kurve.

$$R\ I = \frac{Max.\ Systol.\ Geschwindigkeit(S) - Min.\ enddiastolische\ Geschwindigkeit(D)}{Max.\ Systol.\ Geschwindigkeit(S)} \%$$

Obstruktionen der Harnwege erhöhen die Resistenz der intrarenalen Arterien. Ein RI > 0,7 spricht für eine Ureterobstruktion.

Auch die Bestimmung der Urinpropulsion aus den Harnleiterostien ist umstritten [11, 16, 34, 43, 37], ebenso der farbduplexsonographische „twinkling artifact“ als diagnostisches Hilfsmittel zur Darstellung von Konkrementen und Verkalkungen. Es handelt sich dabei um ein rasch wechselndes Farbsignal hinter einer reflexgebenden Struktur (z.B. ein Stein), wie es bei der farbkodierten Duplexsonographie gefunden werden kann. Da es stark geräteabhängig ist, handelt es sich nicht um ein zuverlässiges Kriterium [10].

Röntgen

Konventionelles Röntgen (Nierenübersichtsaufnahme, Ausscheidungsurographie)

a. Nierenübersichtsaufnahme („Leeraufnahme“ ohne Kontrastmittel)

Die Röntgennierenübersicht ist neben der Sonographie ein wichtiger Bestandteil der Harnsteindiagnostik, speziell im akuten Stadium der Harnsteineepisode. Sie kann nur schattengebende Konkremeante nachweisen (siehe Abbildung 5-7 a). Die Sensitivität bzw. Spezifität der Nierenübersichtsaufnahme bei der Diagnostik des Harnleitersteins liegt bei 69 % bzw. 82 % [14]. Die größte Aussagekraft hat eine Kombination aus Nierenübersicht und Computertomographie. Die Beurteilung der in der Röntgenübersicht abgebildeten Skelettab schnitte kann darüber hinaus differentialdiagnostische Hinweise auf andere Schmerzursachen (z.B. vertebragen) geben.

Die Strahlenbelastung beträgt etwa 0,5 mSv [7, 10, 42].

b. Ausscheidungsurographie

Während in früheren Jahren das intravenöse Pyelogramm die wichtigste bildgebende Untersuchung bei Erkrankungen der ableitenden Harnwege – auch bei der Harnsteindiagnostik – war, stehen heute andere nicht invasive Verfahren zur Verfügung (Sonographie, Nativ-CT).

Die Indikation zur Ausscheidungsurographie wird heute wie folgt gesehen (vergleiche Abbildung 5-10):

- Wenn eine Computertomographie nicht zur Verfügung steht.
- Zur Erfassung der anatomischen Verhältnisse vor operativen bzw. instrumentellen Eingriffen.
- Bei Verdacht auf Papillennekrose.
- Bei Verdacht auf Urothelkarzinom.

Nach intravenöser Kontrastmittelinfusion werden im Allgemeinen Aufnahmen nach 7,5 bzw. 10 und 15 bzw. 20 Minuten angefertigt. Ein Frühurogramm (z.B. 3 Minuten nach Kontrastmittelgabe) kann durch eine verstärkte Parenchymphase der betroffenen Seite Hinweise auf eine Obstruktion geben. Da aber eine Sonographie vorausgegangen ist, erscheint das Frühurogramm entbehrlich (Strahlenschutz).

Lassen sich bereits auf der ersten Kontrastmittelaufnahme alle erforderlichen Aussagen treffen, sollte aus Strahlenschutzgründen auf weitere Aufnahmen verzichtet werden. Häufig ist es auch ausreichend, weitere Aufnahmen auf die betroffene Seite zu beschränken. Bei verspäteter Kontrastmittelausscheidung sind so genannte Spätaufnahmen (z.B. nach Stunden) der betroffenen Seite angezeigt.

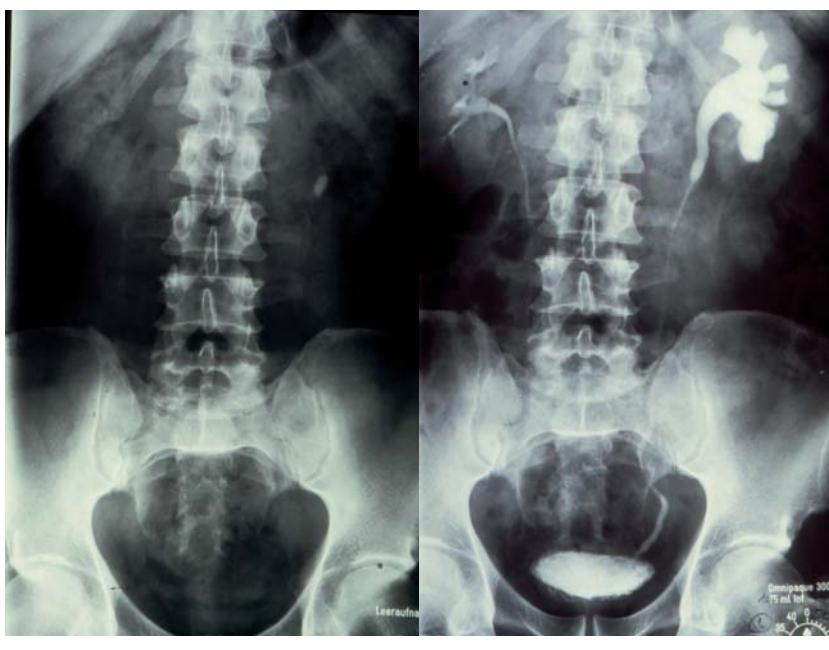


Abbildung 5-7: Schattengebender Harnleiterstein links proximal. a) Nierenübersichtsaufnahme; b) Ausscheidungsurogramm

Beurteilt werden in der Ausscheidungsurographie (AUR) die Nierenfunktion, die Dilatation des Nierenbeckenkelchsystems und des Harnleiters, die Lage und Größe eines Harnsteins sowie seine Röntgendifferenz (Abbildung 5-7 b).

Nicht schattengebende Steine (in der Regel Harnsäure) fallen als Kontrastmittelaussparungen auf (Abbildung 5-8).

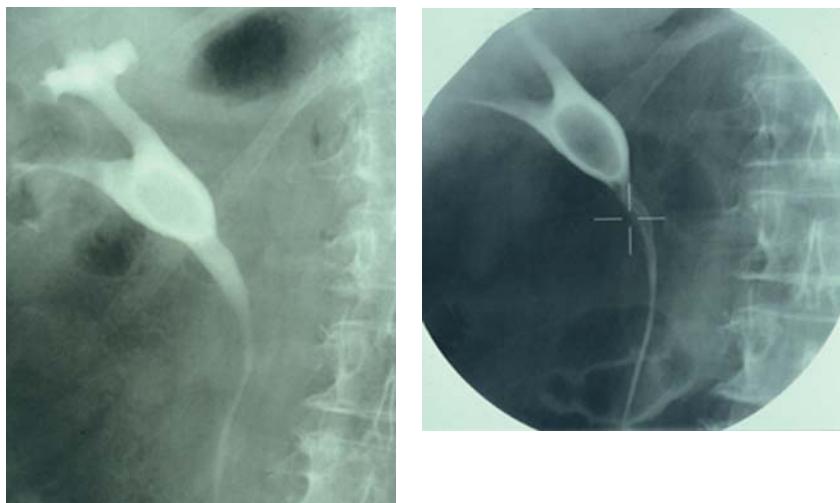


Abbildung 5-8: AUR: Kontrastmittelaussparung durch großen Nierenbeckenstein (Harnsäure).

Die Sensitivität bzw. Spezifität der AUR bei der Diagnostik des Harnleitersteins liegt bei 92-99 % bzw. bei 59-100 % [2, 22, 30, 47]. Die Strahlenbelastung beträgt etwa 14-18 mSv [7, 12, 17, 19, 22, 25, 42].

Kontraindikationen zur Durchführung der AUR sind: Akute Harnsteinkolik (cave Fornixruptur!), Plasmozytom und ähnliche Erkrankungen, Kontrastmittel-Allergie, nicht eingestellte Schilddrüsenüberfunktionszustände. Die Verwendung heute üblicher nicht-ionischer Kontrastmittel (z.B. Iopromid-Ultravist®⁵) macht deren Anwendung auch bei Niereninsuffizienz möglich. Klinisch relevante Veränderungen (Kreatinin im Serum, Proteinurie) zeigen sich dabei nicht [38].

Retrograde Pyelographie

Kontrastmittel kann entweder zystoskopisch retrograd oder über eine Nephrostomie antegrad in den Harnleiter bzw. das Nierenbeckenkelchsystem eingebracht werden. Hierdurch kann unter Umgehung einer systemischen Wirkung und unabhängig von der Nierenfunktion das ableitende Harnsystem mit hoher Kontrastdichte dargestellt werden.

⁵ Schering, 10589 Berlin

Aus rein diagnostischer Sicht hat diese Methode in Anbetracht des Nativ-CT heute an Bedeutung verloren.

Indikation zu retrograder Darstellung besteht, wenn ein Stein nicht sicher auf die ableitenden Harnwege (z.B. Harnleiter) projiziert werden kann (intraluminal?), fernerhin zur Beurteilung der Kelchhalsmorphologie bei Kelchsteinen (siehe auch Kapitel 6, Indikationen und Methoden der Steinentfernung). Daneben ist die Kontrastmitteldarstellung als bildgebendes Verfahren bei der Applikation eines Ureterenkatheters, einer Nephrostomie bzw. eines suprapubischen Katheters erforderlich.

Computertomographie

Die Nativ-Computertomographie (CT) ist das bildgebende Verfahren mit der höchsten Sensitivität bzw. Spezifität (91-100 % bzw. 95-100 %) bei der Untersuchung auf einen Harnstein, speziell auf einen Harnleiterstein (Abbildung 5-9).



Abbildung 5-9: Computertomographie: distaler Harnleiterstein links.

Voraussetzung ist die Anwendung dünner Schichten (< 5 mm), damit auch kleine Konkremente der Diagnostik nicht entgehen. Das CT ist in dieser Hinsicht allen anderen bildgebenden Verfahren überlegen [2, 5, 8, 20, 22, 29, 30, 35, 45, 47]. Darüber hinaus erlaubt es in einem gewissen Ausmaß auch die Beurteilung anderer differentialdiagnostischer Erkrankungen. Die Messung der Dichte (Hounsfield-Einheiten) ermöglicht ebenfalls eine Abschätzung der Stein Zusammensetzung. Dies kann auch für die Therapieplanung verwendet werden [4, 6, 13, 24, 26, 27, 36, 48]. Allerdings überschätzt das Nativ-CT die Steingröße um 30-50 % [44].

Die Strahlenbelastung beträgt etwa 2,8-5,0 mSv [7, 12, 17, 19, 22, 42].

In jüngster Zeit werden für die Harnsteindiagnostik Untersuchungsprotokolle mit geringerer Strahlenbelastung (so genannte Ultra-Niedrigdosis-CT, unenhanced spiral tomography) angewandt [37]. Dabei kann die Strahlenbelastung auf ca. 1-2,2 mSv reduziert werden [20, 22, 33]. Allerdings leidet damit auch die Aussagefähigkeit im Hinblick auf eine Abschätzung der Stein Zusammensetzung (Messung der Hounsfield-Einheiten). Dadurch wird die Therapieplanung etwas eingeschränkt.

Differentialindikation der bildgebenden Verfahren

Bei den hier aufgeführten Verfahren spielen Sensitivität und Spezifität eine große Rolle. Hierin ist die Nativ-Computertomographie allen anderen Verfahren überlegen. Darüber hinaus sind aber auch andere Kriterien unbedingt zu beachten: Strahlenschutz, Nebenwirkungen, Verfügbarkeit, Funktionsbeurteilung der Nieren, Verlaufsuntersuchungen, Therapieorientierung und Kosten.

Strahlenschutz (Str. Exp.)

Im Strahlenschutzbericht 2004 des Bundesamtes für Strahlenschutz wird darauf hingewiesen, dass die Strahlenbelastung in Deutschland nach wie vor höher ist als in anderen Ländern. Sie nahm von 1996 bis 2001 um 12 % zu. In erster Linie verantwortlich dafür war der verstärkte Einsatz der CT. In der Tat liegen die Werte dieses Verfahrens, selbst bei Anwendung so genannter Ultra-Niedrigdosisprotokolle, deutlich über denen für das konventionelle Röntgen (siehe oben). Dabei ist der Gewinn an Sensitivität und Spezifität im Vergleich zum konventionellen Röntgen vergleichsweise gering (siehe oben).

Nebenwirkungen (NW)

Für die Nativ-CT und die Nierenübersichtsaufnahme bestehen außer der Strahlenexposition keine Nebenwirkungen. Bei der Anwendung von Kontrastmittel (KM-CT und AUR) kann es zu Kontrastmittelzwischenfällen und bei eingeschränkter Nierenfunktion zu Nierenfunktionsstörungen kommen (siehe hierzu oben!).

Verfügbarkeit

Die CT, insbesondere die Geräte der neueren Generation, die für die Diagnostik des Harnleitersteins in Frage kommen, sind zumindest derzeit nicht flächendeckend verfügbar. Vor allem ist die jederzeitige Durchführung einer Notfalluntersuchung im niedergelassenen Bereich problematisch. Demgegenüber sind Sonographie und konventionelles Röntgen leichter zugänglich. Dies zeigt auch eine Untersuchung in den USA, bei der 203 Universitätskliniken und 513 Praxen befragt wurden. Nur 44 % der Kliniken und 13 % der Praxen führten eine Primärdiagnostik des Flankenschmerzes mittels CT durch [1].

Funktionsbeurteilung (FKT)

Sonographie, Nierenübersichtsaufnahme und Nativ-CT erlauben keine Funktionsbeurteilung der Nieren. Dies ist nur durch Kontrastmittelgabe möglich (AUR, KM-CT).

Verlaufsuntersuchungen (VL)

Grundsätzlich sind Verlaufsuntersuchungen bei einem Patienten mit Harnleiterkolik mit allen beschriebenen bildgebenden Verfahren möglich. Strahlenbelastung und Verfügbarkeit sind bei der CT aber deutlich problematischer. So werden auch bei initialer CT-Diagnostik im weiteren Verlauf häufig konventionelle Verfahren eingesetzt. Dabei leidet aufgrund des Methodenwechsels häufig die Vergleichbarkeit.

Therapieorientierung

Ein wesentliches weiteres Ziel der bildgebenden Diagnostik ist die Therapieplanung. Viele interventionelle Verfahren (extrakorporale Stoßwellenlithotripsie, Ureterorenoskopie, perkutane Nephrolithotomie) arbeiten mittels konventioneller Röntgenunterstützung. Die Vergleichbarkeit der Befunde ist sicher dann am besten, wenn in Diagnostik und Therapie dieselben Verfahren eingesetzt werden.

Bei Anwendung so genannter Ultra-Niedrigdosisprotokolle in der CT ist die Unterscheidung von Harnsäuresteinen („nicht schattengebend“) von anderen Konkrementen erschwert. Da Harnsäuresteine aber medikamentös aufgelöst werden können, ist diese Unterscheidung von therapeutischer Relevanz.

Kosten

Tabelle 5-1 zeigt die Kosten für die verschiedenen bildgebenden Verfahren nach dem Einheitlichen Gebührenmaßstab (EBM) und der Gebührenordnung Ärzte (GOÄ) [einfacher Satz].

	EBM	GOÄ
Nativ-CT	101	272
Sono	14	48
NÜA	11	32
AUR incl. NÜA	30	63

Tabelle 5-1: Kosten der bildgebenden Verfahren (€) nach dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) und der Gebührenordnung Ärzte (GOÄ) [einfacher Satz].

Kosten-Nutzenvergleich

Tabelle 5-2 zeigt den Vergleich aller oben genannten Parameter in semiquantitativer Weise für die einzelnen bildgebenden Verfahren.

	Sens	Spez	Str.exp	NW	Verfüg	Fkt	Verl	Kosten	Summe
Nativ-CT	+	+	-	+	-	-	-	-	3+
Sono	(+)	(+)	+	+	+	-	+	+	6+
NLA	-	-	(+)	+	+	-	(+)	+	4+
AUR	(+)	(+)	(+)	-	+	+	-	(+)	4+

Tabelle 5-2: Semiquantitative Bewertung bildgebender Verfahren.

Zusammenfassung:

Die bildgebende Diagnostik beim Leitsymptom „Kolik“ (Verdacht auf Harnstein) hängt ab von den Möglichkeiten und den Erfahrungen der urologischen Praxis bzw. Klinik. Für den Patienten mit einer „Steinanamnese“ sind Sonographie und Röntgenübersichtsaufnahme angezeigt. Die Nativ-CT empfiehlt sich bei fehlender entsprechender Steinanamnese und unklarem, atypischem Krankheitsbild. Das Ausscheidungsurogramm ist indiziert zur weiteren Abklärung, wenn ein CT nicht zur Verfügung steht oder zur Vorbereitung instrumenteller bzw. operativer Maßnahmen.

Bei schwangeren Patientinnen ist neben der Sonographie das MRT wegen fehlender ionisierender Strahlen als primäres Diagnostikum möglich (siehe hierzu auch Kapitel 5, Harnsteine in der Schwangerschaft). Darüber hinaus dient es hier auch zur Erfassung obstruktiver Veränderungen an den ableitenden Harnwegen. Die Methode ist hilfreich bei der Differentialdiagnostik zwischen einer physiologischen Dilatation des Nierenhohlräumsystems (Pyelektasie) in der Schwangerschaft im Unterschied zur pathologischen Weitstellung, z.B. durch Harnleiterabgangsenge.

Die Nativ-Computertomographie ist zwar die Methode mit der höchsten Genauigkeit. Die konventionelle Diagnostik ist aber in dieser Hinsicht nicht wesentlich schlechter. Strahlenbelastung, Kosten und Verfügbarkeit sprechen in erster Linie sogar für den Einsatz der konventionellen Diagnostik. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt empfehlen wir bei Harnleiterkolik ein Vorgehen, wie es der Algorithmus in Abbildung 5-10 zeigt, wobei hier die Computertomographie und das Ausscheidungsurogramm im Gegensatz zu Abbildung 5-4 mit einbezogen sind.

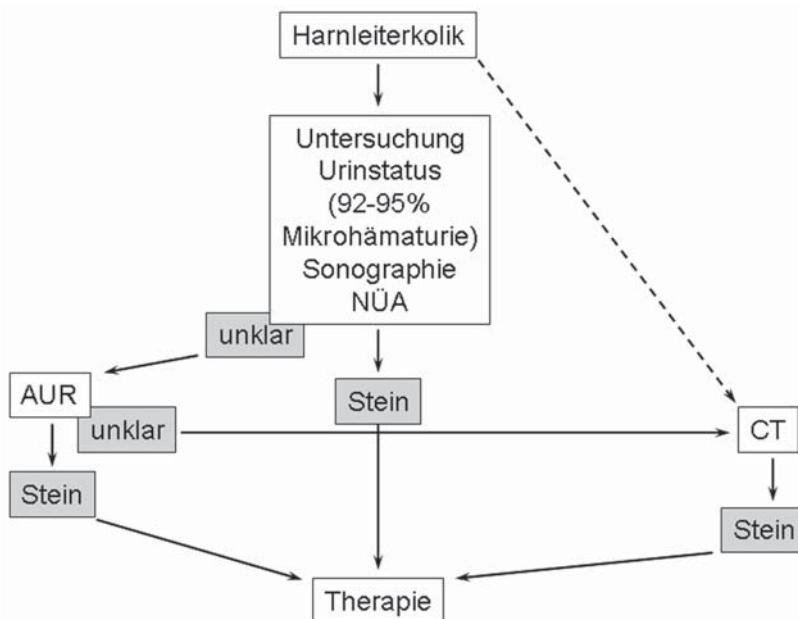


Abbildung 5-10: Algorithmus für die Diagnostik bei der Harnleiterkolik bzw. weitergehende Untersuchungen.

Der gestrichelte Pfeil gibt die primäre Indikation der Nativ-CT wieder. Diese Untersuchung ist insbesondere bei Patienten angezeigt, die keine „Steinvorgeschichte“ haben bzw. ein atypisches klinisches Bild bieten (Differentialdiagnostik!).

Magnetresonanz (MR)-Urogramm

In der Diagnostik der obstruktiven Uropathie wird in jüngster Zeit zunehmend die MR-Urographie eingesetzt. Auch im Zusammenhang mit der Abklärung akuter Flankenschmerzen wurde darüber berichtet [31, 32, 40, 41]. Harnsteine können mit Hilfe der Kernspintomographie allerdings nicht direkt, sondern nur als Signalauslöschung dargestellt werden. Insofern sind sie nicht von Blutkoageln oder Tumoren zu unterscheiden [31, 40, 41]. Auch kleine Steine können der Kernspindiagnostik entgehen [41]. Allerdings können indirekte Zeichen auf Steine hinweisen (Füllungsdefekt, kein Enhancement nach Kontrastmittelgabe). Damit liegen Sensitivität und Spezifität dieser Methode im gleichen Bereich wie die der CT [41].

Hauptvorteil der MR-Urographie ist die fehlende Strahlenbelastung. Daher ist ein Einsatz bei Schwangeren sinnvoll (siehe entsprechendes Kapitel). Nachteilig sind die relativ lange Untersuchungsdauer, die vergleichsweise höheren Kosten und die geringere Verfügbarkeit.

Nierenfunktionsszintigraphie

Durch das Nierenszintigramm mit Bestimmung der MAG3-Clearance kann seitengrenztrennt die glomärule und tubuläre Nierenfunktion bestimmt werden. In der Akutdiagnostik des Flankenschmerzes/der Urolithiasis spielt diese Methode keine Rolle. Zur Beantwortung therapeutischer Fragestellungen (z.B. nach der Funktionsfähigkeit einer steintragenden Niere) ist sie aber hilfreich.

Literatur

1. Amis ES Jr.: Epitaph for the urogram. Radiology 213: 639-640, 1999.
2. Anfossi E, Eghazarian C, Portier F, Prost J, Ragni E, Daou N, Rossi D: Evaluation of non-enhanced spiral CT in the assessment of renal colic: prospective series of 81 patients. Prog.Urol. 13: 29-38, 2003.
3. Argyropoulos A, Farmakis A, Doumas K, Lykourinas M: The presence of microscopic hematuria detected by urine dipstick test in the evaluation of patients with renal colic. Urol.Res. 32: 294-297, 2004.
4. Bellin MF, Renard-Penna R, Conort P, Bissery A, Meric JB, Daudon M, Mallet A, Richard F, Grenier P: Helical CT evaluation of the chemical composition of urinary tract calculi with a discriminant analysis of CT-attenuation values and density. Eur. Radiol. 14: 2134-2140, 2004.
5. Blandino A, Minutoli F, Scribano E, Vinci S, Magno C, Pergolizzi S, Settinelli N, Pandolfo I, Gaeta M: Combined magnetic resonance urography and targeted helical CT in patients with renal colic: A new approach to reduce delivered dose. J.Magn Reson.Imaging 20: 264-271, 2004.
6. Burgos FJ, Sanchez J, Avila S, Saez JC, Escudero BA: The usefulness of computerized axial tomography (CT) in establishing the composition of calculi. Arch.Esp.Urol. 46: 383-391, 1993.
7. 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. 85: 619-625, 2004.
8. Chen MY, Zagoria RJ, Saunders HS, Dyer RB: Trends in the use of unenhanced helical CT for acute urinary colic. AJR Am.J.Roentgenol. 173: 1447-1450, 1999.
9. Crowley AR, Byrne JC, Vaughan ED Jr., Marion DN: The effect of acute obstruction on ureteral function. J.Urol. 143: 596-599, 1990.
10. Dalla PL, Stacul F, Mosconi E, Pozzi MR: Ultrasonography plus direct radiography of the abdomen in the diagnosis of renal colic: still a valid approach? Radiol. Med.(Torino) 102: 222-225, 2001.
11. de Toledo LS, Martinez-Berganza AT, Cozcolluela CR, Gregorio Ariza MA, Pardina CP, Ripa SL: Doppler-duplex ultrasound in renal colic. Eur.J.Radiol. 23: 143-148, 1996.

12. Denton ER, Mackenzie A, Greenwell T, Popert R, Rankin SC: Unenhanced helical CT for renal colic - is the radiation dose justifiable? *Clin.Radiol.* 54: 444-447, 1999.
13. Deveci S, Coskun M, Tekin MI, Peskircioglu L, Tarhan NC, Ozkardes H: Spiral computed tomography: role in determination of chemical compositions of pure and mixed urinary stones - an in vitro study. *Urology* 64: 237-240, 2004.
14. Eray O, Cubuk MS, Oktay C, Yilmaz S, Cete Y, Ersoy FF: The efficacy of urinalysis, plain films, and spiral CT in ED (emergency department) patients with suspected renal colic. *Am.J.Emerg.Med.* 21: 152-154, 2003.
15. Erwin BC, Carroll BA, Sommer FG: Renal colic: the role of ultrasound in initial evaluation. *Radiology* 152: 147-150, 1984.
16. Geavlete P, Georgescu D, Cauni V, Nita G: Value of duplex Doppler ultrasonography in renal colic. *Eur.Urol.* 41: 71-78, 2002.
17. Greenwell TJ, Woodhams S, Denton ER, Mackenzie A, Rankin SC, Popert R: One year's clinical experience with unenhanced spiral computed tomography for the assessment of acute loin pain suggestive of renal colic. *BJU.Int.* 85: 632-636, 2000.
18. Hellerstein S, Duggan E, Welchert E, Mansour F: Serum C-reactive protein and the site of urinary tract infections. *J.Pediatr.* 100: 21-25, 1982.
19. Homer JA, Davies-Payne DL, Peddinti BS: Randomized prospective comparison of non-contrast enhanced helical computed tomography and intravenous urography in the diagnosis of acute ureteric colic. *Australas.Radiol.* 45: 285-290, 2001.
20. Knopfle E, Hamm M, Wartenberg S, Bohndorf K: [CT in ureterolithiasis with a radiation dose equal to intravenous urography: results in 209 patients]. *Rofo Fortschr.Geb. Rontgenstr.Neuen Bildgeb.Verfahr.* 175: 1667-1672, 2003.
21. Kobayashi T, Nishizawa K, Mitsumori K, Ogura K: Impact of date of onset on the absence of hematuria in patients with acute renal colic. *J.Urol.* 170: 1093-1096, 2003.
22. Liu W, Esler SJ, Kenny BJ, Goh RH, Rainbow AJ, Stevenson GW: Low-dose nonenhanced helical CT of renal colic: assessment of ureteric stone detection and measurement of effective dose equivalent. *Radiology* 215: 51-54, 2000.
23. Marild S, Wettergren B, Hellstrom M, Jodal U, Lincoln K, Orskov I, Orskov F, Svanborg EC: Bacterial virulence and inflammatory response in infants with febrile urinary tract infection or screening bacteriuria. *J.Pediatr.* 112: 348-354, 1988.
24. Motley G, Dalrymple N, Keesling C, Fischer J, Harmon W: Hounsfield unit density in the determination of urinary stone composition. *Urology* 58: 170-173, 2001.
25. Muller M, Heicappell R, Steiner U, Merkle E, Aschoff AJ, Miller K: The average dose-area product at intravenous urography in 205 adults. *Br.J.Radiol.* 71: 210-212, 1998.
26. Nakada SY, Hoff DG, Attai S, Heisey D, Blankenbaker D, Pozniak M: Determination of stone composition by noncontrast spiral computed tomography in the clinical setting. *Urology* 55: 816-819, 2000.

27. Newhouse JH, Prien EL, Amis ES Jr., Dretler SP, Pfister RC: Computed tomographic analysis of urinary calculi. *AJR Am.J.Roentgenol.* 142: 545-548, 1984.
28. Paajanen H, Tainio H, Laato M: A chance of misdiagnosis between acute appendicitis and renal colic. *Scand.J.Urol.Nephrol.* 30: 363-366, 1996.
29. 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.* 74: 901-904, 2001.
30. 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.* 13: 2513-2520, 2003.
31. Rao PN: Imaging for kidney stones. *World J.Urol.* 22: 323-327, 2004.
32. Regan F, Petronis J, Bohlman M, Rodriguez R, Moore R: Perirenal MR high signal - a new and sensitive indicator of acute ureteric obstruction. *Clin.Radiol.* 52: 445-450, 1997.
33. Rogalla P, Kluner C, Taupitz M: [Ultra-low-dose CT to search for stones in kidneys and collecting system]. *Aktuelle Urol.* 35: 307-309, 2004.
34. Roy C, Tuchmann C, Pfleger D, Guth S, Saussine C, Jacqmin D: Potential role of duplex Doppler sonography in acute renal colic. *J.Clin.Utrasound* 26: 427-432, 1998.
35. 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* 217: 792-797, 2000.
36. Sheir KZ, Mansour O, Madbouly K, Elsobky E, Abdel-Khalek M: Determination of the chemical composition of urinary calculi by noncontrast spiral computerized tomography. *Urol.Res.*, 2005.
37. Shokeir AA: Renal colic: new concepts related to pathophysiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Urol* 12: 263-269, 2002.
38. Speck U: Kontrastmittel. Springer, Berlin 1991.
39. Strohmaier W: Pflege in der Urologie. Kohlhammer, Stuttgart 2002.
40. Sudah M, Vanninen R, Partanen K, Heino A, Vainio P, Ala-Opas M: MR urography in evaluation of acute flank pain: T2-weighted sequences and gadolinium-enhanced three-dimensional FLASH compared with urography. Fast low-angle shot. *AJR Am.J.Roentgenol.* 176: 105-112, 2001.
41. Sudah M, Vanninen RL, Partanen K, Kainulainen S, Malinen A, Heino A, Ala-Opas M: Patients with acute flank pain: comparison of MR urography with unenhanced helical CT. *Radiology* 223: 98-105, 2002.
42. 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.* 45: 291-297, 2001.

43. Tublin ME, Dodd GD, III, Verdile VP: Acute renal colic: diagnosis with duplex Doppler US. *Radiology* 193: 697-701, 1994.
44. Van Appledorn S, Ball AJ, Patel VR, Kim S, Leveillee RJ: Limitations of noncontrast CT for measuring ureteral stones. *J.Endourol.* 17: 851-854, 2003.
45. Wang JH, Lin WC, Wei CJ, Chang CY: Diagnostic value of unenhanced computerized tomography urography in the evaluation of acute renal colic. *Kaohsiung.J.Med.Sci.* 19: 503-509, 2003.
46. Wickham JEA: Urinary Calculous. Churchill Livingstone, Edinburgh 1979.
47. Yilmaz S, Sindel T, Arslan G, Ozkaynak C, Karaali K, Kabaalioglu A, Luleci E: Renal colic: comparison of spiral CT, US and IVU in the detection of ureteral calculi. *Eur. Radiol.* 8: 212-217, 1998.
48. Zarse CA, McAtee JA, Tann M, Sommer AJ, Kim SC, Paterson RF, Hatt EK, Lingeman JE, Evan AP, Williams JC Jr.: Helical computed tomography accurately reports urinary stone composition using attenuation values: in vitro verification using high-resolution micro-computed tomography calibrated to fourier transform infrared microspectroscopy. *Urology* 63: 828-833, 2004.
49. Zwergel U, Felgner J, Rombach H, Zwergel T: Current conservative treatment of renal colic: value of prostaglandin synthesis inhibitors. *Schmerz.* 12: 112-117, 1998.

B. Harnsteinbildung bei Kindern und Jugendlichen

Ähnlich wie im Erwachsenenalter finden sich heutzutage auch bei Kindern Steine vornehmlich in den oberen Harnwegen. Im 18. und 19. Jahrhundert wurden Steinbildungen vor allem in der Harnblase beschrieben. Die lokalen Verschiebungen sind in der Verbesserung der hygienischen und diätetischen Bedingungen begründet. Ähnliche Verhältnisse wie in früheren Zeiten in Westeuropa findet man allerdings auch heute noch in weniger entwickelten Ländern.

Welche Unterschiede bestehen bei der Harnsteinerkrankung im Kindesalter im Vergleich zu den Verhältnissen bei Erwachsenen:

- Der Anteil an Infektsteinen ist größer als bei Erwachsenen (Bedeutung Urease positiver Keime, z.B. Proteus).
- Einfluss von Fehlbildungen der ableitenden Harnwege (ca. 30 %) z.B. Ureterabgangstenosen [9].
- Metabolische Ursachen: Hyperkalziurie und Hypozitraturie, hereditär: z.B. primäre Hyperoxalurie und Zystinurie (monogenetische Erkrankungen) [8, 17].

Die **Häufigkeit der Steinerkrankungen** im Kindes- und Jugendalter (< 20 Jahre) beträgt 2-3 % der Gesamtzahl aller Harnsteinpatienten. In manchen Entwicklungsländern liegt die Zahl wesentlich höher (bis 30 %!). In unserem Untersuchungsgut besteht für die Altersgruppe bis 20 Jahre eine Häufigkeit von 2 %. Bei der Analyse des Patientengutes einer großen deutschen Ersatzkrankenkasse (Gmünder EK) finden sich bei den unter 20 Jahre alten Patienten in 0,1 bis 1,3 % der Altersgruppen Harnsteinerkrankungen (siehe Abbildung 3-1 in Kapitel 3, Epidemiologische Auswertungen von Krankenkassen-daten zum Harnsteinleiden).

Betrachtet man die im Kindes- und Jugendalter vorkommenden Steinarten, so ist festzustellen, dass es sich bei der Mehrzahl um Mischsteine (bis 85 %) unterschiedlicher Zusammensetzung handelt. Die Harnsteinkomponenten verteilen sich etwa wie folgt: Kalziumoxalat 60 %, Struvit bzw. Kalziumphosphat 28 %, Harnsäure 5-10 %, Zystin 1-10 %. Der Anteil reiner Kalziumoxalatsteine wird mit ca. 25 % angegeben [3]. Infektsteine finden sich im frühen Kindesalter häufiger, Kalziumoxalatsteine dagegen öfter bei älteren Kindern.

Die Literaturangaben diesbezüglich schwanken aber erheblich, ursächlich dafür ist vermutlich die geringe Reproduzierbarkeit der verschiedenen Steinanalysemethoden.

Pathogenese

Für die **Pathogenese** der Harnsteine im Kindesalter sind verschiedene Faktoren zu berücksichtigen. Harnwegsinfektionen und Fehlbildungen der ableitenden Harnwege spielen dabei eine große Rolle. Ursächlich bzw. mitursächlich an der Entstehung

von Steinerkrankungen im Kindesalter sind vesikoureterale Refluxe, Ureterabgangsstenosen, Doppelnierebildung und Megaureter. Dabei muss betont werden, dass bei Kindern unter 5 Jahren eine höhere Rate an entsprechenden Fehlbildungen im Zusammenhang mit der Steinerkrankung festzustellen ist (46 %) [9].

Zur Steinbildung neigen fernerhin Kinder und Jugendliche mit neurogenen Harnblasenentleerungsstörungen. Nach Rekonstruktionen (Ersatzblasen) an der Harnblase treten bei ihnen mitunter Harnsteine auf.

Ob ein Geschlechtsunterschied bei Kindern besteht, wird kontrovers diskutiert. So berichten einzelne Autoren, dass Jungen häufiger als Mädchen an Harnsteinbildung erkranken [16, 20], während von anderen, wie z.B. von Noe, ein nahezu gleiches Verhältnis der Geschlechter konstatiert wird [15].

Von Interesse für die Ätiologie bzw. Pathogenese sind fernerhin geographische und sozioökonomische Bedingungen. Endemische Bildung von Harnblasensteinen wird bei Kindern in Nordafrika, im Mittleren Osten und in Fernost beschrieben. Hier sind beispielsweise Untersuchungen von Hadidy et al. an Kindern in Syrien, von Mhiri et al. zur Epidemiologie und Klinik der Harnsteinbildung bei tunesischen Kindern sowie epidemiologische Untersuchungen an Kindern mit Harnsteinen aus der ägäischen Region der Türkei zu nennen [6, 12, 14]. In diesen Untersuchungsreihen fällt die Bedeutung von Harnwegsinfektionen für die Harnsteinbildung auf.

Von besonderem Interesse sind hereditär bedingte Defekte, die zur Harnsteinbildung führen. Hier sind die Zystinurie, primäre Hyperoxalurie, die Xanthinurie und die 2,8-Dihydroxyadeninurie mit Harnsteinbildung anzuführen (siehe dazu auch Kapitel 6, Metaphylaxe). Bei einer Harnsteinerkrankung im Kindesalter ist deshalb immer auch an einen Gendefekt zu denken. Dabei sind monogenetische Erkrankungen wie die Zystinurie von polygenetischen wie die Kalziumoxalatsteinbildung zu unterscheiden.

Ein beachtenswerter Faktor ist die Zugehörigkeit der kleinen Patienten zu einer so genannten „**Steinfamilie**“. Tekin berichtet, dass in seinem Krankengut 22 % der Kinder aus einer Steinfamilie stammen. Dieser Umstand gibt Hinweise auf eventuelle erbliche Ursachen [20]. Darüber hinaus können auch bestimmte regional bedingte Essgewohnheiten die Ursache von vermehrten Steinbildungen in den genannten Familien sein. So muss heute die Zugehörigkeit zu einer „Steinfamilie“ in strengerem Licht gesehen und in diesem Zusammenhang an genetische Ursachen gedacht werden. Wenn auch noch nicht für die Praxis relevant, so werden doch in der genetischen Forschung erhebliche Anstrengungen unternommen, um entsprechende Kandidat-Gene, die eine Rolle für verschiedene Harnsteinerkrankungen spielen, aufzudecken. Als Beispiel sind hier die häufigen Kalziumoxalatsteine zu nennen, die durch ihre polygenetische Ursache erhebliche Schwierigkeiten bei ihrer Aufklärung bereiten (siehe dazu Kapitel 6 D, Kalziumoxalatsteine: Pathogenese).

Der primäre Verdacht auf eine erblich bedingte Ätiologie, eine sorgfältige Anamnese bezüglich einer „Steinfamilie“ sowie eine sachgerechte Steinanalyse sind zur frühzeitigen

Erfassung eventueller erblicher Belastungen von großer Bedeutung. Insbesondere die effektive Harnsteinanalyse mit anerkannten Methoden wie der Röntgendiffraktometrie und der Infrarotspektroskopie ist hier *conditio sine qua non*. Literaturmitteilungen weisen immer wieder darauf hin, dass bei nicht korrekter Steinanalyse oft jahrelange Fehlbehandlungen von Harnsteinerkrankungen, die bereits im Kindesalter hätten entdeckt werden können, schwere Belastungen für die Patienten darstellen, z.B. 2,8-Dihydroxyadenin statt fehlerhaft Kalziumoxalat (siehe Kapitel 6 D, Metaphylaxe) [2, 17]. In diesem Zusammenhang ist auch nochmals auf die Bedeutung der Vorgeschichte, im Speziellen auf die der Familienanamnese hinzuweisen [20].

Neben den hier bereits aufgezählten Faktoren sind **metabolische Störungen** bei kindlichen Harnsteinpatienten zu nennen. Derartige Störungen finden sich außerordentlich häufig bei an Harnsteinen erkrankten Kindern. Von Battino et al. wird ihre Häufigkeit mit 40 bis 80 % als Ursache angegeben. Sie spielen neben den Fehlbildungen und Harnwegsinfekten eine wichtige pathogenetische Rolle. Im Vordergrund stehen Hyperkalzurie und Hypozitraturie, aber auch Oxalurie [2, 3, 5, 19].

Die Hyperkalzurie ist offenbar im Kindesalter einer der wichtigsten Risikofaktoren der Kalziumoxalatsteinbildung. Aufgrund neuerer Untersuchungen wird angenommen, dass verschiedene Formen der Hyperkalzurie auf genetische Defekte zurückzuführen sind. Wie bereits oben aufgeführt, handelt es sich bei den Kalziumoxalatsteinen um eine polygenetische Erkrankung, d.h. mehrere Kandidat-Gene (z.B. mit Bezug auf die Hyperkalzurie) sind hieran beteiligt [8].

Stapleton et al. weisen auf das gleichzeitige Vorliegen von Hämaturie (mikroskopisch und makroskopisch) bei Hyperkalzurie hin. Sie konnten feststellen, dass bei einer gezielten Behandlung der Hyperkalzurie bei den Kindern beispielsweise mit Thiaziden bei renaler Ursache bzw. bei absorptiver Hyperkalzurie die Hämaturie zum Stillstand kam. Die Autoren vermuten, dass die Ursache der Hämaturie bei Hyperkalzurie durch Mikrolithenbildung mit konsekutiver Epithelläsion bedingt ist [3, 19].

Neben der erhöhten Kalziumausscheidung stellt die Hypozitraturie einen weiteren wichtigen Risikofaktor in der Harnsteinpathogenese im Kindesalter dar. Battino fand in seinem Krankengut von 71 Patienten im Alter von 3 bis 18 Jahren in 26 % der Fälle eine signifikant verminderte Zitratausscheidung im Urin [3]. Tekin hält die Hypozitraturie für den wichtigsten Steinbildungsfaktor bei Kindern [20]. Akcay fand bei seinen Untersuchungen an einem Krankengut von Kindern mit Harnsteinen ein signifikant niedriges Zitat/Kalziumverhältnis [1].

Ein anderer Risikofaktor ist die geringe Urinausscheidung. Battino fand in 75 % der von ihm untersuchten Kinder ein geringes Urinvolumen [3]. Seine Ergebnisse unterstützen die Befunde von Millner und Stapelton, die bereits in den 80er-Jahren des vergangenen Jahrhunderts auf die Notwendigkeit einer erhöhten Trinkmenge bei Kindern mit Harnsteinen hinwiesen [13].

Zu diskutieren ist die Bedeutung von Makromolekülen als Inhibitoren der Steinbildung im Kindesalter. Untersuchungsergebnisse zum Gehalt an Makromolekülen (z.B. Glykosaminoglykane) und ihre Bedeutung im Steinbildungsprozess bei Kindern liegen kaum vor. Harangi et al. fanden keine pathologischen Werte bei Kindern mit Kalziumoxalatsteinen im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv [7]. Wir konnten bei Patienten mit renaler tubulärer Azidose bzw. Nierenbeckenausgusssteinen (Infektsteinen) erniedrigte Werte nachweisen (allerdings bei Erwachsenen) [18].

Zusammengefasst sind für die Pathogenese der kindlichen Harnsteinerkrankung folgende Faktoren von Bedeutung:

- Harnwegsinfekte
- Fehlbildungen der ableitenden Harnwege
- metabolische Störungen
 - Hyperkalziurie
 - Hypozitraturie
 - Hyperoxalurie
 - sowie Zystin-, primäre Oxal-, Xanthin- und 2,8-Dihydroxyadeninurie
(alle hereditär)
- geringe Urinvolumina

Diagnostik

Das **klinische Bild der Harnsteinerkrankung** bei Kindern ist unterschiedlich im Vergleich zu Erwachsenen. Das häufigste Symptom ist abdominaler Schmerz (bis 70 %). Die bei Erwachsenen im akuten Stadium auftretenden Koliken werden bei Kindern in weniger als 10 % beobachtet.

In der **Diagnostik** werden ebenso wie bei erwachsenen Patienten bildgebende Verfahren angewandt. In erster Linie kommt hierzu die Sonographie in Frage, sowohl in der Erstdiagnostik als auch in der Verlaufsbeobachtung. Diese nicht invasive Methode ermöglicht rasche Ergebnisse, ist leicht wiederholbar und hat den großen Vorteil der fehlenden Strahlenbelastung. Wenn die Sonographie keine ausreichenden Aussagen zulässt bzw. genauere morphologische Strukturen der ableitenden Harnwege benötigt werden (z.B. vor endoskopischen oder offenoperativen Eingriffen), ist auch heute noch das Ausscheidungsurogramm angezeigt. Nach Einführung der Non-contrast Spiral Computertomographie (NCCT) ist das intravenöse Pyelogramm (AUR) Methode der zweiten Wahl in der Diagnostik von Harnsteinen geworden. Mit dieser modernen Methode können auch sehr kleine Steine und so genannte röntgennegative Konkremente wie Harnsäuresteine festgestellt werden. Nicht zuletzt kann bei diesen Verfahren auf Kontrastmittel verzichtet werden (Allergie!). Problematisch ist allerdings die Strahlen-

exposition bei Kindern und Schwangeren. Neuere Gerätmodifikationen arbeiten mit geringerer Strahlendosis bei gleicher Aussagefähigkeit [11].

Zusammenfassend festzuhalten bleibt aber, dass die modernen Tomographen nicht flächendeckend verfügbar sind und deshalb derzeit noch von der Mehrzahl der Urologen Sonographie und Ausscheidungsurogramm als wichtigste bildgebende Verfahren bei Harnsteinerkrankung verwendet werden.

Anders als im Erwachsenenalter ist es bei Kindern mit Harnsteinerkrankung erforderlich, bereits beim ersten Steingeschehen eine Untersuchung auf metabolische Störungen (Risikofaktoren) durchzuführen. Die Labordiagnostik muss diese Faktoren bestimmen. Hierzu gehören Kalzium, Oxalat, Harnsäure und Zitrat, darüber hinaus ein Urinstatus mit Erfassung der biochemischen, zellulären und mikrobiologischen Werte.

Von großer Wichtigkeit ist die Durchführung der Steinanalyse mit anerkannten Methoden wie Röntgendiffraktometrie und Infrarotspektroskopie. In diesem Zusammenhang ist auf die Bedeutung der Analyse für das frühzeitige Erkennen hereditärer Ursachen der Harnsteinbildung wie Zystinurie bzw. primäre Hyperoxalurie etc. hinzuweisen. Zur speziellen Labordiagnostik bei diesen Erkrankungen siehe Kapitel 6, Metaphylaxe.

Therapie

Zur Harnsteinentfernung stehen im Kindesalter, vergleichsweise wie bei erwachsenen Patienten, die Stoßwelle, die endoskopischen Methoden und in vereinzelten Situationen offene operative Maßnahmen zur Verfügung (siehe dazu auch Kapitel 6, Therapie des Harnsteinleidens).

Abhängig von der Steinlokalisation ergeben sich unterschiedliche Entfernungsstrategien [21]:

Distale Harnleitersteine können vornehmlich durch Ureterorenoskopie, alternativ auch durch die Anwendung der Stoßwelle entfernt werden. Letztere ist u.a. wegen der möglichen Mehrfachbehandlung beim Kind nur zweite Wahl. Die Ureterorenoskopie empfiehlt sich wegen der kurzen Behandlungszeit, der hohen Steinfreiheitsrate bei geringer Zahl von Komplikationen. Falls der ureterenoskopische Zugang nicht gelingt und auch die ESWL-Behandlung nicht zum Erfolg führt oder technisch nicht möglich ist, kommt eine offene Ureterolithotomie in Frage (Abbildung 5-11).

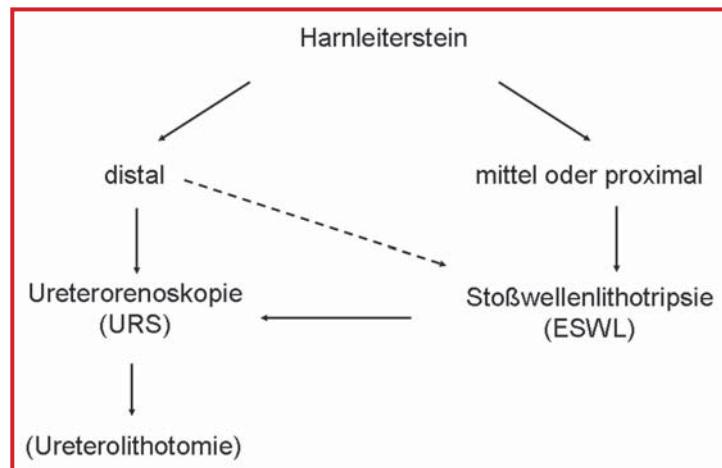


Abbildung 5-11: Behandlungsstrategie bei Harnleitersteinen im Kindesalter.

Mittlere bzw. proximale Harnleitersteine sollten primär mit der ESWL behandelt werden. Alternativ steht die Ureterorenoskopie bzw. PNL zur Verfügung, letztere nachdem der Stein ins Nierenbecken hochgeschoben wurde. Letztlich ist bei Versagen oder Nichtanwendbarkeit der oben genannten Methoden eine Ureterolithotomie angezeigt.

Nierensteine sind wie im Erwachsenenalter die Domäne der ESWL, mit der Ausnahme gleichzeitig bestehender morphologischer Veränderungen (z.B. Ureterabgangsstenoze). In diesem Fall ist die PNL mit Schlitzung der Engstelle bzw. eine offene operative Maßnahme mit Steinentfernung und plastisch-chirurgischer Korrektur der Obstruktion angezeigt (Abbildung 5-12).

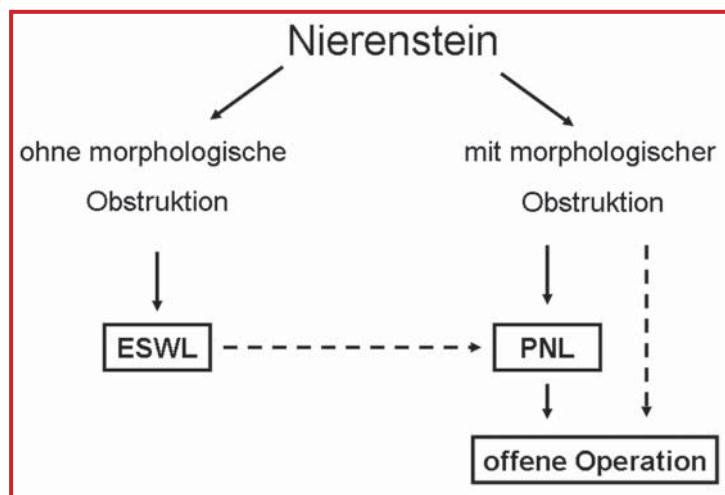


Abbildung 5-12: Behandlungsstrategie bei Nierensteinen im Kindesalter.

Besondere Probleme bilden die Kelchsteine, auch in Form der Reststeine nach ESWL. Hier ist für Steine im unteren Pol die Mini-PNL bzw. Ureterorenoskopie (unter Verwendung der modernen flexiblen Instrumente) angezeigt (siehe Kapitel 6, Therapie des Harnsteinleidens), während bei Kelchsteinen im oberen Nierenpol ein primärer ESWL-Versuch möglich ist.

Die Reststeine bedürfen darüber hinaus je nach Analyse (Struvit, CaOx oder andere) der Metaphylaxe. Zur Behandlung der Harnblasensteinen ist auf das Kapitel 6 C, Indikationen und Methoden der Steinentfernung – Harnblase, zu verweisen [10].

Zusammengefasst entspricht die Entfernung der kindlichen Harnsteine dem Vorgehen beim Erwachsenen, jedoch unterscheidet sich das dabei eingesetzte Instrumentar erheblich. Besondere Erfahrung des Operateurs mit den kindlichen Verhältnissen ist Voraussetzung für ein erfolgreiches Handeln.

Zur Harnsteinbehandlung im Kindesalter gehört neben der Steinentfernung auch die Metaphylaxe. Die konservative Behandlung umfasst in erster Linie die Erhöhung der Trinkmenge, um die Urinausscheidung zu steigern. In Anbetracht der geringen Urinmenge bei harnsteinkranken Kindern und der Untersuchungen verschiedener Arbeitsgruppen kann nicht nachdrücklich genug auf diesen Umstand hingewiesen werden [3]. Im Weiteren ist die Hypozitraturie mit einer alkalisierenden Behandlung anzugehen. Hier hat sich die Behandlung mit Kaliumzitrat bewährt. Tekin et al. konnten dadurch sicher und effizient den Urinzitratspiegel normalisieren und damit eine Prävention der rezidivierenden Kalziumoxalatsteinbildung erzielen.

Die Behandlung der idiopathischen Hyperkalzurie ist abhängig von der im Einzelnen erforderlichen speziellen Diagnostik und der Ursache (renal leak, absorptive bzw. resorptive Hyperkalzurie). Primäre Hyperoxalurie, Xanthinurie, Adeninurie und Zystinurie bedürfen spezieller Behandlungsformen. Hier ist im Einzelnen auf die entsprechenden ausführlichen Darstellungen in Kapitel 6 D, Metaphylaxe, zu verweisen.

Literatur

1. Akcay T, Konukoglu D, Celik C: Hypocitraturia in patients with urolithiasis. Arch Dis Child 74: 350, 1996.
2. Asper R, Schmucki O.: Diagnostik und Therapie der 2,8-Dihydroxyadenin-Lithiasis. In: Gasser G und Vahlensieck W (Hrsg.): Pathogenese und Klinik der Harnsteine IX. Steinkopff, Darmstadt 1982.
3. Battino BS, De Foor W, Coe F, Tackett L, Erhard M, Wacksman J, Sheldon C and Minevich E: Metabolic evaluation of children with urolithiasis: Are adult references for supersaturation appropriate? J Urol 168: 2568-2571, 2002.
4. Bichler K-H, Strohmaier WL, Korn S: Urolithiasis im Kindesalter. Monatsschr. Kinderheilkunde 133: 256-266, 1985.

5. Faerber GJ: Pediatric urolithiasis. *Curr Opin Urol* 11: 385-389, 2001.
6. Hadidy S, Shammaa MZ, Kharma A: Some feature of pediatric Urolithiasis in a group of Syrian children. *Int. Urol. Nephrol.* 19: 3, 1987.
7. Harangi F, Gyorke Z, Melegh B: Urinary glycosaminoglycan in urolithiasis. *Arch Dis Child* 82: 89-90, 2000.
8. Holmes RP, Assimos DG, Goodman HO: Molecular basis of inherited renal lithiasis. *Curr. Opin. Urol.* 8: 315-319, 1998.
9. Homann W, Bachmann H, Beckerling D, Hartung R: Urogenitale Fehlbildungen und Harnsteine im Kindesalter. In: Gasser G und Vahlensieck W (Hrsg.): *Pathogenese und Klinik der Harnsteine IX*. Steinkopff, Darmstadt 1982.
10. Mahran MR, Dawaba MS: Cystolitholapaxy versus cystolithotomy in children. *J Endourol* 14: 423-425, 2000.
11. Meagher T, Sukumar VP, Collingwood J et al: Low dose computed tomography in suspected acute renal colic. *Clin Radiol* 56: 873-876, 2001.
12. Mhiri MN, Bahloul A, Njeh M: Urinary tract calculi in Tunisian children. Epidemiological, clinical and some biological aspects. In: Tiselius HG (eds): *Renal Stones*. Akademityck AB, Edsbruk, 1996.
13. Millner LA, Stapleton FB: Urinary volume in children with Urolithiasis. *J Urol* 141: 918, 1989.
14. Nazly O, Ozyurt C, Günaydyn G, Cüreklibatyr Y, Cykly N, Gürsan A, Yurtseven O, Mülazymoglu N, Erhan Ö: Epidemiological aspects of urinary lithiasis and results of stone analysis in the Aegean region of Turkey. In: Tiselius HG (eds): *Renal Stones*. Akademityck AB, Edsbruk, 1996.
15. Noe HN: Hypercalciuria and pediatric stone recurrences with and without structural abnormalities. *J Urol* 164: 1094-1096, 2000.
16. Ozokutan BH, Kucukaydin M, Gunduz Z et al.: Urolithiasis in childhood. *Pediatr Surg Int* 16: 60-63, 2000.
17. Rose GA: *Urinary Stones: clinical and laboratory aspects*. MTP Press, Lancaster England 1982.
18. Sallis JD, Bichler K-H, Korn S, Haussmann A: Urinary glycosaminoglycan excretion in patients with urolithiasis. In: Smith LH, Robertson WG, Finlayson B (eds): *Urolithiasis*. Plenum, New York, 1981.
19. Stapleton FB, Roy S, Noe N, Jenkins G: Hypercalciuria in children with hematuria. *N Eng J Med* 310: 1345, 1984.
20. Tekin A, Tekgul S, Atsu N: A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: hypocitruria is the most important factor. *J Urol* 164: 162-165, 2000.
21. Van Savage JG, Palanca LG, Andersen RD: Treatment of distal ureteral stones in children: similarities to the American Urological Association guidelines in adults. *J Urol* 164: 1089-1093, 2000.

C. Harnsteine in der Schwangerschaft

Harnsteinepisoden während der Schwangerschaft stellen eine besondere Herausforderung für Urologen und Gynäkologen dar. Das betrifft die Führung der Patientin, Diagnostik und Therapie. Die Behandlung des Harnsteinleidens in der Schwangerschaft verlangt einen Wechsel der sonst üblichen Vorgehensweise bei diesem Krankheitsbild. Nicht zuletzt steht die ungestörte Entwicklung des Kindes im Blickpunkt der behandelnden Ärzte. Von großer Bedeutung ist bei dieser Aufgabe eine gute Kooperation zwischen Urologen und Geburtshelfern.

Die Inzidenz der Urolithiasis wird für die Schwangerschaft mit 1:2500 angegeben [1, 2]. Die Steinerkrankung tritt häufig in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft auf, bei Mehrgebärenden öfters als in der ersten Schwangerschaft. Festzuhalten ist, dass der Großteil der Steine (70-80 %) spontan abgeht.

Die klinischen Zeichen entsprechen der bekannten Symptomatik der akuten Harnsteinerkrankung mit Koliken und Hämaturie. Wichtig für das Krankheitsbild der Urolithiasis ist die Differentialdiagnostik, insbesondere zu Krankheiten wie Appendizitis, Cholezystitis oder akuter Pyelonephritis.

Diagnostik

Die **Diagnostik** umfasst die Erhebung der Anamnese, die körperliche Untersuchung und notwendige Laboruntersuchungen: Urinstatus (Biochemie, Mikroskopie und als wichtiger Teil die Mikrobiologie – Harnwegsinfekt?), Serum-Kreatinin zur Erfassung eventueller Nierenfunktionsstörungen.

Die primäre (initiale) bildgebende Diagnostik ist die transabdominale bzw. transvaginale Sonographie. Eine Röntgenübersichtsaufnahme oder eine eingeschränkte Ausscheidungsurographie sind nur dann notwendig, wenn die Diagnose anderweitig nicht zu erreichen ist.

Die Anwendung von Röntgenstrahlen (ionisierenden Strahlen) in der Diagnostik der Harnsteinerkrankung in der Schwangerschaft ist aber Gegenstand von Diskussionen. So sind Aussagen von Radiologischen Gesellschaften wie dem Royal College of Radiologists in England, dem National Council on Radiation Protection bzw. dem American College of Obstetricians and Gynecologists von Bedeutung. Beide Institutionen stellen fest, dass die Strahlendosis der meisten in der Schwangerschaft angewandten diagnostischen Verfahren kein Risiko für das Leben (z.B. Entstehen von Fehlbildungen) oder die mentale Entwicklung des Fötus darstellen. Voraussetzung sind Strahlendosen < 50 mGy bei einer Untersuchung (Risiken entstehen bei ansteigenden Dosen > 150 mGy) [2, 4].

Wenn vorhanden, ist die Verwendung der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft möglich [1]. Für die MRT gilt, dass keine Gefahr für

den Embryo durch die Magnet- oder Radiofrequenzen besteht. Zur Sicherheit sollten aber schwangere Frauen während der ersten drei Monate nicht mit MRT untersucht werden. Die Methode stellt vom Ansatz her ein geeignetes Verfahren dar, um bei Verdacht auf Obstruktion effektive Aussagen zu treffen.

Bei der Anwendung von radioaktiven Substanzen zur Szintigraphie ist bei der Auswahl des Verfahrens besondere Sorgfalt erforderlich, um die Strahlenbelastung für den Fötus zu minimieren.

Insgesamt kann für die bildgebenden Verfahren in der Schwangerschaft festgehalten werden, dass die initiale und wichtigste Untersuchung die Ultrasonographie ist. Anwendungen von Röntgenstrahlen für eine einzelne Nierenübersichtsaufnahme oder limitierte Kontrastmitteluntersuchungen mit der Röntgenbildverstärkerfernsehkette (Fluoroskope) sind möglich, müssen aber in der Untersuchungsdosis < 50 mGy sein. Bei einer eingeschränkten (limitierten) Ausscheidungsurographie mit 15 oder 30-Min Aufnahme und 2 anderen beträgt die Strahlendosis für den Fötus beispielsweise 0,2-0,3 cGy [2].

Die Computertomographie bei schwangeren Harnsteinpatientinnen ist zur Diagnostik nicht geeignet. Das Ausmaß der Strahlenbelastung für den Fötus beträgt dabei 2,2 cGy⁶ [2]. Beim limitierten Ausscheidungsurogramm beträgt sie dagegen 0,2-0,3 cGy (s. o.).

Therapie

Nach der eindeutigen Diagnose Harnstein erhebt sich die Frage nach seiner **Abgangsfähigkeit**. Grundsätzlich ist festzuhalten, dass abgangsfähige Konkremente in 70-80 % der Fälle einen Spontanabgang zeigen. Die Behandlung des Harnsteins ist damit zunächst konservativ (vergleiche Abbildung 5-13). In dieser Phase des Abwartens (Zeitgewinn!) ist es notwendig, durch regelmäßige Kontrollen Harnwegsinfekte rechtzeitig zu erfassen und zu behandeln (zur Antibiotika-Therapie in der Schwangerschaft siehe Kapitel 6 E, Behandlung der Harnwegsinfektionen). Außerdem ist zur Unterstützung des Spontanabgangs eine ausreichend große Trinkmenge erforderlich, die ein Ausscheidungsvolumen von 2 bis 3 Liter/Tag ermöglicht.

6 cGy: Centigray, Maß für die aufgenommene Strahlenmenge

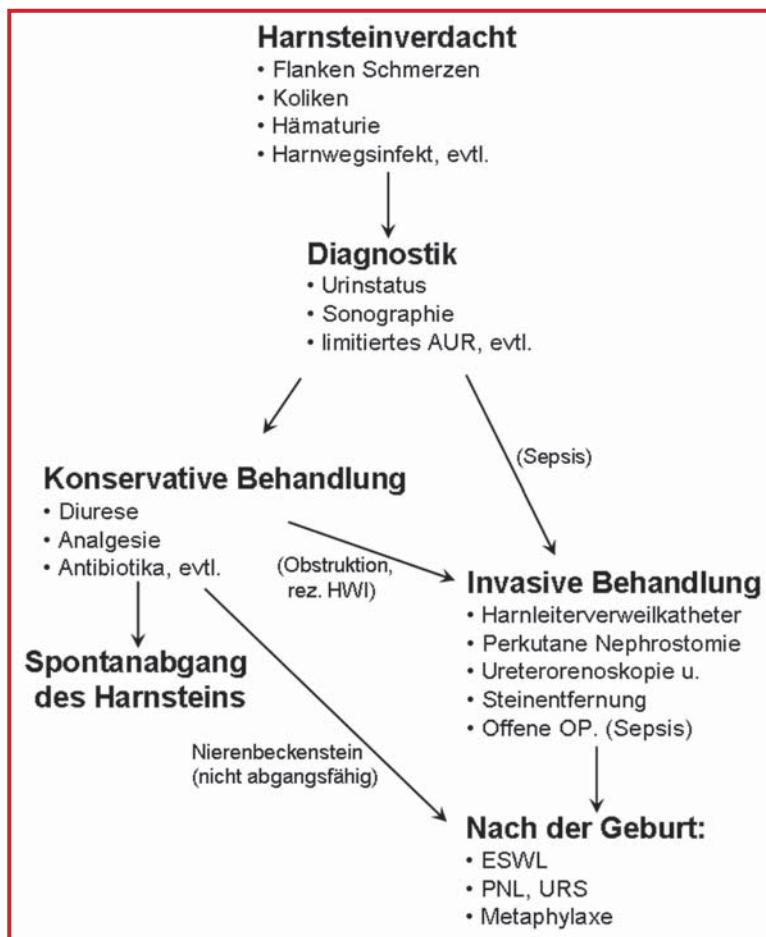


Abbildung 5-13: Synopsis von Diagnostik und Behandlung bei der Harnsteinerkrankung während der Schwangerschaft.

Ein wichtiges Problem der Harnsteinerkrankung in der Schwangerschaft ist die **Schmerzbehandlung**. Während üblicherweise Analgetika wie Metamizol bzw. nichtsteroidale Antiphlogistika Anwendung finden, sind diese Substanzen in der Schwangerschaft kontraindiziert. Bei Schwangeren kann dagegen mit einiger Sicherheit Morphin eingesetzt werden, eine Medikation, die wir sonst bei der Harnsteinkolik nicht anwenden (siehe Kapitel 6, Therapie des Harnsteinleidens) [3].

Die grundsätzliche Einstellung bei der Behandlung von Harnsteinen in der Schwangerschaft sollte konservativ, abwartend und individualisiert sein. Eventuelle urologisch invasive Interventionen sind, wenn irgend möglich, bis nach der Geburt zu verschieben (vergleiche Abbildung 5-13). Die Anwendung der Stoßwelle ist in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Die Indikation zu **instrumentellen oder operativen Behandlungen** beim Harnsteinleiden in der Schwangerschaft ist gegeben:

- beim Versagen der konservativen Therapie (Spontanabgang),
- bei Sepsis bzw. infizierter Harnstauungsniere,
- bei Harnwegsobstruktionen bei Einzelniere und
- bei beiderseitigem Steinbefall (mit Obstruktion).

Hierbei kommen im Wesentlichen Entlastungseingriffe wie das Einlegen eines **Verweilkatheters** (Stent) oder einer **perkutanen Nephrostomie** in Frage, die es ermöglichen, eine endgültige Behandlung bis in die post partum Phase zu verschieben. Die ultraschallgesteuerte Anlage einer Nephrostomie haben wir bereits zu Beginn der 80er-Jahre des vorigen Jahrhunderts praktiziert und vorgeschlagen [1].

Die Einlage der Harnleiterverweilschiene ist für eine Schwangere mit obstruktivem Harnstein eine geeignete initiale Maßnahme. Der Eingriff kann ohne Allgemeinnarkose durchgeführt werden und bereitet zumindest im ersten Trimenon bei noch kleinem Uterus im Allgemeinen keine wesentlichen Probleme. Im letzten Trimenon kann wegen der deutlich vergrößerten Gebärmutter der Eingriff erschwert sein. Die Katheteranlage kann unter Röntgenbildkontrolle (Fluoroskop) aber auch durch Sonographieflankierung durchgeführt werden. Wegen der längeren Liegedauer des Katheters sind vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung der Inkrustation angezeigt (erhöhte Trinkmenge, evtl. Therapie des Harnwegsinfekts).

Eine perkutane Nephrostomie ist angezeigt, wenn die Einlage eines Harnleiterverweilkatheters nicht möglich ist. Der Eingriff kann in lokaler bzw. allgemeiner Anästhesie ultraschallgesteuert vorgenommen werden [1].

Mit Einführung der **Ureterorenoskopie** und speziell mit der in den letzten Jahren zunehmenden Miniaturisierung stehen heute Instrumente zur Verfügung, die eine Steinentfernung bzw. Zertrümmerung auch bei der Schwangeren erlauben. So liegen aus den letzten 10 bis 15 Jahren Ergebnisse dieser endoskopischen Eingriffe vor [2]. In der überwiegenden Zahl wurde das Konkrement entfernt. Die Komplikationsrate dabei war gering. In der größten Serie fanden sich bei drei Patientinnen Fieber, eine Ureterperforation und einmal kam es zu mäßiggradigen Uteruskontraktionen [5].

Voraussetzung zur Anwendung der Ureterorenoskopie in der Schwangerschaft ist eine genügende Erfahrung in dieser endoskopischen Technik. Sicherzustellen ist dabei, dass der Eingriff nicht durch den schwangerschaftsbedingt vergrößerten Uterus behindert wird. Begünstigend für die Durchführung der Ureterorenoskopie ist fernerhin die in der Schwangerschaft bestehende Weitstellung des Harnleiters, die ein leichteres Manipulieren erlaubt. Ein kritischer Punkt bei diesem endoskopischen Eingriff zur Steinentfernung (Zertrümmerung) ist die Auswahl der anzuwendenden Energieart. Folgt man Evans und Wollin, so sind für den speziellen Fall des Eingriffes bei der Schwangeren ein Holmium-Laser oder der gepulste Dye-Laser und die pneumatischen Lithotriptoren

am geeignetsten [3], besser als die Elektrohydraulischen bzw. Ultraschall- Lithotriptoren. Beim Holmium-Laser ist jedoch zu bedenken, dass bei seiner Anwendung bei Harnsäuresteinen Cyanide entstehen.

Abschließend kann zu dem aktiven Vorgehen mit Anwendung der Ureterorenoskopie festgehalten werden, dass es mit Rücksicht auf die heute zur Verfügung stehenden schmalen Instrumente (rigide bzw. flexibel) und bei Verwendung der geeigneten Energieformen sowie umfangreicher Erfahrung des Operateurs vertretbar ist, eine endoskopische Steinentfernung in der Schwangerschaft vorzunehmen.

Perkutane Steinentfernung sollte erst nach Geburt des Kindes erfolgen, da hierbei eine längere Allgemeinnarkose und höhere Röntgenstrahlendosen erforderlich sind. Offen operative Harnsteinentfernungsmethoden sind bei Sepsis angezeigt, wenn die endourologischen Methoden versagt haben oder nicht verfügbar sind.

Zusammenfassung (siehe Abbildung 5-13): Bei der Behandlung der Harnsteinerkrankung während der Schwangerschaft sollte nach sicherer Diagnose zunächst die Chance eines Spontanabgangs gegeben werden. Falls die konservative Behandlung nicht möglich ist, z.B. bei infizierter Harnstauungsniere, Obstruktion bei Einzelniere oder bei beidseitigem Steinbefall, ist eine Urinableitung erforderlich (Verweilkatheter oder Nephrostomie), wobei heute einem Verweilkatheter der Vorzug zu geben ist. Die Alternative stellt die ureterorenoskopische Steinentfernung dar.

Literatur

1. Bichler K-H, Fluechter SH, Harzmann R, Bachmann F: Erkrankungen der ableitenden Harnwege in der Schwangerschaft. *Urologe A* 21: 218-224, 1982.
2. Biyani CS and Joyce AD: *Urolithiasis in pregnancy. I: Pathophysiology, fetal considerations and diagnosis, II: Management.* *BJU International* 89: 811-818, 2002.
3. Evans HJ and Wollin TA: The management of urinary calculi in pregnancy. *Curr Opin Urol* 11: 379-384, 2001.
4. National Council on Radiation Protection and Measurement. Medical radiation exposure of pregnant and potentially pregnant women. NCRP Report no. 54, Bethesda, MD: NCRPM, 1977.
5. Ulvik NM, Bakke A, Hoisaeter PA: Ureteroscopy in pregnancy. *J Urol* 154: 1660-1663, 1995.

6 Therapie des Harnsteinleidens

Da es sich um ein Krankheitsbild und nicht um ein Symptom handelt, ist es notwendig, bei der Therapie ein gesamtheitliches Konzept zu bedenken. Im Vordergrund steht, zumindest beim Harnleiterstein, die Behandlung des Symptomenkomplexes „Kolik, Übelkeit und Fieber“. Neben der Entfernung des Konkремents ist eine weitergehende Behandlung (Metaphylaxe) insbesondere beim Harnsteinrezidiv (bis 60 %!) erforderlich.

A. Behandlung der Harnleiterkolik

Wir bevorzugen bei akuten Koliken die Gabe von Metamizol i. v. (z.B. Novamin-ratiopharm®⁷ in einer Dosierung von 2-5 ml = 1-2,5 g, bis 5 g/d). Um schockartige Zustände zu vermeiden, ist langsame Injektion notwendig [93]. Anschließend kann die Metamizoltherapie in Form einer Infusion (z.B. 5 ml in 500 ml Trägerlösung) über mehrere Stunden fortgesetzt werden. Es besitzt außer der analgetischen auch eine starke spasmolytische Wirkung [93]. Opiate sind aufgrund ihrer spasmogenen Wirkung (Ausnahme: Pethidin) nicht unproblematisch. Daher röhrt auch die Empfehlung, Opiate nur in Kombination mit Atropin zu verabreichen. Sie sind aber im Allgemeinen nicht erforderlich.

In den angelsächsischen Ländern werden zur Kolikbehandlung Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs⁸), beispielsweise Piroxicam (Felden®⁹), oder Opioid-Analgetika wie Tramadol verwendet [33, 93].

Wirkungsweise der NSAIDs:

Durch die Hemmung der Cyclooxygenasen (Cox 1, Cox 2) beeinflussen sie die Prostaglandinbiosynthese und wirken dadurch analgetisch, antiphlogistisch und antipyretisch. Sie dämpfen fernerhin die Kontraktilität der glatten Muskulatur des Harnleiters. Die Reduktion der Peristaltik führt zum Druckabfall im Harnleiter und damit zur Abschwächung der Kolik.

Bei der akuten Kolik erfolgt die Anwendung intramuskulär (z.B. 40 mg Piroxicam - Felden®). Nach Beherrschung der Notfallsituation kann die Medikation mit den NSAIDs in oraler Form fortgesetzt werden. Nach Shokeir wirkt die orale Behandlung als eine Art Schmerzprophylaxe in den ersten Tagen [113]. Eine andere Möglichkeit zur Schmerzbehandlung bei der akuten Kolik ist die Anwendung von Desmopressin (Analogon von Vasopressin). Seine Wirkung besteht in der Unterdrückung der glatten Muskulatur des Nierenbeckens.

⁷ ratiopharm, 89079 Ulm

⁸ NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory-drugs

⁹ Mack, 89257 Illertissen

Zur Wirkungsweise der Opioid-Analgetika:

Sie greifen an den Opioidrezeptoren an. Diese Rezeptoren finden sich in einer ganzen Reihe von Organen. Das erklärt die vielfältige Wirkung dieser Analgetika. Wesentliche Wirkungen sind: Analgesie und Sedierung. Außerdem wirken sie tranquillierend. Als Nebenwirkungen sind zu nennen: Atemdepression (cave Asthma bzw. Emphysem), Hypertension, Obstipation und Harnverhalt.

Von den Opioiden werden für die Kolikbehandlung Tramadol bzw. Morphin eingesetzt. Tramadol gehört zu den am häufigsten verwendeten Opioiden. Die Einzeldosis beträgt 50-100 mg. Morphin ist neben der parenteralen Applikation auch oral und rektal anwendbar. Als Einzeldosis zur parenteralen Anwendung (z.B. bei der Kolik) werden 10-30 mg gegeben (siehe auch Kapitel 5 C, Harnsteine in der Schwangerschaft). Weiterhin ist die Akupunktur als Behandlungsmethode bei der Ureterkolik zu nennen.

B. Allgemeine Empfehlungen bei geplanter Harnsteinentfernung

Harnwegsinfektausschluss (Screening)

Bei allen Patienten, bei denen eine Steinentfernung geplant ist, muss ein Screening auf Harnwegsinfekt (Urinstatus) durchgeführt werden. Teststreifen sind normalerweise ausreichend. Finden sich hierbei Hinweise auf eine Harnwegsinfektion (*Leukozyturie, Nitrit*), muss eine Urinkultur angelegt werden. Signifikante Bakteriurie oder anderweitige Hinweise auf eine Harnwegsinfektion erfordern vor Beginn der Steinsanierung eine antibiotische Therapie.

Harnsteinentfernung bei Koagulopathien

Darüber hinaus müssen Koagulopathien mit Blutungstendenz (angeboren oder erworben) berücksichtigt werden [72, 93]. Etwaige Patienten, z.B. mit angeborener von Willebrand-Erkrankung, sollten einem Internisten vorgestellt werden, um geeignete Maßnahmen in Zusammenhang mit der Steinentfernung einzuleiten. Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL), perkutane Nephrolithotomie (PNL), Ureterorenoskopie (URS) und Schnittoperation sind bei Patienten mit Koagulopathien zunächst grundsätzlich kontraindiziert. Notwendige Harnsteinentfernungsmaßnahmen bei diesen Patienten erfordern eine enge Zusammenarbeit mit den Hämatologen. Dabei ist den instrumentellen Methoden der Vorzug gegenüber der ESWL zu geben.

Einuss der Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. Acetylsalicylsäure)

Die häufig angewandte Acetylsalicylsäure-Medikation zur Thrombozytenaggregationshemmung, z.B. bei Patienten mit Koronarsklerose, muss 10 Tage vor der entsprechenden Harnsteinentfernungsbehandlung abgesetzt werden.

Ausnahmsweise können distale Harnleitersteine bei Patienten mit Acetylsalicylsäureeinnahme unter sorgfältiger Abwägung der Risiken mit URS, eventuell mit ESWL behandelt werden.

Thromboembolieprophylaxe

Hier ist auch die Frage der Thromboembolieprophylaxe zur Harnsteinentfernung zu erwähnen. Bei der ESWL besteht dabei die Gefahr der Einblutung (intrarenal bzw. subkapsulär). Eine entsprechende Prophylaxe ist daher kontraindiziert.

Bei den zumeist kurzfristigen und wenig traumatisierenden endoskopischen Harnstein-entfernungsmethoden wird in Übereinstimmung mit den bestehenden Leitlinien auf eine Prophylaxe verzichtet. Hierzu ist auszuführen, dass diese Eingriffe entsprechend den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie und Urologie (AWMF) zu den Eingriffen mit niedrigem Thromboembolierisiko gezählt werden [6]. Entsprechend diesen Leitlinien ist bei derartigen Eingriffen prinzipiell eine frühzeitige Mobilisierung der Patienten zur Vermeidung thromboembolischer Komplikationen ausreichend. Der Einsatz von Stützstrümpfen kann überlegt werden. Dementsprechend empfiehlt die 7. Konferenz der amerikanischen Lungenärzte bezüglich der Thromboembolieprophylaxe, dass bei Patienten mit urologischen Eingriffen von niedrigem Risiko eine frühzeitige und anhaltende Mobilisation durchgeführt werden sollte, eine medikamentöse Prophylaxe wird als nicht notwendig angesehen [52]. Als zusätzlicher Risikofaktor ist allerdings ein fortgeschrittenes Lebensalter (ab 6. Lebensjahrzehnt) anzusehen. Unter Berücksichtigung der nur kurzfristigen Immobilisation und des niedrigen Risikos des apparativen bzw. instrumentellen Eingriffs kann hier aber im Allgemeinen von einer medikamentösen Prophylaxe abgesehen werden (andere „Dispositionelle Faktoren“ siehe Tabelle 6-1).

Thrombophilie:
Venöse Thromboembolie in der Anamnese
Angeborene oder erworbene thrombophile Hämostasedefekte
(z.B. Antiphospholipidsyndrom, Antithrombin-, Protein C-, Protein S-Mangel, APC-Resistenz/Faktor V Leiden Mutation, thrombophiler Prothrombinpoly-morphismus, u.a.)
Malignome
Schwangerschaft und Postpartalperiode
Höheres Alter (> 50 Jahre; Risikozunahme mit dem Alter)
Therapie mit oder Blockade von Sexualhormonen (einschl. Kontrazeptiva und Hormonersatztherapie)
Chronisch venöse Insuffizienz
Schwere systemisch wirksame Infektion
Starkes Übergewicht (Body Mass Index > 30)
Herzinsuffizienz NYHA III° oder IV°
Nephrotisches Syndrom

Tabelle 6-1: Dispositionelle Risikofaktoren für eine venöse Thromboembolie [6].

Weitere Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen:

ESWL, PNL und URS sind bei Schwangeren kontraindiziert. In geübter Hand ist jedoch die Behandlung mit der URS auch bei diesen Patientinnen erfolgreich anwendbar. Allerdings kann die Behandlung von Komplikationen hierbei erhebliche Probleme bereiten. Daher ist die bevorzugte Therapie bei Schwangeren die Einlage eines DJ-Harnleiterkatheters (Stent) oder eine perkutane Nephrostomie [15] (siehe auch Kapitel 5 C, Harnsteine in der Schwangerschaft).

Bei Patienten mit Herzschrittmacher *und Defibrillatoren* muss vor einer ESWL von Harnsteinen im oberen Harntrakt ein kardiologisches Konzil eingeholt werden.

Lokalisation, Größe bzw. Gestalt der Harnsteine sind von Bedeutung für die Therapie. Für die Behandlung der Harnsteinerkrankung sind die oben genannten Kriterien maßgeblich. Harnsteine können neben nephrokalzinotischen Ablagerungen in der Niere selbst bzw. entlang der gesamten ableitenden Harnwege lokalisiert sein (Abbildung 6-1).

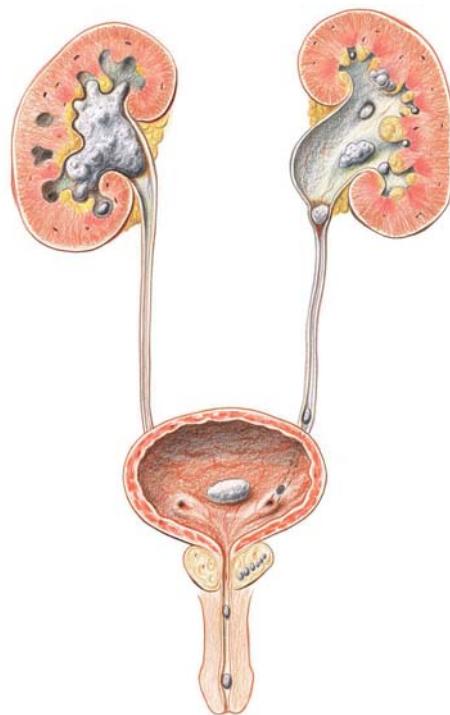


Abbildung 6-1: Steinbildung im harnableitenden System.

Die Abbildungen 6-2 bis 6-5 zeigen typische Harnsteine:

Multiple Blasensteine mit glatter Oberfläche (Abbildung 6-2), die sich infolge von rezidivierenden Harnwegsinfekten gebildet haben (Infektsteine).



Abbildung 6-2: Harnblasensteine, Infektsteine mit glatter Oberfläche, bestehend aus folgenden Mineralkomponenten Struvit (Magnesiumammoniumphosphat) und Karbonatapatit (Kalziumkarbonatphosphat). Durchmesser der größeren Steine beträgt 1,5 bis 2 cm.

Ein Nierenbeckenstein (Abbildung 6-3) mit rauer gezackter Oberfläche (Weddellitkristalle).



Abbildung 6-3: Nierenbeckenstein (1,5 x 2 cm) mit rauer gezackter Oberfläche. Kalziumoxalatstein (mit Weddellitkristallen = Kalziumoxalatdihydrat als Hülle).

In Abbildung 6-4 ist ein Nierenbeckenstein dargestellt, dieser dunkle Kalziumoxalatstein ist in „Maulbeerform“ ausgebildet.

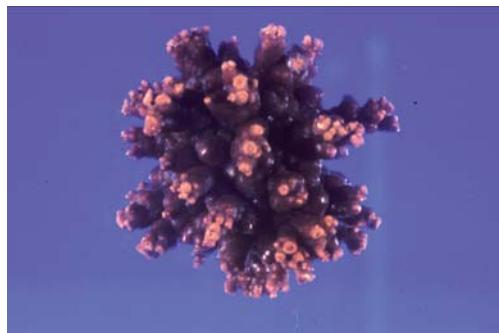


Abbildung 6-4: Nierenbeckenstein in so genannter Maulbeerform. Der Stein besteht aus Whewellit (Kalziumoxalatmonohydrat). Der Durchmesser beträgt ca. 3 cm.

Ein Korallenstein (Abbildung 6-5), der große Teile des Nierenhohlsystems (Nierenbecken und -kelche) ausgefüllt hatte, ist Folge von Harnwegsinfektionen.



Abbildung 6-5: Großer Nierenbeckenausgussstein. Der Harnstein füllte nicht nur das Nierenbecken aus, sondern auch mehrere Kelche. Der Stein wurde ebenfalls als Folge von rezidivierenden Harnwegsinfekten gebildet. Zusammensetzung: Karbonatapatit und Struvit.

C. Indikationen und Methoden der Steinentfernung

Mit der zunehmenden technischen Verbesserung, insbesondere der Einführung von entsprechenden Lichtleitern (Glasfasern) und fortschreitender Miniaturisierung gelang es in den 70er- und zu Beginn der 80er-Jahre des vergangenen Jahrhunderts, Instrumente zu schaffen, die nicht nur den endoskopischen Zugang zur Harnröhre und Harnblase, sondern auch in den Harnleiter und ins Nierenbecken gestatten (Abbildung 6-6) [13, 16].

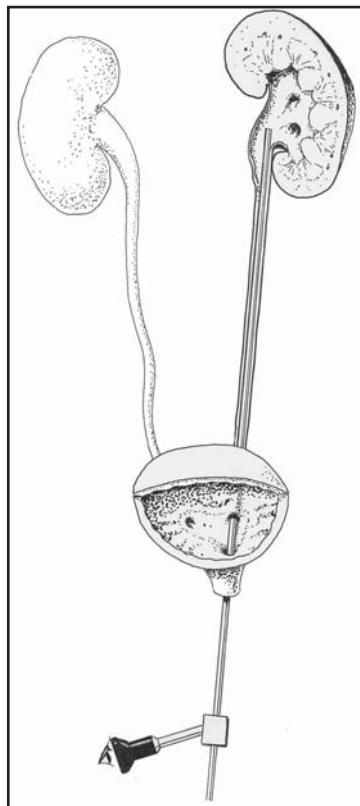
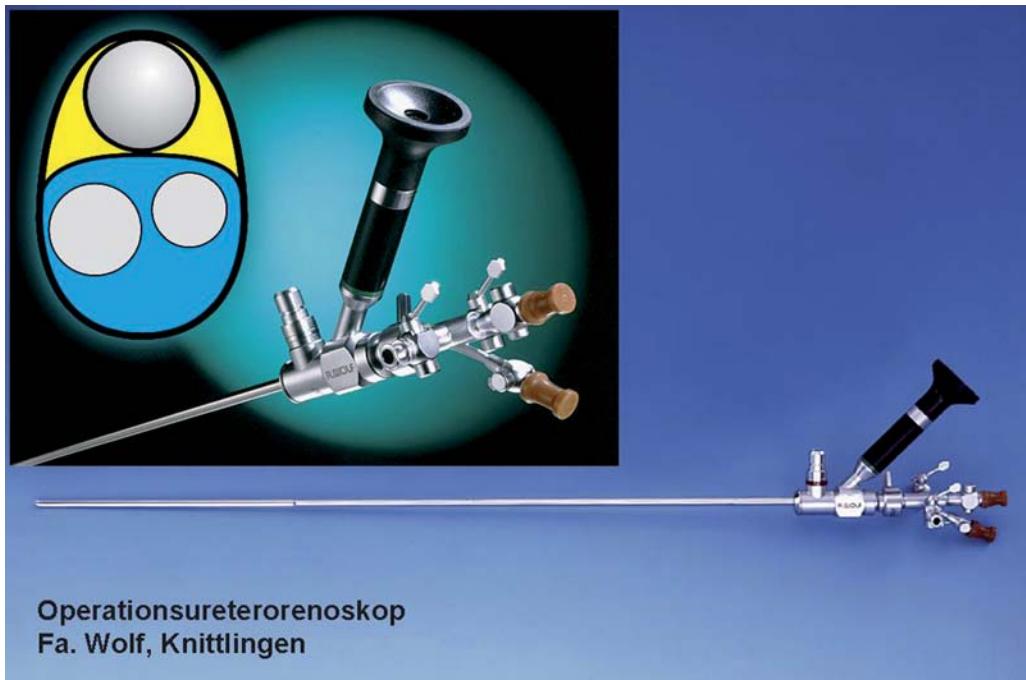


Abbildung 6-6: Ureterorenoskop durch die Blase und den Harnleiter bis in das Nierenbecken hochgeschoben (Schema).

Hierdurch ist es möglich geworden, die Harnleitersteine sichtbar zu machen und dann mit entsprechenden Gerätschaften (Schlingen) bzw. unter Anwendung der Ultraschalltechnik oder anderer Energien (Stoßwelle, Laser) zu entfernen (Abbildungen 6-7 und 6-8).



Operationsureterorenoskop
Fa. Wolf, Knittlingen

Abbildung 6-7: Operationsureterorenoskop nach Bichler. Oben links: Querschnitt mit Arbeitskanälen.

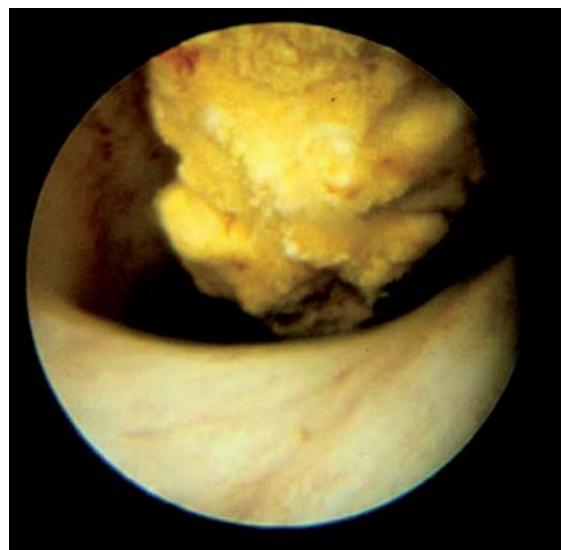


Abbildung 6-8: Harnleiterstein im Ureterorenoskop.

Beginnend in den 80er-Jahren des vergangenen Jahrhunderts kamen neben der Ureterorenoskopie weitere apparative bzw. instrumentelle Innovationen: Stoßwellenlithotripsie und perkutane Litholapaxie in die Klinik, die die Behandlung von Harnkonkrementen der verschiedenen Lokalisationen entscheidend veränderten. Diese „Durchbruchsinnovationen“ haben die Behandlungskonzepte einem völligen Wandel unterworfen (Abbildung 6-9).

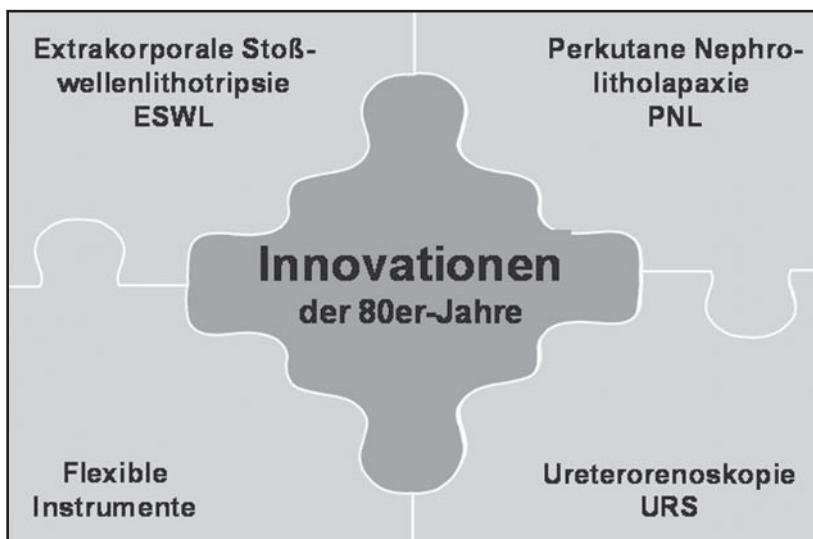


Abbildung 6-9: *Innovationen der 80er-Jahre des vorigen Jahrhunderts in der Urologie.*

War die Harnsteinentfernung in den 60er- und 70er-Jahren noch weitestgehend durch Schlingenextraktion bzw. operative Maßnahmen (Uretero- und Pyelolithotomie) bestimmt, so dominieren jetzt im Wesentlichen apparative, d.h. extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL), und endoskopische Maßnahmen wie die perkutane Nephrolitholapaxie (PNL) bzw. die Ureterorenoskopie (URS). Weitergehend hat die Einführung flexibler endoskopischer Instrumente zusätzliche Möglichkeiten der minimal-invasiven Harnsteinentfernung gebracht (Abbildung 6-29).

Festzuhalten ist, dass die ESWL und PNL bei einer ganzen Reihe von Indikationen alternativ einsetzbar sind. Das gilt auch bei den Harnleitersteinen für die URS und die ESWL. Die in neuerer Zeit hinzugekommenen leistungsfähigen, flexiblen Endoskope und Mini-PNL-Geräte machen eine alternative Behandlung zur ESWL von Nierenkelchsteinen möglich (Abbildungen 6-38, 6-31).

Die vorher für die Differentialtherapie der Harnsteine der 70er-Jahre aufgezeigten Strategien haben sich mit der Einführung der modernen Methoden deutlich gewandelt. Das auch weiterhin gültige Konzept der Differentialtherapie (Abbildung 6-10) in Abhängigkeit von der Abgangsfähigkeit des Konkремents zeigt aber im taktischen Vorgehen große

Unterschiede. So wird auch heutzutage der Spontanabgang eines kleineren Konkrementes abgewartet; kommt es aber nicht dazu, sind ESWL oder endoskopische Maßnahmen (URS) angezeigt.

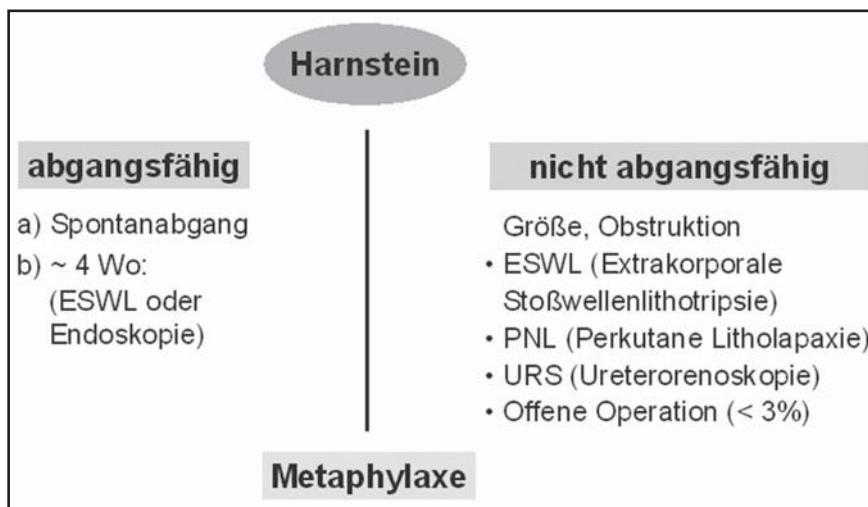


Abbildung 6-10: Differentialtherapie der Harnsteinbehandlung (2002).

Größe, Lage, Gestalt eines Steines und, soweit bekannt, die Zusammensetzung entscheiden über die Art der Therapie. Ein Spontanabgang kann bei bis zu 80 % der Patienten mit einer Steingröße von < 4 mm angenommen werden. Steine größer als 7 mm haben eine geringe Abgangswahrscheinlichkeit. Diese beträgt für proximale Harnleitersteine 25 %, für mittlere 45 % und für distale 70 %. Üblicherweise besteht bei Steinen > 6-7 mm die Indikation zur aktiven Steinentfernung. In folgenden Situationen wird sie dringend empfohlen: persistierende Schmerzen trotz adäquater medikamentöser Therapie, persistierende Obstruktion mit eingeschränkter Nierenfunktion, Harnwegsinfekt, Risiko der Pyonephrose oder Urosepsis, bilaterale Obstruktion, obstruierender Stein bei funktioneller Einzelniere.

Bei den nicht abgangsfähigen Konkrementen dominiert die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie, die bei rund 70-80 % der Konkremeante im Nierenbecken bzw. im Harnleiter zum Einsatz kommt, fernerhin alternativ die perkutane Litholapaxie und die Ureterorenoskopie.

Bei weniger als 2 % der Fälle sind offene Operationen erforderlich, hier zumeist bei morphologischen Abgangshindernissen (z.B. Ureterabgangstenose oder narbige Engstellung des Harnleiters bzw. Ausbildung von Korallensteinen) [17].

Auch in dem modernen Konzept der Harnsteinbehandlung spielt die Metaphylaxe im Hinblick auf die Rezidivrate (bis zu 60 %) eine erhebliche Rolle.

Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL)

Eine der wichtigsten Innovationen Anfang der 80er-Jahre („breakthrough innovations“) war die Einführung der extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie (ESWL) mit der Inbetriebnahme des Dornier-Gerätes an der Urologischen Universitätsklinik in München. Die Münchener Arbeitsgruppe „Experimentelle Chirurgie“ und die Firma Dornier entwickelten dieses Gerät für den klinischen Einsatz. Abbildung 6-11a zeigt den ersten Gerätetyp des Dornier-HM1, im Volksmund auch als „Badewanne“ bezeichnet. Hier war es noch notwendig, den Patienten zur Stoßwellenanwendung in einem Wasserbad zu lagern.

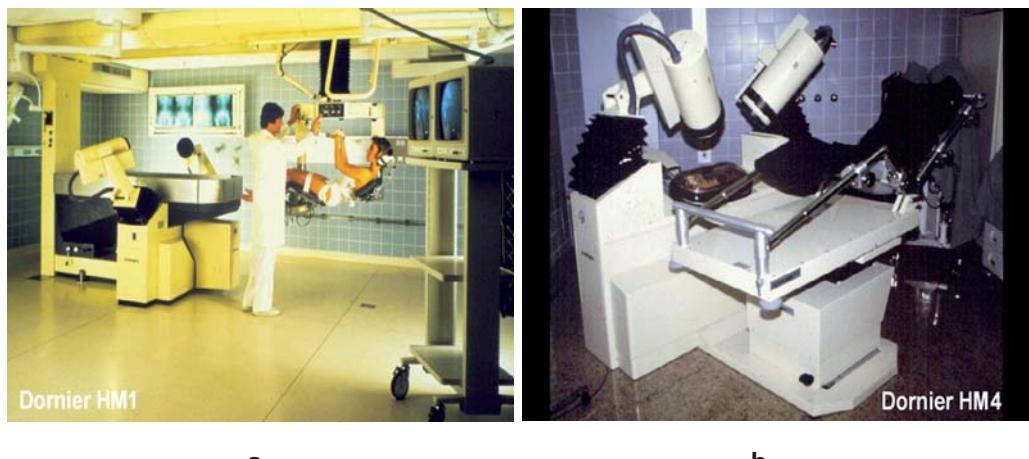


Abbildung 6-11: a) Erstes klinisches ESWL-Gerät („Badewanne“) Dornier HM 1 (Urologische Universitätsklinik München); b) Dornier HM 4 (Urologische Klinik Tübingen, 1986).

Die Entwicklung der extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie (ESWL) geht letztlich auf die Waffentechnologie zurück. Veranlasst durch das Bundesverteidigungsministerium, untersuchte die Firma Dornier den Einfluss hochenergetischer Stoßwellen (HESW) auf menschliches Gewebe. Dabei stellte man fest, dass HESW menschliches Gewebe mit Ausnahme der Lunge ohne Schaden durchdringen, sprödes Material aber zerbrechen können.

In Zusammenarbeit mit der Urologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München wurde die Entwicklung der ESWL als Therapeutikum für Nierensteine seit 1972 systematisch vorangetrieben. 1980 erfolgte die erste erfolgreiche Behandlung eines Menschen mit Nierenstein [25, 26, 27, 34]. Seitdem hat die ESWL als nicht-invasives Behandlungsverfahren ihren Siegeszug in der Harnsteintherapie angetreten.

Methoden der Stoßwellenerzeugung

HESW, die in das Spektrum der Ultraschallwellen gehören, können durch verschiedene Generatoren erzeugt werden: elektrohydraulisch (Funkenstreckenentladung), elektromagnetisch, piezoelektrisch, mikroexplosiv. Klinische Bedeutung haben die ersten drei der genannten Generatortypen erlangt. Mittlerweise werden über 50 Lithotriptoren von zahlreichen Firmen auf dem Markt vertrieben (Übersicht bei [83]). Prinzip aller Methoden ist die Fokussierung der Stoßwellen. Der Harnstein wird dabei durch bildgebende Systeme (Röntgen, Ultraschall) in den Brennpunkt der HESW gebracht. Die Stoßwellen durchdringen die Gewebeschichten des Körpers bis zum Stein und disintegrieren ihn. Die Einzelheiten der Steindesintegration sind letztlich nicht vollständig geklärt. Folgende Mechanismen spielen nach heutigem Kenntnisstand eine entscheidende Rolle: Kavitation, Scher-, Druck- und Zugkräfte, quasistatisches Quetschen, dynamische Ermüdung [82].

Die Abbildung 6-11 b zeigt die Weiterentwicklung der ESWL-Anwendung mit dem Dornier-HM4-Gerät¹⁰, mit dem man bereits auf eine Unterwasseranwendung verzichten konnte, und die Abbildung 6-12 zeigt eines der modernen ESWL-Geräte (MFL-5000, Philips¹¹), das neben der Anwendung der Stoßwelle auch endoskopische Manipulationen wie perkutane Litholapaxie, Ureterorenoskopie und andere endoskopische Eingriffe erlaubt.

Zunächst war die Behandlung von Nierenbeckensteinen die Domäne der Stoßwellenanwendung.

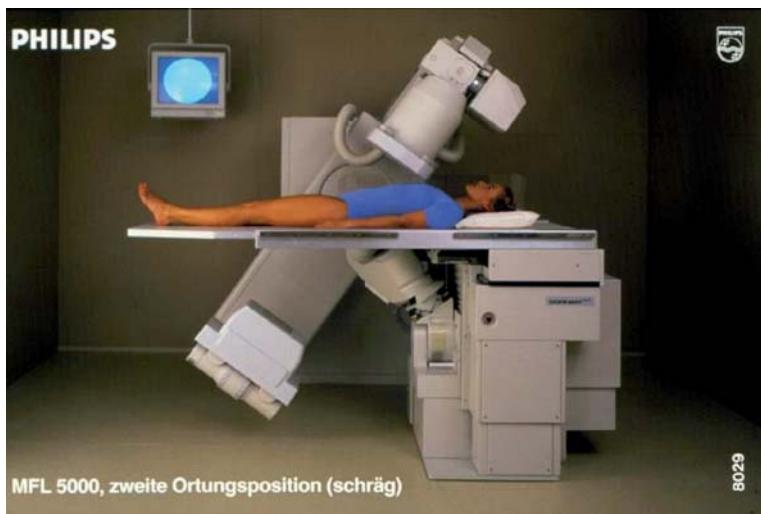


Abbildung 6-12: a. Modernes ESWL-Gerät: MFL 5000 der Fa. Philips (Urologische Universitätsklinik Tübingen 1998).

10 Dornier, 88129 Lindau

11 Philips, 22419 Hamburg

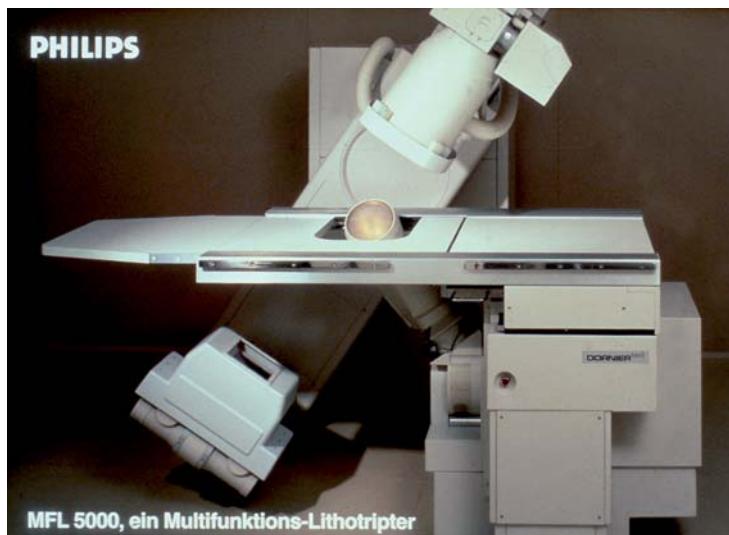


Abbildung 6-12: b. Modernes ESWL-Gerät: MFL 5000 der Fa. Philips (Urologische Universitätsklinik Tübingen 1998).

Indikationen

Grundsätzlich sind Harnsteine im Bereich des Nierenbeckenkelchsystems, des Harnleiters und der Harnblase mit hochenergetischer Stoßwelle (HESW) zu zertrümmern. Wie zahlreiche klinische Studien zeigen, sind Steine < 2 cm im Nierenhohlraumsystem (speziell Nierenbecken) am effektivsten zu behandeln. Durch Größe und Zusammensetzung des Steins sowie durch die Anatomie des Hohlsystems (z.B. Harnabflussbehinderungen), die Lokalisation in Nierenkelchen des oberen Pols und ausgeprägte Adipositas wird die Indikationsbreite der ESWL aber eingeschränkt. Aus diesen Gründen ist dann auch bei kleinen Steinen die Anwendung anderer Therapieverfahren wie PNL oder flexible Ureterorenoskopie (URS) angezeigt.

Steine aus Zystin, Brushit, ggf. auch Whewellit sind aufgrund ihrer mineralogischen Eigenschaften mittels ESWL oft nur schlecht zu desintegrieren. Hier liegen die Steinfreiheitsraten nur bei 30-50 % [29, 31, 83, 122].

Nierenbeckensteine

Steine kleiner als 2,0 cm im Nierenbecken stellen eine primäre Indikation zur ESWL dar (Abbildung 6-13) [83, 126]. Hier liegen die Steinfreiheitsraten zwischen 80-90 %.

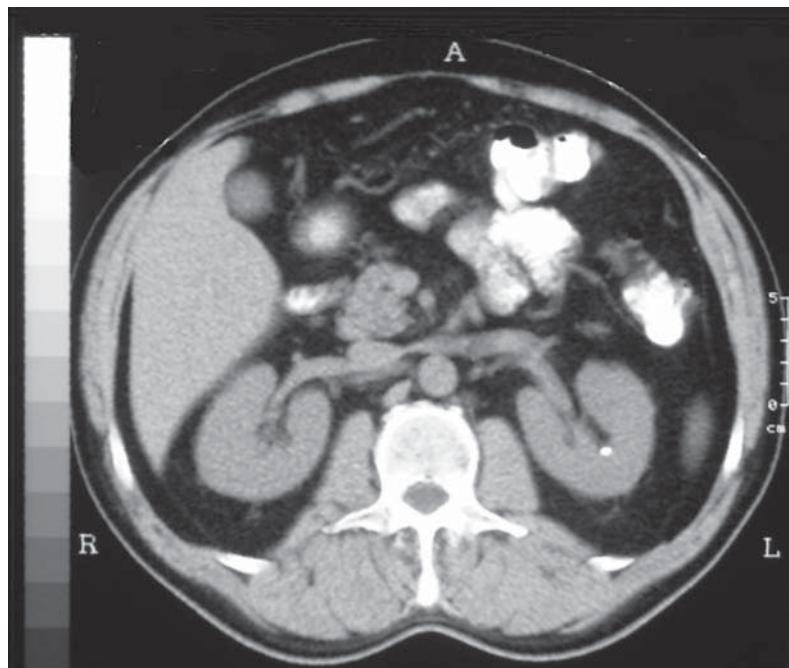


Abbildung 6-13: Computertomogramm: kleiner Nierenbeckenstein links.

In erster Linie ist hierbei die Stoßwellenlithotripsie angezeigt, aber auch der perkutane Zugang und die damit mögliche Zertrümmerung und Entfernung der Konkremente. Ebenso ist die flexible URS dafür verwendbar. Unterschiedliche Methoden bieten sich insbesondere bei Steinen größerer Ausdehnung an. Dabei ist die perkutane Nephrolitholapaxie die Methode der Wahl, eventuell mit zusätzlicher ESWL-Anwendung (so genannte Sandwich-Therapie). Bei den vollständigen Nierenbeckenausgusssteinen ist auch heute noch die Pyelonephrolithotomie (offene Operation mit Zugang vom Nierenbecken bzw. einzelnen Nephrotomien) eine der möglichen Methoden. Das heutzutage überwiegend angewandte Verfahren ist jedoch eine Kombination von ESWL und perkutaner Litholapaxie. Problematisch ist bei der alleinigen ESWL-Behandlung der Abgang der großen Steinmasse. Vor allem das Vorgehen beim Korallenstein unterliegt den präferierten Methoden einzelner Schulen („Methodenfreiheit“).

Die Strategie der Sanierung bei Nierenbeckensteinen ist synoptisch in Abbildung 6-14 dargestellt. Berücksichtigt sind die verschiedenen Konkrementausdehnungen, und zwar vom kleinen Nierenbeckenstein (\varnothing ca. 2 cm) bis zum vollständigen Korallenstein (rechts im Schema).

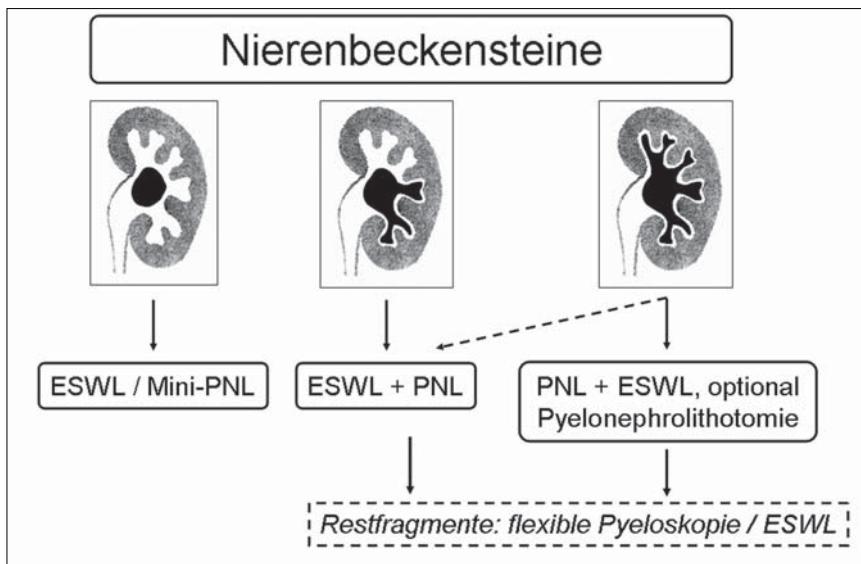


Abbildung 6-14: Strategie der Sanierung von Nierenbeckensteinen.

Ein Beispiel von kleineren Nierenbeckensteinen beiderseits (in der Röntgenleeraufnahme und im Ausscheidungsurogramm) zeigt Abbildung 6-15.



Abbildung 6-15: Nierenbeckensteine beiderseits (Röntgenaufnahme und Ausscheidungsurogramm (AUR)).

Es handelt sich um im Nierenbecken flottierende Steine mit einem Ø von 1,5-2 cm. Im Ausscheidungsurogramm erkennt man deutlich die Kontrastmittelaussparung. In diesem Fall ist eine ESWL-Behandlung indiziert, da die Abflussverhältnisse auf beiden Seiten glatt sind, wie im Ausscheidungsurogramm zu erkennen. Abbildung 6-16 zeigt die in mehreren Schüben spontan abgegangenen Konkremeante, d.h. die Steine wurden in unterschiedlich große Trümmer gebrochen und via naturalis ausgeschieden.

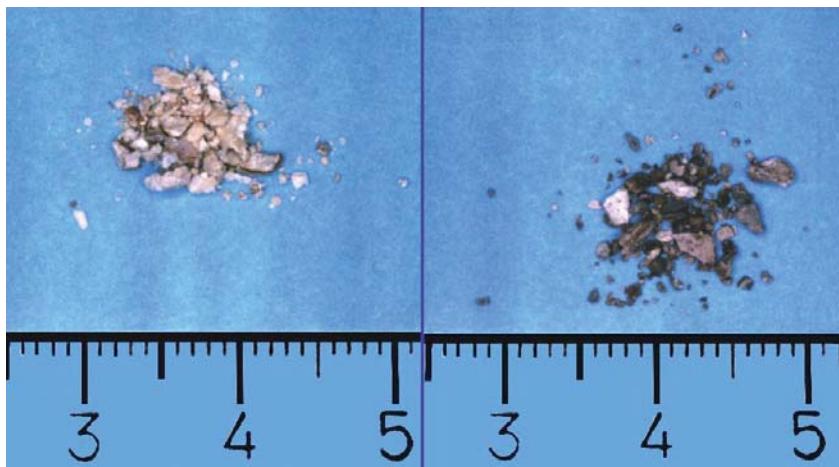


Abbildung 6-16: Harnsteinkonkremente nach ESWL-Behandlung und spontanem Abgang.

Nierenbeckenausgusssteine

Grundsätzlich können auch große Nierenbecken- und Nierenbeckenausgusssteine mittels ESWL-Monotherapie behandelt werden [124, 131]. Da die Steinmasse hier jedoch sehr groß ist, muss mit mehreren Sitzungen und Problemen beim Fragmentabgang gerechnet werden. Außerdem ist die ESWL-Monotherapie auch nicht kosteneffektiv [24]. Daher empfiehlt sich in erster Linie eine perkutane Nephrolitholapaxie, wobei einzelne Kelchsteinanteile im Sinne der so genannten Sandwich-Therapie mittels ESWL bzw. mit flexiblen Instrumenten entfernt werden können [112].

Bei der ESWL-Behandlung von Nierenbeckensteinen kann es zu einer Sinterung von Konkrementen im distalen Harnleiter kommen. Eine solche Veränderung wird als „Steinstrasse“ bezeichnet, ein Fachausdruck, der auch als Lehnwort mittlerweile ins Englische übergegangen ist. Eine derartige „Steinstrasse“ macht nicht selten zusätzliche endoskopische Maßnahmen erforderlich. Die Abbildung 6-17 zeigt das Steinkonglomerat (a) auf der linken Seite und die Einlage eines Spezialkatheters (DJ-Katheter) (b), um die Urinentleerung zu garantieren.



Abbildung 6-17: a) Ausbildung einer „Steinstrasse“ im linken unteren Harnleiter nach ESWL-Behandlung. b) Einlage eines Doppel-J-Katheters zur Urinableitung.

Manche Urologen entscheiden sich deshalb vorbeugend zur Einlage einer Harnleiter-schiene bei ESWL-Behandlung, um Komplikationen durch Harnabflussbehinderung infolge obstruierender Desintegrate zu verhindern.

Symptomatische Nierenkelchsteine

Die Indikation zur Entfernung von Kelchsteinen besteht, wenn sie Ursache rezidivierender Harnwegsinfektionen sind bzw. Kelchhalsobstruktionen und Schmerzen verursachen.

Für den Behandlungserfolg spielt die Lage in den oberen und unteren Nierenkelchen eine Rolle. Für Nierenkelchsteine mit einer Größe unter 2,0 cm werden Steinfreiheitsraten nach ESWL von 28-85 % angegeben [1, 46, 56, 69, 94]. Die große Schwankungsbreite erklärt sich durch Lage, Größe, Anatomie des Nierenhohlraumsystems (z.B. Infundibulum-Nierenbeckenwinkel) sowie Stein Zusammensetzung. Gute Ergebnisse sind bei kleinen, im Oberpol oder Mittelgeschoß gelegenen Steinen aus Weddellit (Kalziumoxalatdihydrat), Struvit, Apatit (Infektsteine) oder Harnsäure zu erwarten. Schlechtere Resultate werden bei größeren Unterpolsteinen (spitzer Kelchwinkel!) aus Whewellit (Kalziumoxalatmonohydrat), Zystin und Brushit (Kalziumhydrogenphosphat) beschrieben (Abbildung 6-18) [68, 123].

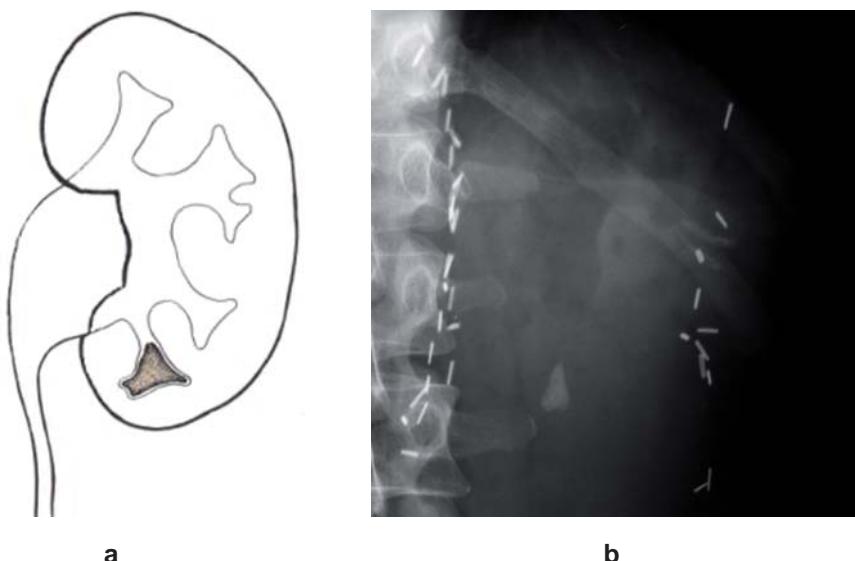


Abbildung 6-18: Nierenkelchstein im Unterpol. a) Schema, b) Röntgenleeraufnahme.

So weisen Steine in der unteren Kelchgruppe nach ESWL eine relativ niedrige Steinfreiheitsrate von unter 60 % auf [35, 57, 85, 89, 110]. Dagegen liegt die Steinfreiheitsrate bei Steinen in der oberen und mittleren Kelchgruppe bei 70-90 % [105].

Erwähnt werden muss allerdings, dass Steine im Nierenkelch nur selten zu Entleerungsstörungen führen und zumeist nur geringe Beschwerden bereiten (asymptomatisch!). Spontanabgänge via Nierenbecken und Harnleiter hängen vom Größenverhältnis zum Kelchhals ab.

Asymptomatische Nierenkelchsteine

Nierenkelchsteine blieben in der Zeit vor Einführung der Stoßwelle weitestgehend unbehandelt, da nur operative Möglichkeiten zur Verfügung standen. Die Einführung der ESWL zur Behandlung der Kelchsteine hatte zunächst zu einem aktiven Vorgehen geführt [12]. Es zeigte sich aber, dass zumindest bei Konkrementen im unteren Polbereich nur mäßige Ergebnisse mit der Stoßwelle zu erreichen waren.

Um die Frage des optimalen Vorgehens bei asymptomatischen Nierenkelchsteinen (<15 mm) besser beantworten zu können, führten Keeley u.a. [69] eine randomisierte prospektive Studie an 228 Patienten durch. 115 Patienten wurden beobachtet, 113 prophylaktisch mittels ESWL behandelt. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 2,2 Jahre. Dabei lag die Steinfreiheitsrate in der ESWL-Gruppe bei 28 %, in der Kontrollgruppe bei 17 %. Bezuglich Lebensqualität, Steinfreiheitsrate, Nierenfunktion, Harnwegsinfekte, Krankenhauseinweisungen bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden

Gruppen. Allerdings benötigten die beobachteten Patienten häufiger endoskopische Prozeduren (DJ-Katheter, Ureteroskopien).

Nach der jetzigen Datenlage besteht somit für die prophylaktische ESWL asymptomatischer Kelchsteine keine generelle Indikation. Unter Abwägung von Nutzen und Risiken ist eine prophylaktische Therapie derzeit grundsätzlich nicht empfehlenswert, da sie keinen Vorteil bezüglich Steinfreiheitsrate, Nierenfunktion bzw. Lebensqualität bietet [32]. Wünschenswert sind aber weitere prospektive randomisierte Studien mit längerer Nachbeobachtungszeit.

In bestimmten Fällen kann allerdings eine Therapie indiziert sein, z.B. bei Piloten, die steinfrei sein müssen oder Personen, die sich längere Zeit in Regionen mit schlechterer medizinischer Versorgung aufhalten, wobei die Entscheidung über die Therapieform (ESWL, PNL) abhängig ist von den individuellen Gegebenheiten des Patienten [32]. Wichtig ist dabei eine vorherige röntgenologische Abklärung der Kelchhalsverhältnisse (retrogrades Pyelogramm oder Computertomogramm). In jedem Fall muss der Patient aber über mögliche Nebenwirkungen bis hin zum Nierenverlust aufgeklärt werden. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass die Behandlung von Kelchsteinen (z.B. durch ESWL) mitunter wegen der hier aufgeführten Problematik zu arztrechtlichen Auseinandersetzungen führt [14].

Bei asymptomatischen Kelchsteinen aus Harnsäure (nicht-schattengebend im Röntgenbild, harsaure Diathese) ist eine Chemolitholyse mittels oralen Alkalizitratpräparaten angezeigt.

Empfehlenswert ist eine regelmäßige urologische Überwachung (z.B. ein einjähriges Intervall) mit Urin- und Blutuntersuchungen (Harnwegsinfekte? Nierenfunktion?) und Sonographie der Nieren (Steinwachstum? Kelchobstruktion durch die Konkremente? Parenchymreduktion?). Sind hierbei Auffälligkeiten nachzuweisen, ist die Therapieindikation neu zu prüfen.

Nierenkelchdivertikelsteine

Bei den Nierenkelchdivertikeln handelt es sich um die Hypoplasie einer Markpapille und der entsprechenden Pyramide. Sie werden gewöhnlich zufällig durch ein Ausscheidungsurogramm entdeckt. Die Divertikel sind zumeist einseitig und im oberen Nierenpol gelegen. Asymptomatische Divertikel bedürfen keiner Behandlung, eine regelmäßige Kontrolle ist nicht erforderlich [79, 133].

Häufig bilden sich aber in den Divertikeln Steine, die in 30-40 % der Fälle symptomatisch werden. Wiederholte Harnwegsinfekte (25-30 %) werden beobachtet. Infolge der Divertikelhalsobstruktion können Abszesse bzw. Sepsis auftreten. Wegen der Enge des Divertikelhalses wird nur sehr selten eine Spontanentleerung der meist multiplen Konkremente eintreten.

Die Indikationen zur Sanierung sind rezidivierende Harnwegsinfekte, Steinwachstum und Hämaturie. Differentialdiagnostisch kommen Kelchhalssteine mit Ausbildung einer Hydro- oder Pyocalyx- bzw. eine Urotuberkulose in Frage.

Die Behandlung des symptomatischen Kelchhalsdivertikels besteht heute in den Alternativen: perkutane Nephrolitholapaxie, Ureterorenoskopie und Laparoskopie. Die Stoßwelle ist nur für einzelne Fälle von Divertikeln (klein) mit ausreichend großem Infundibulum verwendbar. Die Divertikelhalsenge zum einen und die fehlende Korrekturmöglichkeit (Verschluss des Infundibulums und Koagulation des Cavums) zum anderen sprechen gegen die Anwendung der ESWL bei der Mehrzahl der Divertikel.

Die Abbildung 6-19 zeigt ein Divertikel im oberen Nierenanteil mit multipler Steinbildung. Hier haben ausnahmsweise mehrere ESWL-Behandlungen zu Steinfreiheit geführt. Nach Stoßwellenanwendung findet sich aber häufig nur eine geringe Steinfreiheitsrate (0-20 %). Die Konversionsrate zur PNL liegt bei rund 50 % [62, 102]!

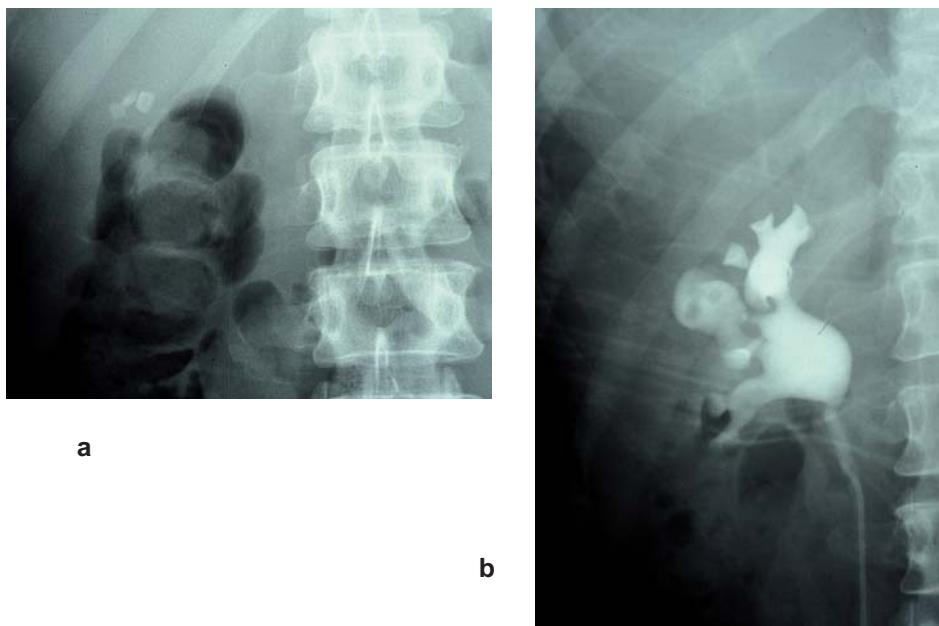


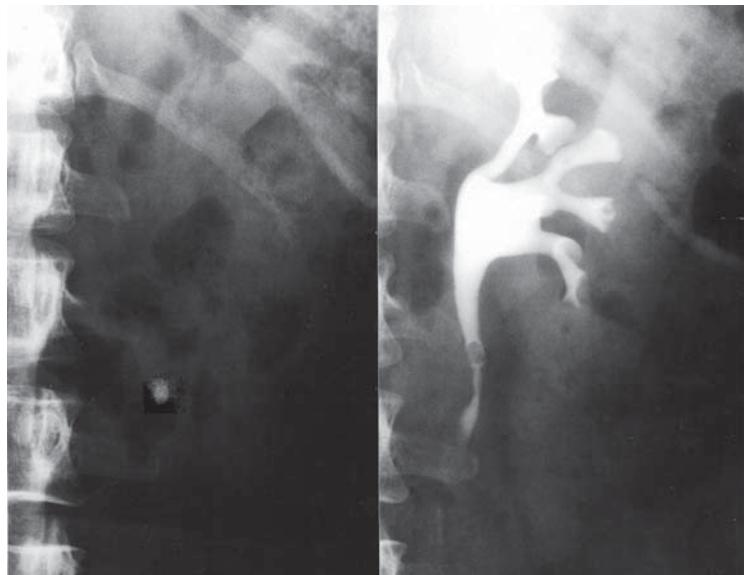
Abbildung 6-19: Nierenkelchdivertikel im oberen Anteil der rechten Niere mit multiplen Konkrementen. a) Röntgenleeraufnahme, b) retrogrades Pyelogramm.

Die Gefahr erneuter Harnwegsinfekte und wiederholter Steinbildung besteht bei der ESWL-Monotherapie (die Abflussbehinderung bleibt bestehen!).

Harnleitersteine

Grundsätzlich können alle Steine im Harnleiter mittels ESWL behandelt werden, vorausgesetzt, sie lassen sich röntgenologisch bzw. sonographisch orten. Für praktische Zwecke ist es sinnvoll, zwischen oberen (proximalen und mittleren) und unteren (distalen) Harnleitersteinen zu unterscheiden (Abbildung 6-20).

a



b

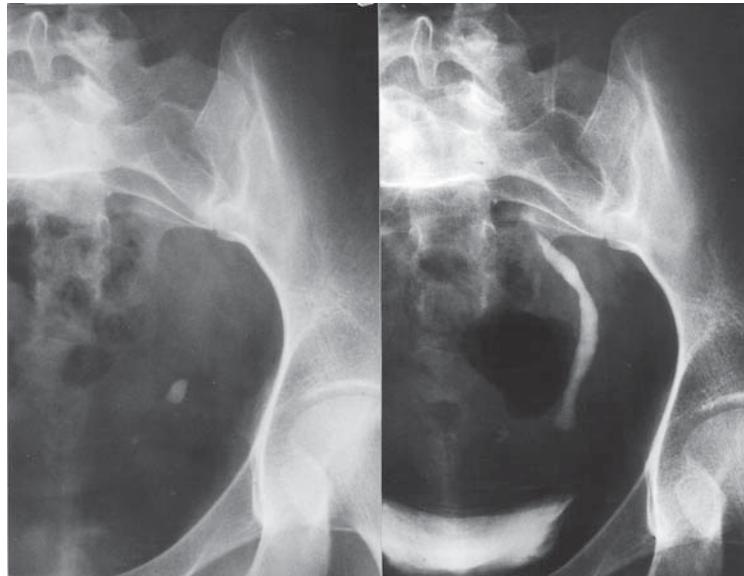


Abbildung 6-20: Röntgenaufnahmen (Leeraufnahme und AUR) von Harnleitersteinen verschiedener Lokalisation a) im oberen/mittleren Harnleiter und b) im unteren Harnleiter.

Obere (proximale) Harnleitersteine

Die Steinfreiheitsraten schwanken zwischen 50 und 90 %, abhängig von Steingröße, -zahl und -lage, Zusammensetzung, Ortbarkeit, Steinbett und Lithotriptor [5, 10, 18, 19, 36, 46, 47, 48, 53, 60, 87, 91, 92, 97, 98, 99, 103, 106, 107, 125, 128, 135]. Aufgrund der höheren Nebenwirkungsrate der Ureterorenoskopie bei oberen Harnleitersteinen ist die ESWL die Therapie der ersten Wahl [126]. Flexible Ureteroskopie in Verbindung mit der Laserlithotripsie haben jedoch eine geringere Komplikationsrate als starre Instrumente. Von einigen Autoren werden daher ESWL und flexible Ureteroskopie auch als gleichwertig angesehen [7].

Untere (distale) Harnleitersteine

Die Steinfreiheitsraten betragen für die ESWL zwischen 85 und 90 % (Metaanalyse [132]). Die Steinfreiheitsraten für die Ureteroskopie sind höher, allerdings ist die ESWL weniger invasiv [122, 132]. Mittlerweile sind aber die Komplikationsraten der Ureteroskopie beim distalen Stein so gering (unter anderem durch die Miniaturisierung der Geräte), dass die beiden Therapieoptionen ESWL und Ureteroskopie beim distalen Stein als gleichwertig anzusehen sind [7, 126].

Harnblasensteine

Grundsätzlich können auch Steine in der Harnblase mit Hilfe der ESWL zertrümmert werden [11, 50, 58, 73, 127]. Da Harnblasensteine aber in der Regel durch subvesikale Obstruktionen verursacht werden, ist die alleinige Steinzertrümmerung ohne gleichzeitige Beseitigung der Obstruktion im Allgemeinen nicht sinnvoll: Die Fragmente können nicht spontan abgehen und die Steinbildungsursache ist nicht beseitigt (siehe auch Seite 191).

DJ-Katheter bei ESWL

Die Verwendung von DJ-Kathetern bei Nieren- und Harnleitersteinen wird seit Jahren kontrovers diskutiert [19, 28, 71, 81, 100, 101]. Je kleiner der Stein ist, je weniger gestaut ein Hohlsystem ist, umso weniger besteht die Indikation für einen DJ-Katheter. Mehrere randomisierte Studien sahen hier keinen Vorteil für das prophylaktische Einlegen eines Doppel-J-Katheters [19, 101].

ESWL-Behandlung bei Harnsteinen im Kindesalter

Steine in den oberen Harnwegen bei Kindern sind wie im Erwachsenenalter durch die Stoßwelle gut behandelbar. Nierenbecken- und Harnleitersteine stellen die Indikation zu dieser Therapie dar, wobei tiefe Harnleitersteine bei Mädchen mit Rücksicht auf

eine mögliche Gefährdung der Keimdrüsen von dieser Behandlung ausgespart werden sollten.

Aufgrund der mittlerweile ausreichenden klinischen Erfahrungen kann konstatiert werden, dass die durch Stoßwelle entstehenden Steinfragmente bei Kindern leichter ausgeschieden werden als beim Erwachsenen und sich daraus die allgemein besseren Ergebnisse erklären.

Grund für die beim Kind vorteilhaftere ESWL-Behandlung ist die größere Elastizität des Ureterlumens – was die Harnleiterpassage der Fragmente erleichtert [54]. Ein weiteres günstiges Moment ist die kleinere Körpermasse des Kindes, die einen geringeren Energieverlust bedingt und dadurch weniger Energie notwendig macht.

Während bei den ersten Modellen der Stoßwellengeräte spezielle Vorrichtungen und Adaptationen zur Lagerung bei der Behandlung von Kindern erforderlich waren, kann bei den modernen Geräten (3. Generation) wie beim MFL5000 von Philips oder Lithostar von Siemens darauf verzichtet und das Kind entsprechend der Erwachsenenpositionierung behandelt werden (Abbildungen 6-21 und 6-22).

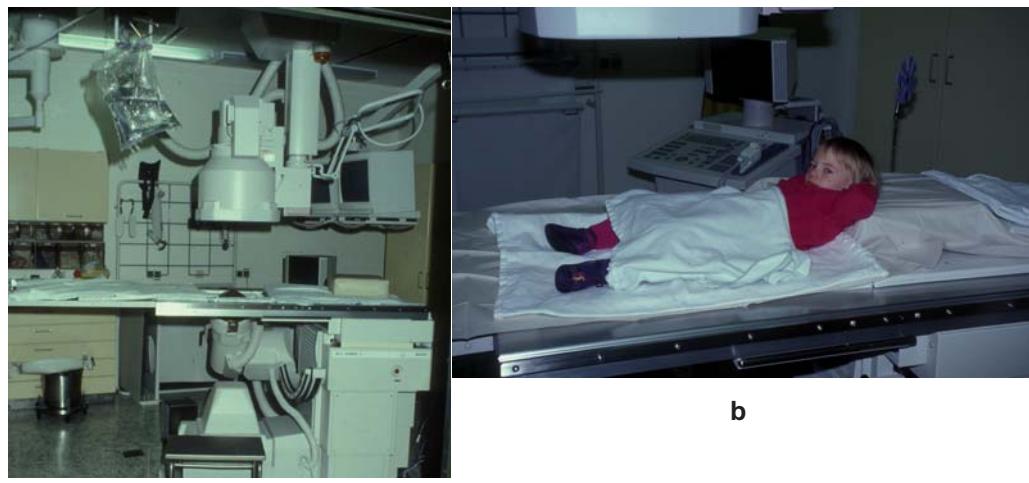


Abbildung 6-21: ESWL-Behandlung bei Kindern a) mit Geräten der II- bzw. III-Generation). b) Bequeme und sichere Lagerung (Rücken oder Bauch) des Kindes während der gesamten Behandlung ist erforderlich (Philips MFL5000).



Abbildung 6-22: ESWL-Behandlung beim Kind. Das Wasserkissen mit dem stoßwellenproduzierenden Anteil ist positioniert (Philips LDM).

Die Fluoroskopie bzw. Ultraschallanwendung machen den Zielvorgang bei geringerer oder fehlender Strahlenbelastung möglich. 2- bis 3-minütige Durchleuchtungszeiten mit einer Strahlenbelastung von 16 bis 415 cGy sind erforderlich [111]. Die ESWL-Anwendung erfolgt in Allgemeinnarkose, um eine sichere Lagerung während der gesamten Prozedur zu garantieren. Die notwendige Energie (Stärke der Stoßwelle) und deren Zahl sind abhängig vom Alter bzw. der Größe des Kindes: 12-16 kV bzw. eine mittlere Stoßwellenzahl von 1600, bei einem Gesamtlimit von 2500.

Der Erfolg, d.h. die Steinfreiheitsrate nach der Stoßwellen-Behandlung ist abhängig von der Größe, Zahl und Lokalisation der Konkremente. Die Steinfreiheitsrate beträgt im Mittel 60 %. Im Einzelnen ist festzustellen, dass die Entfernung bei einem kleinen Solitärstein (< 6 mm) nach einer Behandlung in 60 % zu erwarten ist, bei mehrfacher Anwendung in 80-90 %. Dagegen sind bei multiplen Steinen nach einer Behandlung 40-50 % und nach mehrfacher Anwendung ca. 55 % steinfrei [40].

Die Stoßwellen-Behandlung vom Nierenkelchstein sollte nach unserer Ansicht entsprechend dem Vorgehen beim Erwachsenen erfolgen. So zeigen sich unterschiedliche Ergebnisse bei der Lokalisation des Konkремents im oberen/mittleren bzw. unteren Kelch. Von Demirkesen et al. werden andererseits keine Unterschiede in der ESWL-Behandlungseffizienz bei Steinen auch im unteren Pol der Nieren gesehen [41].

Die Erfolgsrate, aber auch die Zahl der Komplikationen, hängt, wie oben ausgeführt, wesentlich von der Größe des Konkremens ab. So zeigen sich bei der Behandlung größerer Steine in ca. 20 % der Fälle Komplikationen. Nach unserer Ansicht ist deshalb die alleinige ESWL-Behandlung bei großen Steinen im Kindesalter weniger empfehlenswert, auch im Hinblick auf die zu erwartenden mehrfachen Sitzungen. Die Anwendung der Stoßwelle bei Steinen im unteren Nierenpol ist ebenfalls nicht effektiv [4].

Ähnlich wie im Erwachsenenalter spielen auch beim Kind Reststeine nach der ESWL-Behandlung eine Rolle [78]. Das Auftreten von Koliken bei der Passage, aber auch apositionelles Wachstum sind zu nennen. Hier ergeben sich mit dem Einsatz endoskopischer Verfahren, speziell mit der perkutanen Litholapaxie bzw. der flexiblen Ureterorenoskopie, Alternativen.

Die Möglichkeiten der Metaphylaxe im Hinblick auf metabolische Veränderungen bzw. Möglichkeiten der Steinart entsprechend, z.B. Struvit, Kalziumoxalat u.a., dürfen darüber hinaus nicht außer Acht gelassen werden.

Nebenwirkungen bzw. Komplikationen

Die ESWL ist zwar ein nicht-invasives Therapieverfahren, dennoch aber nicht frei von Nebenwirkungen. Diese können in vier Gruppen unterteilt werden: renale Nebenwirkungen einschließlich des potentiellen Risikos der arteriellen Hypertonie, Schäden an anderen (benachbarten) Organen, Koliken, Infektionen und Steinrezidive bzw. Wachstum der Restfragmente [78, 116]. In der Regel sind die Nebenwirkungen der ESWL aber gering, nur vorübergehend und führen nach bisheriger Ansicht selten zu bleibenden Störungen [116].

a. Renale Nebenwirkungen

Fast alle Patienten mit Nierensteinen beobachten eine asymptomatische Hämaturie. Im Computertomogramm bzw. der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) finden sich Nierenverletzungen (kleine Hämatome, Ödeme) in 63-85 % der Fälle [84]. Histologisch wurden als häufigste Veränderungen intrarenale Einblutungen und Ödeme nachgewiesen [63, 64, 65, 67, 116, 117, 118, 119]. Nierenhämatome werden sonographisch in 1-12 % beschrieben [83]. Perirenale bzw. subkapsuläre Flüssigkeitsansammlungen finden sich nach Lingemann und Newmark in 24-32 % der Patienten [84]. Diese Veränderungen bilden sich aber meistens innerhalb von 6 Wochen zurück. Die Ausbildung von ausgedehnten subkapsulären oder perirenalen Hämatomen wird in etwa 1 % gesehen [14]. Abbildung 6-23 zeigt ein subkapsuläres Hämatom nach ESWL-Behandlung wegen Urolithiasis. In Einzelfällen kann es dabei zum Verlust der Niere kommen. Praktisch immer tritt eine transiente subklinische Funktionsstörung der Tubuli und Durchblutungsreduktion der Niere auf [120, 130].



Abbildung 6-23: Ausbildung eines subkapsulären Hämatoms in der rechten Niere nach ESWL-Behandlung.

Die Frage der Hochdruckentwicklung nach ESWL-Behandlung wird kontrovers diskutiert. Das Risiko der Entstehung eines arteriellen Bluthochdrucks durch die ESWL wird als eher gering eingeschätzt, vielmehr ist bei Steinpatienten überhaupt, unabhängig von der Art der Behandlung, mit einer Erhöhung der Blutdruckwerte zu rechnen [61, 121]. Allerdings haben Krambeck et al. aktuell eine Studie veröffentlicht, in der 630 Patienten, die 1985 eine ESWL-Behandlung wegen Nephro- bzw. Ureterolithiasis in der Mayo-Klinik erhielten, im Jahr 2004, d.h. 19 Jahre danach, nach Hochdruck bzw. Diabetes mellitus befragt wurden [75]. Die Ergebnisse wurden mit einer entsprechenden Gruppe von Patienten mit Nephro- bzw. Ureterolithiasis verglichen, die nicht invasiv behandelt worden waren. Es fand sich eine deutliche Häufung von Hochdruckerkrankungen, und zwar 36,4 % nach Stoßwellenanwendung gegenüber 28 % bei konservativer Therapie. Auffällig war fernerhin in 16,8 % ein Diabetes mellitus bei den Harnsteinpatienten mit ESWL-Behandlung gegenüber 6,7 % bei der Patientengruppe ohne Stoßwellenanwendung. Dabei korrelierten die Hochdruckentwicklung mit der beiderseitigen Stoßwellenapplikation und der Diabetes mit der Zahl der Stoßwellen.

Der Diabetes könnte eine Folge der Schädigung der Pankreas-Inselzellen sein. So wurde von anderen Autoren über mikrovaskuläre Schädigungen und kleine Hämatome des Pankreas nach ESWL berichtet [59]. Weitere Studien zu diesen Ergebnissen der Mayo-Klinik, auch mit verschiedenen Lithotriptoren, sind erforderlich.

Koliken und Harnleiterobstruktionen durch Steinfragmente sind in 30-40 % Nebenwirkungen der ESWL [1].

Bezüglich des Langzeitverhaltens der Nieren bei Kindern nach ESWL-Behandlung wegen Harnsteinen sind die Untersuchungen von Vlajkovic et al von Interesse. Deren Ergebnisse zeigen, dass die ESWL-Behandlung keine Langzeiteffekte auf das Wachstum der kindlichen Nieren hat [129].

b. Schädigung benachbarter Organe

Klinisch relevante Schäden an benachbarten Organen (z.B. gastrointestinale Erosionen, Ruptur von Milz bzw. Aortenaneurysmata, kardiale Rhythmusstörungen) sind selten [14, 82, 86, 116]. Veränderungen nach ESWL am Pankreas sind oben beschrieben. Verschiedene experimentelle Studien zeigten eine potentielle Schädigung von Föten [51, 96, 114]. Beeinträchtigungen der männlichen Gonaden sind eher gering [37, 95].

c. Infektionen

Harnwegsinfektionen treten nach ESWL bei zuvor infektfreien Patienten in bis zu 25 % der Fälle auf. Viele davon verlaufen aber asymptomatisch. Schwere Infektionen (z.B. mit Bakterämie oder Sepsis) sind selten [14, 66, 104].

Die Tabelle 6-2 zeigt zusammengefasst die prozentuale Häufigkeit verschiedener Komplikationen nach ESWL-Behandlungen [14].

Hämaturie, asymptomatische	≈ 100 %
Nierenparenchymverletzungen (CT, MRT)	63-85 %
Koliken	30-40 %
Harnwegsinfekte	25 %
Steinstrasse	6 %
Fieber	< 2 %
Perirenale Blutungen ^a	0,6-1 %
Sepsis	0,2 %
Weitere Komplikationen sind Hautreizzungen, Muskelkontusionen (Flanke), sehr selten Pankreatitis (Cave: Kalzifikationen) und Verletzung der Milz.	

^a Cave: Aspirin

Tabelle 6-2: Komplikationen bei der extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie (ESWL).

d. Steinrezidiv / Wachstum von Restfragmenten

Wie bereits oben ausgeführt, zeigen die Steinfreiheitsraten nach ESWL eine große Streubreite. In erster Linie hängen die Ergebnisse von der Steingröße und -zahl, der Anatomie des Hohlsystems und der Stein Zusammensetzung ab [70, 78, 90, 115]. Dazu kommt, dass die Steinfreiheitsraten häufig überschätzt wurden, da zur Beurteilung nur Übersichtsaufnahmen herangezogen wurden. Dabei werden kleine Fragmente aber häufig übersehen [38].

e. Wachstum von Restfragmenten

Restfragmente nach ESWL werden in 30-70 % beschrieben. Je nach Steinart kommt es zu einer Progression im Sinne eines Steinwachstums, besonders ausgeprägt bei Infektsteinen [9, 21, 23, 30, 49, 70, 90, 115, 134, 136]. Die Bezeichnung „klinisch insignifikante Restfragmente“ ist daher irreführend. Patienten mit Restfragmenten bedürfen aufgrund des zu erwartenden Steinwachstums der besonderen Nachsorge. Durch geeignete Metaphylaxemaßnahmen lassen sich die Steinfreiheitsraten verbessern und das Steinwachstum hemmen (siehe dazu auch Kapitel 6 D, Metaphylaxe) [30, 49, 78, 115].

Kontraindikationen

Kontraindikationen für die ESWL sind alle klinisch relevanten Störungen der Blutgefäße einschließlich der Einnahme von Antikoagulantien. Akute Harnwegsinfekte müssen zunächst ausreichend antibiotisch behandelt werden. Schwangerschaft stellt ebenfalls eine Kontraindikation dar (siehe auch Kapitel 5 C, Harnsteine in der Schwangerschaft) [126].

Endoskopische Verfahren zur Harnsteinentfernung (PNL, URS)

Die modernen Harnsteinentfernungsmethoden erlauben in vieler Hinsicht eine alternative Verwendung. Das betrifft sowohl den Einsatz von ESWL als auch den der endoskopischen Verfahren. Zum Teil hat sich eine Kombination der verschiedenen Techniken bewährt (z.B. PNL und ESWL bei großen Nierenbeckenausgusssteinen). Andererseits ergeben sich klare Indikationen in der Anwendung der verschiedenen Methoden. Bedacht werden muss aber bei allen Vorgaben (z.B. Leitlinien), dass für den einzelnen Operateur Methodenfreiheit besteht. Diese beruht gewöhnlich auf einer Vertrautheit mit dem entsprechenden Verfahren [14].

Perkutane Nephrolitholapaxie (PNL)

Indikationen

Zur Behandlung von Nierenbecken- und Nierenkelchsteinen kann optional auch die PNL angewandt werden. Die differentialtherapeutischen Möglichkeiten bzw. speziellen Indikationen des perkutanen Verfahrens bei Nierenbecken- und Nierenkelchsteinen sind im Nachfolgenden dargestellt.

Nierenbeckensteine

Nierenbeckensteine stellen bei einer Größe bis zu 2 cm eine Indikation zur ESWL dar. Für den Fall der erfolglosen Desintegration können Steine bis zu dieser Größe mit der Mini-PNL entfernt werden. Auch die flexible Ureterorenoskopie kommt hierfür in Betracht.

Nierenbeckensteine mit einer Größe von mehr als 2 cm sind die Domäne der konventionellen PNL, eventuell in Kombination mit ESWL.

Nierenbeckenausgussteine

Offene Operationen sind im Einzelfall, z.B. bei Ausgusssteinen mit gleichzeitig bestehender Nierenbeckenabgangsenge, gerechtfertigt.

Nierenkelchsteine

Für die Behandlung symptomatischer Nierenkelchsteine kommt zunächst die ESWL in Frage. Auch Collins et al. beginnen die Behandlung anfangs mit mehreren ESWL-Versuchen [32]. Zu bedenken ist allerdings dabei, dass die Steinfreiheitsrate für Steine der unteren Kelchgruppe mit rund 50 % deutlich geringer ausfällt als für Steine der mittleren und oberen Kelchgruppe. Der Erfolg der ESWL-Behandlung ist neben der Lokalisation des Harnsteins (oberer oder unterer Nierenpol) fernerhin von der Anatomie abhängig. So spielt bei Kelchsteinen im unteren Nierenpol der Winkel zwischen Infundibulum und Nierenbecken eine Rolle [123, 68, 32].

Falls durch ESWL keine Steinfreiheit erzielt werden kann, ist als Behandlungsalternative bei kleineren Steinen die flexible Ureterorenoskopie (doppelt aktiv flektierbar) in Betracht zu ziehen (Abbildung 6-24). Die Steingröße sollte allerdings bei der retrograden flexiblen Endoskopie 1 cm nicht überschreiten. Bei größeren Nierenkelch- bzw. Nierenkelchdivertikelsteinen, insbesondere im unteren Pol, ist deshalb die Mini-PNL als Behandlungsalternative vorzuziehen (Abbildung 6-25) [76, 32].



Abbildung 6-24: Doppelt aktiv flektierbare Endoskope ermöglichen auch den Zugang zu entlegenen Stellen des Nierenbeckenkelchsystems.

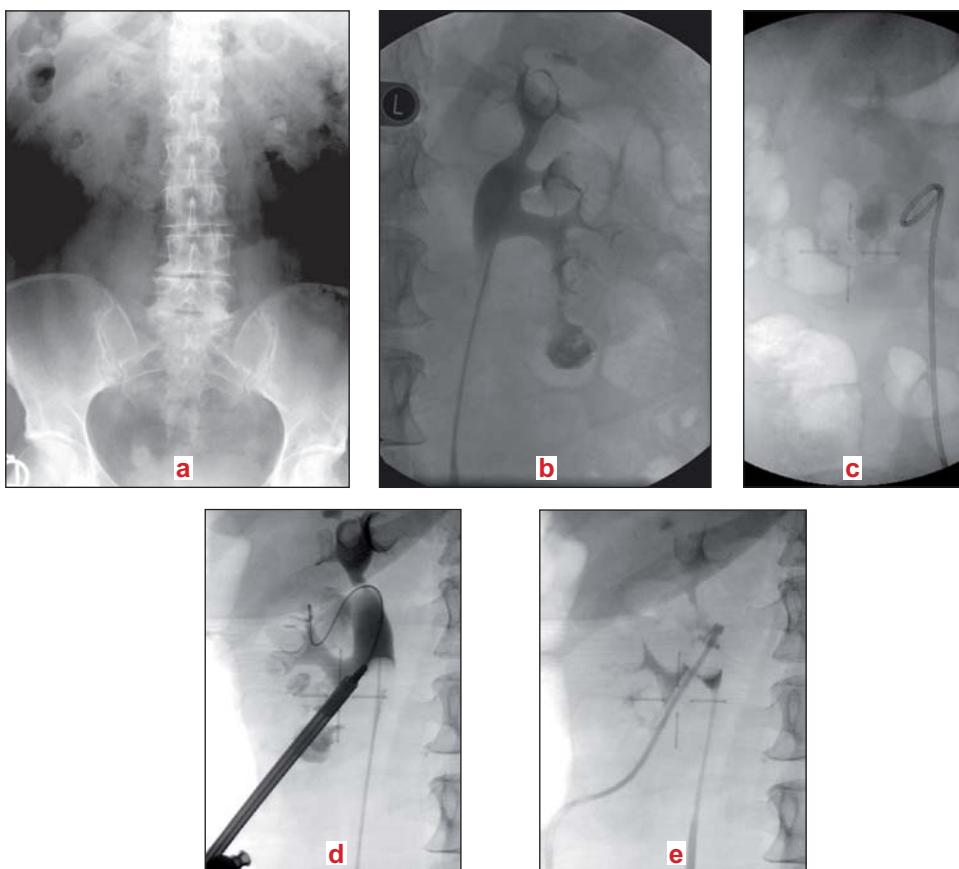


Abbildung 6-25: Nierenkelchdivertikelstein links unten: a) Rö. Nierenübersicht, b) Retrogrades Pyelogramm. Hier ist wegen des spitzen calico-ureteralen Winkels und der großen Kelchhalslänge dem endoskopischen Verfahren gegenüber der ESWL der Vorzug zu geben. c) Harnleiterkatheter (DJ) Einlage, d) perkutaner Zugang, e) nach Steinentfernung und Einlage einer Nephrostomie.

Albala konnte in einer Vergleichsstudie von ESWL/PNL bei Kelchsteinen im unteren Pol zeigen, dass die Steinfreiheitsrate für PNL 95 % (!) und für ESWL 37 % betrug. Die Autoren stellten fest, dass bei einer Steingröße von 1 cm und mehr eine primäre PNL angezeigt ist [1].

Wichtig für die Behandlung von Nierenkelchsteinen ist eine präoperative Diagnostik mit retrograder Pyelographie insbesondere zur Darstellung des Kelchhalses. Nach unserer Ansicht sollten aber bei asymptomatischen Nierenkelchsteinen, vor allem im unteren Nierenbereich, eine ESWL bzw. endoskopische Entfernung mit Rücksicht auf die mäßigen Ergebnisse und die möglichen Komplikationen eher nicht durchgeführt werden (siehe Seite 156, „Asymptomatische Nierenkelchsteine“).

Steine im Nierenkelchdivertikel

Für die Therapie der Nierenkelchdivertikelsteine stehen die Mini-PNL, die flexible Ureterorenoskopie und nur in wenigen Fällen die ESWL zur Verfügung (siehe Abbildung 6-19 und Abbildung 6-26 a-e). Das Ziel der Therapie ist die Entfernung des oder der Konkremeente sowie der Verschluss des Infundibulums und die Koagulation der Divertikelwand bzw. alternativ die deutliche Erweiterung des Infundibulums. Zur Beurteilung der Morphologie und zur Entscheidung über die geeignete Operationsmethode ist ein qualitativ gutes, retrogrades Pyelogramm bzw. Computertomogramm (Dicke des Parenchymsaums über dem Divertikel?) vor dem Eingriff indiziert (siehe Abbildung 6-25, a und b). Die Entscheidung zur Wahl des Operationsverfahrens ist abhängig von der Größe und Lokalisation des Nierenkelchdivertikelsteins. Untere Nierenkelchdivertikelsteine prädisponieren zu einem perkutanen Vorgehen, während obere Nierenkelchdivertikelsteine durch flexible Ureterorenoskopie und in seltenen Fällen durch ESWL behandelt werden können. Die ESWL hat zweifellos den Vorteil der geringeren Komplikationen, allerdings ist die Steinfreiheitsrate mit ca. 50 % gering, auch sind Maßnahmen zur Ausschaltung des Divertikels (bzw. alternativ Erweiterung des Divertikelhalses) nicht möglich (Rezidivgefahr!).

Mit der perkutanen Methode lassen sich 80 % und mehr der Divertikel in oben genannter Weise behandeln [22].

Bei nur sehr dünnem Parenchymsaum über dem Divertikel ist ein laparoskopischer Zugang (retroperitoneal) mit Steinentfernung, Verschluss des Infundibulums und Koagulation des Divertikelkavums indiziert. Komplikationen können dabei neben Blutungen, Infekten, Obstruktionen und Verletzungen der Harnwege Urinome und postoperative Urinfisteln sein. Die ureterorenoskopische Steinentfernung ist angezeigt bei Divertikeln im mittleren und oberen Nierendrittel. Die Steingröße sollte kleiner als 1,5 cm sein. Verglichen mit der PNL und der Laparoskopie (retroperitonealer Zugang) sind die Ergebnisse der URS weniger gut. So berichten Batter und Dretler nur über 58 % Steinfreiheit [8].

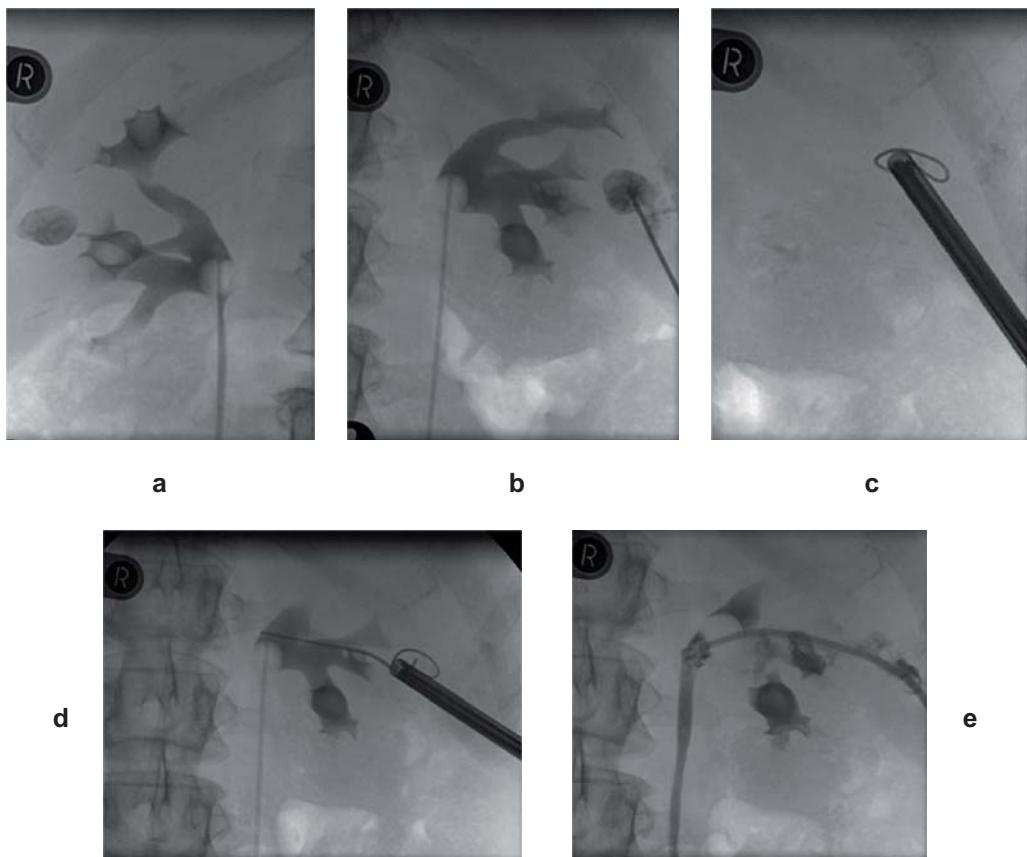


Abbildung 6-26: a) Mittleres Nierenkelchdivertikel rechts mit multiplen Divertikelsteinen. Das retrograde Pyelogramm zeigt die filiforme Divertikelhalsstenose. b) Punktion des Nierenkelchdivertikels unter sonografischer und röntgenologischer Flankierung. c) Nach Extraktion der Divertikelsteine besteht Steinfreiheit. d) Antegrade Schienung des Divertikelhalses mittels Führungsdräht. e) Nach antegrader endoskopischer Schlitzung Schienung des Divertikelhalses durch 14 char. Silikon-Nephrostomie.

Zusammenfassung: PNL, Laparoskopie und URS stehen als Operationsmethoden beim Kelchhalsdivertikel zur Verfügung. Die ESWL ist nur sinnvoll bei Konkrementen in einem kleinen Divertikel im oberen Nierenpolbereich und mit weitem Infundibulum anwendbar.

Bei den Steinen im Kelchdivertikel, bei Kelchhalsstenose bzw. Nierenkelchstein stellt sich immer die Frage der Behandlungsbedürftigkeit. Bei asymptomatischem Status empfiehlt sich abwartendes Verhalten.

Anwendung der PNL im Kindesalter

Kindliche Harnsteine stellen zunächst immer eine Indikation zur ESWL dar. In diesem Zusammenhang ist die erhebliche Fähigkeit des kindlichen Harnleiters zu erwähnen, auch große Fragmente via naturalis zu transportieren. Aber wie oben bereits beschrieben, zeigt die alleinige ESWL-Behandlung bei größeren Nierenbeckensteinen wegen der mehrfachen Wiederholungsbehandlungen und der Reststeine Probleme. Die Überlegung zum alternativen perkutanen Vorgehen liegt daher nahe.

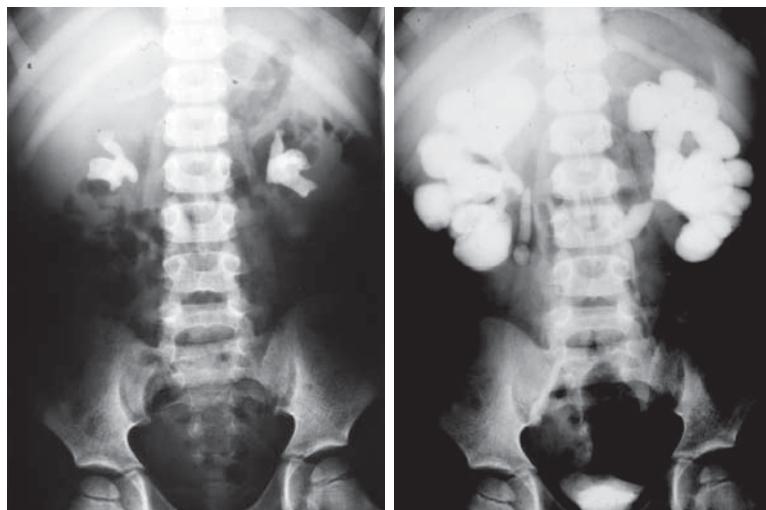


Abbildung 6-27: Nierenbeckenausgusssteine beidseitig (4 Jahre, ♂). AUR: Konkremente beiderseits und Abflussbehinderung.

Die Entscheidung zur perkutanen endoskopischen Steinentfernung ist abhängig von der Größe und Konfiguration des Hohlsystems, der Größe des Harnsteins und der evtl. vorhandenen korrekturbedürftigen Abflussbehinderung (z.B. HL-Abgangsenge).



Abbildung 6-28: Beide Nierenbeckensteine nach operativer Entfernung. Steingröße jeweils ca. 2 x 3 cm. Polarisationsmikroskopische Harnsteinanalyse: Karbonatapatit, Struvit.

Bei Harnwegsobstruktionen sind offen operative Maßnahmen zur Steinentfernung mit gleichzeitiger Beseitigung des Abflusshindernisses zu bedenken (Abbildungen 6-27 und 6-28) (siehe auch unter Schnittoperationen zur Harnsteinentfernung).

Von Bedeutung ist bei der Anwendung perkutaner Methoden im Kindesalter die Größe des Instruments. Hier hat sich für uns ein miniaturisiertes Pyeloskop bewährt, das wir vor einigen Jahren entwickelt und zum Einsatz gebracht haben (Mini-PERC der Firma Wolf¹²⁾ [76].

Das Nephroskop hat einen Durchmesser von 12F, der Arbeitskanal von 6F. Das Instrument kann durch einen Arbeitsschaft von 18F eingeführt werden. Der kontinuierliche Spülstrom erlaubt eine gute Übersicht. Die Schaftlänge beträgt 22,5 cm und der Blickwinkel 12,5 Grad. Mit diesen Abmessungen ist das Instrument durch eine kleine Hautinzision und Einschritt-Dilatation auch bei kleineren Kindern anwendbar.

Insbesondere bei großen Nierensteinen und Konkrementen, die durch ESWL nicht zertrümmerbar sind, bzw. häufigere ESWL-Behandlungen zu erwarten sind, ist eine PNL mit entsprechendem Instrumentar (Mini-) angezeigt.

Nachdem in den letzten Jahren entsprechende Nephroskope zur Verfügung stehen, liegen Resultate zur Effektivität der Methode vor. So berichten Boormans et al. über eine Steinfreiheitsrate von 58 % und nach Entfernung der Reststeine von 81 % bei insgesamt 23 Patienten [20]. Nur bei einem Kind war eine Bluttransfusion notwendig, einmal wurde ein postoperatives septisches Geschehen beobachtet und entsprechend beherrscht.

Samad et al. konnten bei 188 perkutanen Behandlungen, unterteilt in 5 verschiedene Gruppen – nach Anatomie, Steinbefall u.a. eine Steinfreiheitsrate von 47-100 % erreichen. Zusätzliche ESWL-Behandlung verbesserte die kumulative Clearance auf 90-100 % [109].

Salah et al. behandelten 13 Kinder sogar bei doppelseitigen Nierenbeckensteinen mit PNL und konnten bei allen Steinfreiheit erzielen. Dabei war nur einmal ein Zweiteingriff zur Entfernung von Reststeinen notwendig. Auch diese Autoren sahen keine ernsthaften Komplikationen wie Blutungen oder Sepsis [108].

Zusammengefasst ist die PNL aufgrund des an die besonderen Verhältnisse adaptierten Instrumentars und der bisherigen Erfahrungen in geübter Hand bei Kindern eine alternative Methode zur Entfernung größerer Nierensteine.

Methodik und Instrumentarium zur perkutanen Nephrolitholapaxie

Bei der perkutanen Nephrolitholapaxie (PNL) erfolgt nach Punktions des Nierenbeckenkelsystems eine Harnsteinbehandlung unter Sicht. Für die Zielfindung spielt die sonographische und röntgenographische Darstellung eine Rolle. So können das Nierenhohlraumsystem und das Konkrement, insbesondere auch der konkrementtragende Kelch dargestellt werden. Unter Flankierung mit Sonographie wird das Nierenhohlraumsystem punktiert, über diese Punktionsnadel wird ein Führungsdräht in das Hohlraumsystem ein-

geführt und mit dessen Hilfe eine Bougierung (Erweiterung) des notwendigen Zugangskanals für das Instrument geschaffen. Die Sicherung des Zugangs zum Hohlsystem der Niere erfolgt über die Einlage eines speziellen Tubus (sog. Amplatzschaft) oder die Verwendung eines Nephroskopschafts.

Die schematische Darstellung 6-29 zeigt sowohl die Punktions-, die Einführung des Drahtes als auch das über den Tunnel eingeführte Pyeloskop. Abbildung 6-30 a bis d gibt die Situation im Röntgenbild mit dem eingelegten Führungsdräht und der Aufbougierung des Hohlraumsystems wieder. Die Harnsteinbehandlung erfolgt dann mittels Nephroskop unter Sicht. Zur Desintegration und Extraktion der Harnsteine stehen verschiedene Sonden zur Verfügung.

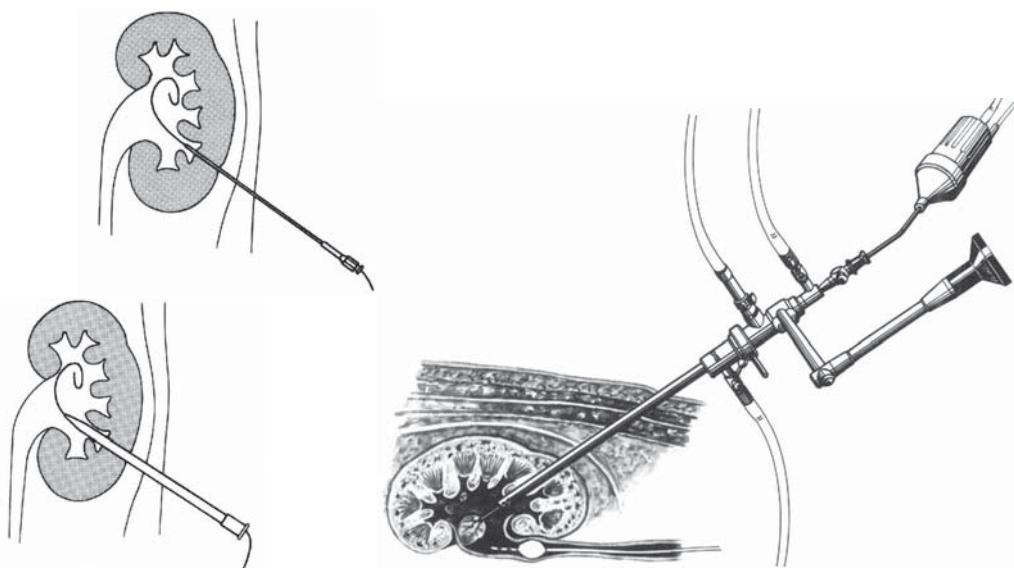


Abbildung 6-29: Perkutane Nephrolitholapaxie: Punktion des Nierenhohlraumsystems, Bougierung des Arbeitskanals, eingeführtes Pyeloskop zur Steinentfernung.

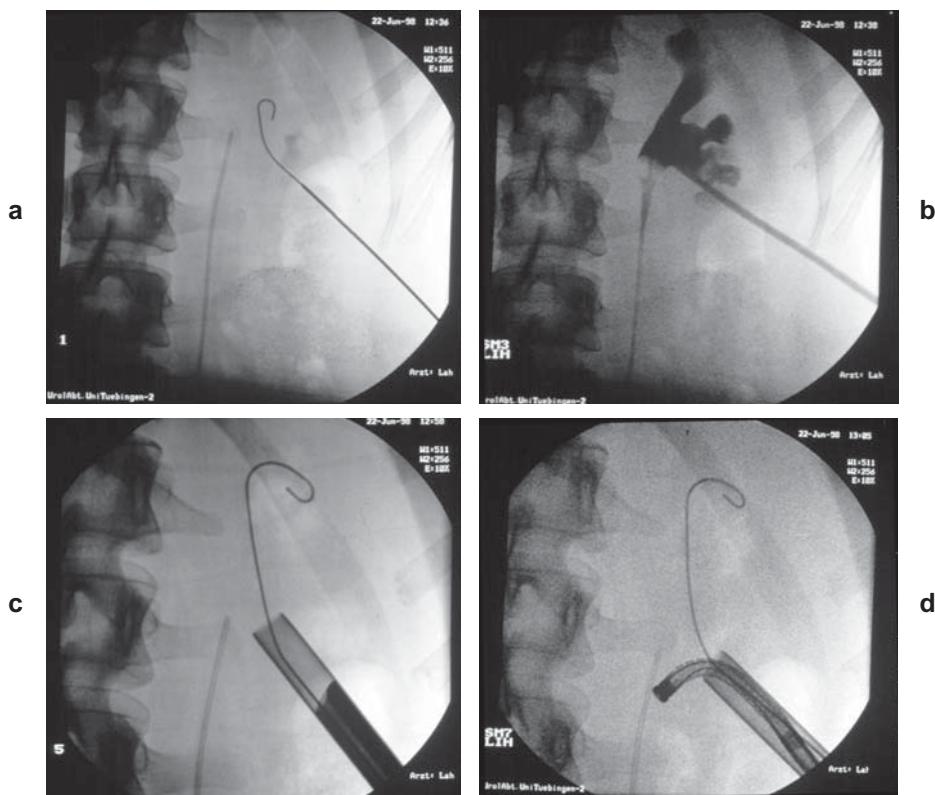


Abbildung 6-30: Perkutaner Zugang zum Nierenhohlraumsystem: a) röntgenologische Darstellung des nach Punktion des Nierenhohlraumsystems eingelegten Führungsdrähtes, b) Bougierung des Punktionskanals, c) Arbeitskanal (Amplatzschacht) mit Führungsdrähte und d) eingeführtes flexibles Pyeloskop.

Instrumentarium zur Bougierung

Zur Bougierung des Punktionskanals stehen verschiedene Systeme zur Verfügung: Teleskop-Bougies, Kunststoffbougies und pneumatische Systeme zur Dilatation.

Bei den Teleskop-Bougies handelt es sich um Metallbougies, die über einen speziellen Metalldraht sukzessiv in steigendem Durchmesser in den Punktionskanal vorgeschoben werden. Die einzelnen Bougies sind dabei so aufeinander abgestimmt, dass die jeweils folgende Bougie mit ihrem Innendurchmesser genau auf den Außendurchmesser der vorangehenden Bougie passt. Das erlaubt eine sukzessive Verwendung der Bougies ohne vorherige Entfernung der vorangegangenen kleineren Bougie. Vorteil dieser Methode ist die geringe Neigung zur Blutung aus dem Punktionskanal, da zu jeder Zeit eine Kompression des Punktionskanals durch die Bougies erfolgt.

Kunststoffbougies werden ebenfalls in steigendem Durchmesser über einen Führungsdrähte eingesetzt. Allerdings muss hier die Kunststoffbougie jeweils entfernt werden, um die nächst größere Bougie einzusetzen. Intermittierend kann es deshalb zur Blutung

aus dem Punktionskanal kommen, die allerdings nach Einlage des Amplatzschaftes in der Regel sistiert. Vorteil dieser Methode ist die gute Röntgendifurchlässigkeit der Kunststoffbougie, die jederzeit die röntgenologische Sicht auch schwach schattengebender Konkremente erlaubt.

In neuerer Zeit stehen auch pneumatische Systeme zur Dilatation des Punktionskanals zur Verfügung. Dazu werden auf den Amplatzschaft abgestimmte Spezialkatheter verwendet, die an ihrem distalen Ende einen ca. 15 cm langen, aufblasbaren Ballon aufweisen. Der Außendurchmesser dieses Ballons entspricht dem Innendurchmesser des jeweils verwendeten Amplatzschaftes. Auch bei dieser Dilatationsmethode ist die Gefahr einer Blutung aus dem Punktionskanal gering, da zu jeder Zeit eine Kompression des Punktionskanals erfolgt. Da es sich bei diesen Spezialbougies um Einwegmaterial handelt, hat sich diese Methode aus Kostengründen bisher nicht allgemein durchsetzen können.

Alle dargestellten Methoden zur Bougierung des Punktionskanals erfordern eine röntgenologische Flankierung mittels Durchleuchtung (vergleiche Abbildung 6-30, a bis d).

Rigide Instrumente zur Nephroskopie

Instrumente zur konventionellen perkutanen Nephrolitholapaxie weisen einen Instrumentenquerschnitt von 22-26 Char. auf (Abbildung 6-31). Die Verwendung der Instrumente erfolgt entweder über einen sog. Amplatzschaft oder über einen Nephroskopschaft. Beim Amplatzschaft handelt es sich um eine Metall- oder Kunststoffhülse, die zur Schienung des Punktionskanals zum Abschluss des Bougierungsvorgangs eingebracht wird. Dabei kann das Nephroskop im Amplatzschaft frei bewegt werden. Die über das Nephroskop einlaufende Spülflüssigkeit kann über den Spalt zwischen Amplatzschaftinnenwand und Nephroskop nach außen ablaufen.



Abbildung 6-31: Vergleich von miniaturisiertem (1) und konventionellem (2) Nephroskop.

Der Nephroskopschaft hat eine dekonnectierbare, jedoch während des Eingriffs nur drehbare Verbindung zum Nephroskop. Die Nephroskopschäfte sind als Rückspülschläfte ausgelegt und erlauben über einen entsprechenden Anschluss eine aktive Absaugung der Spülflüssigkeit.

Da zur PNL praktisch ausschließlich rigide Sonden zur Desintegration und Extraktion von Steinen eingesetzt werden, weisen die rigidten Nephroskope einen geraden Arbeitskanal auf. Um den Einblick des Operateurs in die Optik zu erleichtern, ist das Okular mit einem rechtwinkligen Ansatz unter Verwendung von Stablinsen am Nephroskop angebracht.

Neue miniaturisierte Instrumente zur PNL

Eine Erweiterung der Indikation zur PNL hat die Entwicklung miniaturisierter Instrumente für die PNL gebracht (siehe Abbildung 6-31) [76]. Es handelt sich hier um rigide Nephroskope mit einem Instrumentenschaftdurchmesser von 12 Char., die insbesondere eine perkutane Versorgung von großen unteren Nierenkelchsteinen erlauben. Ziel der Arbeit mit diesen Instrumenten ist es, die hohe Steinfreiheitsrate perkutaner Operationstechniken mit einer der ESWL vergleichbaren Morbidität zu erzielen.

Das von uns entwickelte Instrument weist einen Schaftdurchmesser von 12 F auf und kann wahlweise mit einem 18-Char.-Amplatzschaft oder –Nephroskopschaft verwendet werden [76]. Speziell angepasste Dilatatoren erlauben eine Bougierung des Punktionskanals in einem Arbeitsgang (sog. „single-step-dilatation“). Die übrigen technischen Arbeitsmöglichkeiten entsprechen denen der PNL mit konventionellen Instrumenten. Wegen des limitierten Arbeitskanalquerschnittes von 6 Char. sollten zugunsten besserer Sichtverhältnisse kleinkalibrige Sonden zur Desintegration und Extraktion von Steinen eingesetzt werden. Für die endoskopische Lithotripsie bedeutet das vorzugsweise die Verwendung des Holmium-Lasers und für die Extraktion von Steinfragmenten die Verwendung von Tipless-Baskets.

Indikationen zur Verwendung des miniaturisierten Nephroskops sind die Therapie von kindlichen Harnsteinen, falls ein perkutanes Vorgehen indiziert ist (Primärbehandlung großer Nierenbecken- und kelchsteine).

Flexible Instrumente zur Nephroskopie

Mit rigidten Instrumenten kann in Abhängigkeit vom Zugang zum Nierenbeckenkelchsystem nur ein Teil des Hohlraumsystems inspiziert werden. Oft ist es nur möglich, den punktierten Nierenkelch, das Nierenbecken und die obere Nierenkelchgruppe einzusehen. Insbesondere dem punktierten Kelch benachbarte Nierenkelche entziehen sich der Einsicht durch rigide Nephroskope. Zur Lösung dieses Problems wurden flexible Nephroskope entwickelt, die eine Inspektion auch abgelegener Nierenkelche erlauben (siehe Abbildung 6-24). Der Durchmesser dieser flexiblen Nephroskope ist ähnlich den flexiblen Zystoskopen 14-16 Char. Der Flexionswinkel beträgt 160-180 Grad. Ist eine hohe primäre Steinfreiheitsrate gewünscht, wird heutzutage häufig die rigide mit der flexi-

blen Nephroskopie im Rahmen der PNL kombiniert. Um den Flexionswinkel der Nephroskopie auszunutzen, muss auf die Verwendung flexibler Sonden geachtet werden. Das bedeutet, dass zur endoskopischen Lithotripsie am günstigsten der Holmium-Laser eingesetzt werden sollte. Die Extraktion der Fragmente kann dann mit den von der flexiblen retrograden Endoskopie bekannten Nitinol-Tipless-Baskets durchgeführt werden (Abbildung 6-32).

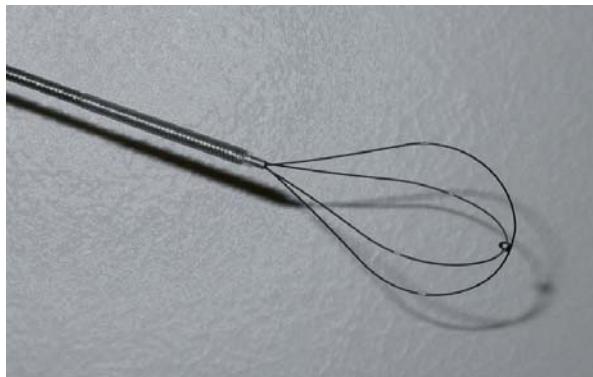


Abbildung 6-32: So genannte Tipless-Baskets erlauben das Einfangen von Kelchkonkrementen, die an der Nierenkelchwand anliegen. Im Gegensatz zu konventionellen Dormia-Körbchen weisen sie keinen Überstand auf, der zur Alteration der Nierenkelchwand mit konsekutiver Blutung führen kann.

Methoden zur Desintegration von Harnsteinen bei der PNL

Sämtliche auch bei der retrograden Ureterorenoskopie eingesetzte Methoden der Lithotripsie können auch bei der PNL zum Einsatz kommen.

Die Ultraschall-Lithotripsie erlaubt neben der Desintegration auch das Absaugen von kleinen Desintegraten. Das Verfahren eignet sich deshalb vor allem zur Therapie von Infektsteinen des oberen Harntraktes, bei denen auf eine vollständige Entfernung der Steine besonderer Wert gelegt werden muss. Die Ultraschall-Lithotripsie ist nur bei der rigidten Nephroskopie einsetzbar.

Bei der ballistischen Lithotripsie müssen die Desintegrate mit Hilfe von Fasszange und Körbchen entfernt werden. Die ballistische Lithotripsie ist zwar prinzipiell einsetzbar bei rigidten und flexiblen Nephroskopen – aber die Verwendung der sog. flexiblen Sonden zur ballistischen Lithotripsie hat sich wegen der deutlich eingeschränkten Flektierbarkeit der Instrumente nicht durchgesetzt.

Die Laserlithotripsie ist besonders bei der Verwendung von flexiblen Nephroskopen von Vorteil. Im Gegensatz zur flexiblen retrograden Ureterorenoskopie können hier wegen des limitierten Flexionswinkels auch Fasern größerer Durchmessers bis 600 µm eingesetzt werden.

Auch die elektrohydraulische Lithotripsie (EHL) ist bei der PNL einsetzbar. Aufgrund der hohen Energie, die bei diesem Verfahren im Nierenbeckenkelchsystem freigesetzt wird,

und der damit verbundenen Verletzungsgefahr kann die elektrohydraulische Lithotripsie für die PNL nur mit Einschränkungen empfohlen werden. Allerdings erlauben die flexiblen Sonden der EHL auch den Einsatz bei der flexiblen Nephroskopie.

Behandlungskonzepte bei Nierenbecken- bzw. Nierenkelchsteinen (ESWL und PNL)

Die Tabelle 6-3 zeigt zusammengefasst unsere Behandlungskonzepte bei Nierenbecken- bzw. Nierenkelchsteinen.

Lokalisation des Harnsteins		Therapie der 1. Wahl	Behandlungs-alternative	Kommentar
Nierenbeckenstein	< 1 cm	ESWL	• flexible URS	
	1 bis 2 cm	ESWL	• flexible URS • Mini-PNL	
	> 2 cm	PNL	• ESWL	
	Nierenbecken-ausgussstein	PNL	• (offene Operation) • (ESWL)	• Operation nur im Einzelfall (z.B. bei gleichzeitiger Nierenbeckenabgangsenge) • multiple Punktionsnähe bei der PNL in Betracht ziehen
Nierenkelchstein	obere Kelchgruppe	ESWL	• rigide URS • flexible URS	
	mittlere Kelchgruppe	ESWL	• flexible URS	
	untere Kelchgruppe	ESWL	• flexible URS • Mini-PNL	• bis 1 cm Größe flex. URS • ab 1 cm Größe Mini-PNL • ggf. sog. Sandwich-Therapie (PNL + ESWL)
Nierenkelchdivertikelstein	obere Kelchgruppe	ESWL	• flexible URS	
	mittlere Kelchgruppe	ESWL	• flexible URS • Mini-PNL	
	untere Kelchgruppe	ESWL	• Mini-PNL • flexible URS	

Tabelle 6-3: Behandlungskonzepte bei Harnsteinen im Nierenbeckenkelchsystem.

Ureterorenoskopie (URS)

Behandlungskonzept des Harnleitersteins

Die Entfernung von Harnleitersteinen lässt bei Ausbleiben des Spontanabgangs zwei Optionen zu, erstens die Anwendung der Stoßwelle und zweitens die Ureterorenoskopie. Für uns hat sich das hier dargestellte strategische Konzept bewährt (Abbildung 6-33).

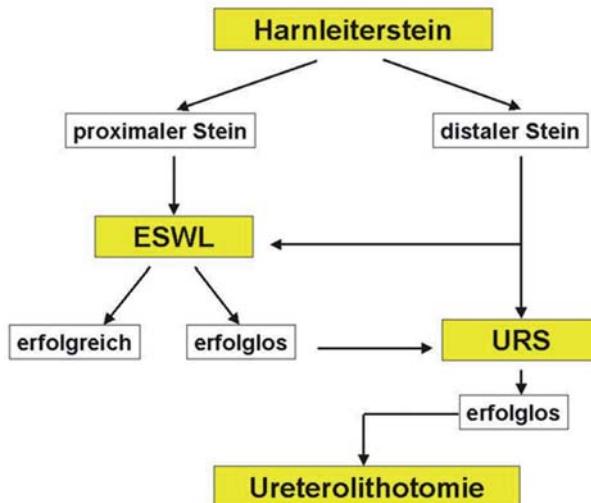


Abbildung 6-33: Harnleitersteinsanierung.

Für die Entscheidung zur aktiven Behandlung ist die Lokalisation des Harnsteins von übergeordneter Bedeutung. Über die Größe als Einflussfaktor bei der Entscheidung zur endoskopischen oder zur Stoßwellentherapie differieren die Vorgaben der verschiedenen nationalen und internationalen Fachgesellschaften.

Proximale und mittlere Harnleitersteine sind eine Indikation zur primären ESWL. Die endoskopische Therapie steht hier nur an zweiter Stelle, da endoskopische Eingriffe in diesen Harnleiterabschnitten mit einer nennenswert höheren Komplikationsrate einhergehen als im distalen Harnleiterdrittel.

Bei unzureichendem Ergebnis empfiehlt sich das Hochschieben des proximalen Harnleitersteins ins Nierenbecken und eine erneute ESWL-Behandlung („push and smash“). Für distale Harnleitersteine können die Ureterorenoskopie und die ESWL als gleichwertige Verfahren angewendet werden.

Unser Konzept zur Indikation der verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten bei Harnleitersteinen zeigt die Tabelle 6-4.

Lokalisation des Harnsteins		Therapie der 1. Wahl	Behandlungsalternative	Kommentar
Harnleiterstein	proximaler Harnleiter	ESWL	<ul style="list-style-type: none"> rigide URS flexible URS 	
	mittlerer Harnleiter	ESWL	<ul style="list-style-type: none"> rigide URS flexible URS 	• primäre URS bei Stein in Knochen-deckung
	distaler Harnleiter	rigide URS	• ESWL	

Tabelle 6-4: Behandlungsmöglichkeit bei Harnleitersteinen verschiedener Lokalisationen.

Methodik und Instrumentarium

Im Folgenden ist das Instrumentarium und die praktische Anwendung der sich in den letzten beiden Jahrzehnten zu immer größerer Effizienz entwickelten Ureterorenoskopie dargestellt.

Die Abbildung 6-7 zeigt das von uns zusammen mit der Firma Wolff zu Beginn der 80er-Jahre entwickelte Ureterorenoskop, das den Typ eines modernen endoskopischen Instruments darstellt. Hier kamen die Errungenschaften der Miniaturisierung und der modernsten Lichtleitertechnik zur Anwendung [13, 16]. Die genannte Abbildung zeigt einen Harnleiterstein im Blickfeld des URS und Abbildung 6-34 ein mit der Dormia-Schlinge extrahiertes Konkrement aus dem unteren Harnleiterdrittel.

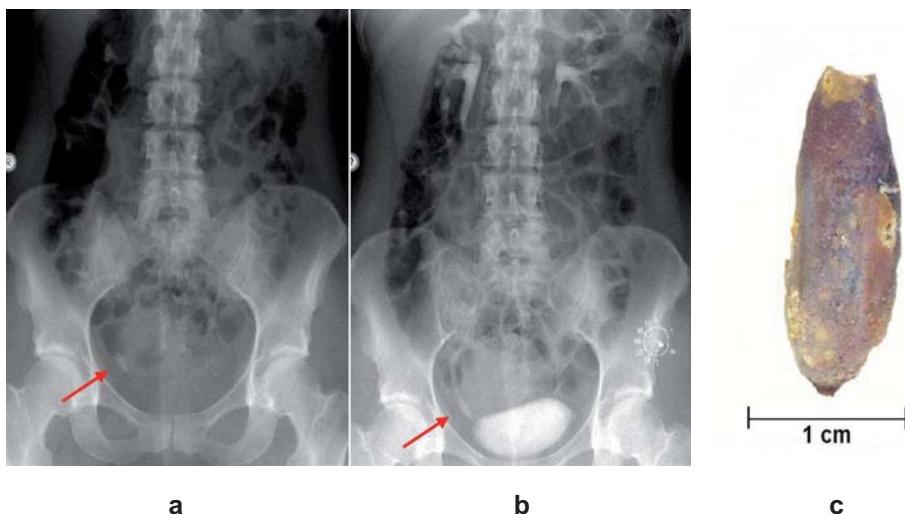


Abbildung 6-34: a) Röntgenleeraufnahme mit distalem Harnleiterstein; b) AUR (10 Min-Aufnahme), mäßiggradige Aufstauung des Kontrastmittels; c) Harnleiterstein (Extraktion durch URS).

Bei diesen Instrumenten war es gelungen, mehrere Arbeitskanäle (wie in Abbildung 6-7 links oben zu erkennen) in dem kleinen Instrument zu plazieren und damit dem Operateur die Möglichkeit zu geben, unter Sicht das Konkrement darzustellen und die entsprechenden Gerätschaften wie Schlingen oder Ultraschallsonden einzuführen (Abbildung 3-35).

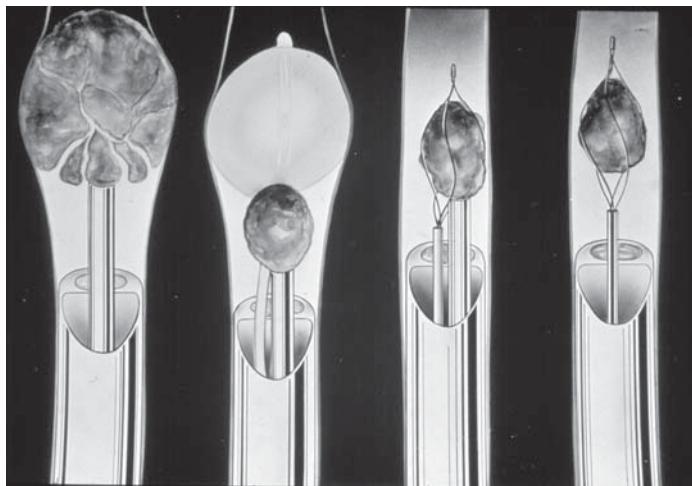


Abbildung 6-35: Ureteroskop und verschiedene Instrumente zur Steinzertrümmerung bzw. Extraktion: Ultraschallsonde, Ballonkatheter, Dormia-Schlingen.

Ureterorenoskope der ersten Generation wiesen einen Instrumentenschaftdurchmesser von 11,5 bis 13 Char. auf. Dieser große Querschnitt erforderte es, dass vor der Einführung des Ureterostiums eine Erweiterung des Zugangs erfolgen musste. Hierzu stand entweder die Bougierung des Ostiums oder seine Inzision mit einer entsprechend miniaturisierten Spezialschere zur Verfügung. Ein weiteres Problem der Ureterorenoskope war der unveränderte Schaftdurchmesser über die gesamte Instrumentenlänge. Das bedeutete, dass die große Instrumentenspitze die Einführung des Ostiums weiter erschwerte.

Die Fortentwicklung der Ureterorenoskopie bestand in der weiteren Miniaturisierung der Instrumentenschäfte, so dass Anfang der 90er-Jahre überwiegend mit Instrumenten der Schaftstärke 8-9 Char. endoskopiert wurde. Außerdem nahm der Querschnitt des Instrumentenschafts von der Spitze bis zum Handstück stufenweise zu, so dass die Einführung des Ureterostiums vereinfacht wurde. Mitte der 90er-Jahre erfolgten dann eine weitere Miniaturisierung sowie die Verwendung semirigider Instrumentenschäfte unter der Vorstellung, dass damit die Invasivität der Endoskopie noch weiter gesenkt werden konnte. Unter Verwendung dieser Instrumente war es nicht mehr erforderlich, das Ureterostium vor der Passage zu bougieren oder zu inzidieren. Allerdings sank bei Verwendung dieser semirigiden Instrumente die primäre Steinfreiheitsrate von initial 85 % auf 50 %. In dieser Zeit etablierte sich das Konzept des „smash-and-go“, eine Be-

handlungsmodalität, die sich praktisch nur auf die Desintegration der Harnleitersteine beschränkte und den Spontanabgang der Fragmente abwartete.

Heutzutage wird üblicherweise die rigide Ureterorenoskopie unter Verwendung von 6,5 Char. starken Instrumenten, deren Schaft einen konischen Querschnitt hat, durchgeführt. Dadurch ist in der Regel die primäre Entrierung des Ureterostiums ohne weitere Hilfsmittel mit dem kleinkalibrigen Instrumentenkopf möglich. Beim weiteren Vorschieben des Instruments erfolgt dann eine Bougierung des Ureterostiums durch den konischen Instrumentenschaft. Die Steinfreiheitsraten dieser kleinkalibrigen, rigen, modernen Instrumente liegen bei ca. 80 %.

Zur Entfernung der Konkremeante im Ganzen oder zur Entfernung von Steinrümichern nach Desintegration durch Ultraschall, Schockwelle oder Laser stehen entsprechende Schlingen („Körbchen“) zur Verfügung. Spezielle Schlingen („Parachute-Körbchen“) (Abbildung 6-36) bzw. der so genannte „Stone-Cone“ nach Dretler (Abbildung 6-37) [44, 45, 77], können zur Vermeidung des Übertretens von Konkrementen ins Nierenbecken bei der Harnleiterspiegelung verwendet werden.

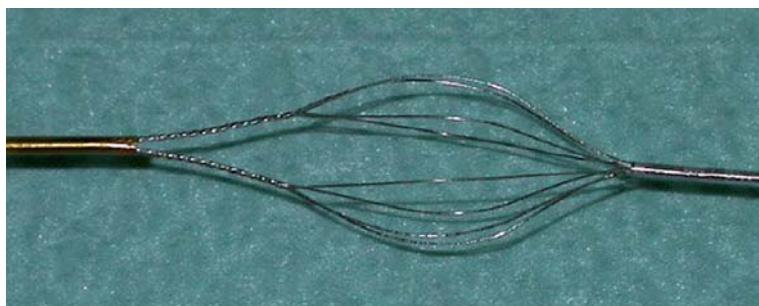


Abbildung 6-36: Das Parachute-Körbchen wird oberhalb eines großen proximalen Harnleitersteins positioniert und verhindert die Migration von Steinfragmenten in das Nierenbeckenkelchsystem.



Abbildung 6-37: Der sog. „Stone-Cone“ wird über einen Harnleiterkatheter im gestreckten Zustand in den Harnleiter am proximalen Harnleiterstein vorbei eingeführt. Er verhindert im geöffneten Zustand die Migration von Steinfragmenten in das Nierenbeckenkelchsystem [44].

Besondere Problematik bei der Entfernung können kleine Harnsteine mit glatter Oberfläche bereiten, da sie beim Entfernungsversuch leicht in Richtung Nierenbecken abgeschwemmt werden. Hier haben sich Spezialschlingen, wie z.B. der „Stone-Cone“ nach Dretler, oder die Anwendung flexibler Instrumente, die auch das Erfassen von Konkrementen im Nierenbecken und -kelch ermöglichen, bewährt. In besonderen Situationen, z.B. nach rezidivierenden Harnwegsinfekten, mehrfachen frustrierten URS-Versuchen und wiederholten Steineinklemmungen, Harnleiterengen mit Schwierigkeiten bei der Manipulation im Ureter und der damit fehlenden Möglichkeit des Einsatzes eines flexiblen Instruments via Harnleiter, kann ein kombiniertes Vorgehen: URS bzw. Ureterstent und perkutaner Zugang notwendig sein [16].

Eine zunehmende Miniaturisierung erfolgte auch bei den flexiblen Endoskopen für den oberen Harntrakt (Abbildung 6-38). Im Gegensatz zu den rigiden Instrumenten müssen aus technischer Sicht wesentlich höhere Anforderungen an den Bildleiter gestellt werden. Während man bei flexiblen Instrumenten der ersten Generation mit einem Instrumentenquerschnitt von über 10 Char. noch eine grobe Rasterung durch die geringe Auflösung des flexiblen Bildleiters sah, erfolgt heute die Verwendung von Bildleitern mit bis zu 50.000 Pixeln. Dadurch wird auch bei der flexiblen Endoskopie eine Bildqualität erzielt, die eine hervorragende Sicht im oberen Harntrakt erlaubt. In der ersten Entwicklungsstufe der flexiblen Instrumente war der Flexionswinkel mit bis zu 180 Grad limitiert. Dies führte dazu, dass gerade die untere Nierenkelchgruppe bei spitzem calico-ureteralen Winkel (infundibulopelvinem) mit diesen Endoskopen nicht passiert werden konnte. Die Fortentwicklung in diesem Bereich führte zu Instrumenten mit einem Schaftquerschnitt von unter 7 Char. Außerdem stehen seit einigen Jahren Instrumente mit einem maximalen Flexionswinkel von bis zu 270 Grad zur Verfügung, so dass heutzutage auf retrograd-flexiblem Weg praktisch jeder Anteil des oberen Harntrakts erreicht werden kann (Abbildung 6-38). Einzelne Hersteller haben das Problem der begrenzten Flexion dadurch gelöst, dass sie eine zweite aktive Flexionsmöglichkeit in ihre Instrumente einbauten („dual-banding“). Vor allem für verzweigte Hohlsysteme kann sich diese neue Entwicklung der flexiblen Endoskopie als Vorteil erweisen, wobei gegenwärtig noch keine entsprechenden Daten zur Bewertung dieses Verfahrens zur Verfügung stehen. Neueste Entwicklungen auf dem Gebiet der flexiblen Endoskopie führen unter Verzicht auf einen Bildleiter zur Integrierung eines digitalen Videochips in den Instrumentenkopf („chip-on-the-tip“). Die Bildinformation wird dabei an der Instrumentenspitze aufgenommen und verlustfrei zur Videoeinheit transportiert.

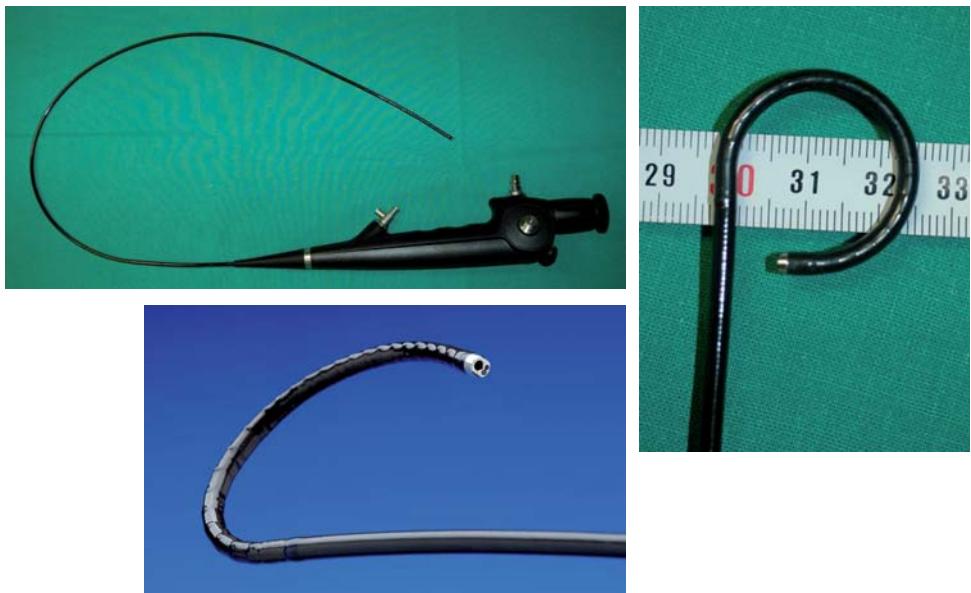


Abbildung 6-38: Flexible Endoskope der neuesten Generation erlauben eine aktive Flexion um 270 Grad. (Instrument Wolf Knittlingen)

Weitere wichtige technische Verbesserungen, die zur Etablierung der flexiblen Endoskopie geführt haben, sind die Entwicklung von sog. Entrierschäften, die einen leichteren Zugang zum Harnleiter erlauben. Hierbei handelt es sich um hydrophil beschichtete Kunststoffhülsen (Bard-Angiomed¹³, Boston-Scientific¹⁴, Cook¹⁵, Urotech¹⁶), die in Seldinger-Technik über einen Führungsdrähten in den Harnleiter eingelegt werden (Abbildung 6-39). Dadurch erfolgt eine maximale Schonung des Ureterostiums sowie die Sicherung des Zugangs zum oberen Harntrakt für das flexible Endoskop. Auf diese Weise sind heutzutage auch multiple Steinentfernungen aus dem Nierenbeckenkelchsystem möglich (Abbildung 6-40).

13 Bard-Angiomed: 76227 Karlsruhe

14 Boston-Scientific: Natick, MA 01760-1537, USA

15 Cook: 41066 Mönchengladbach

16 Urotech: 83101 Rohrdorf-Achenmühle

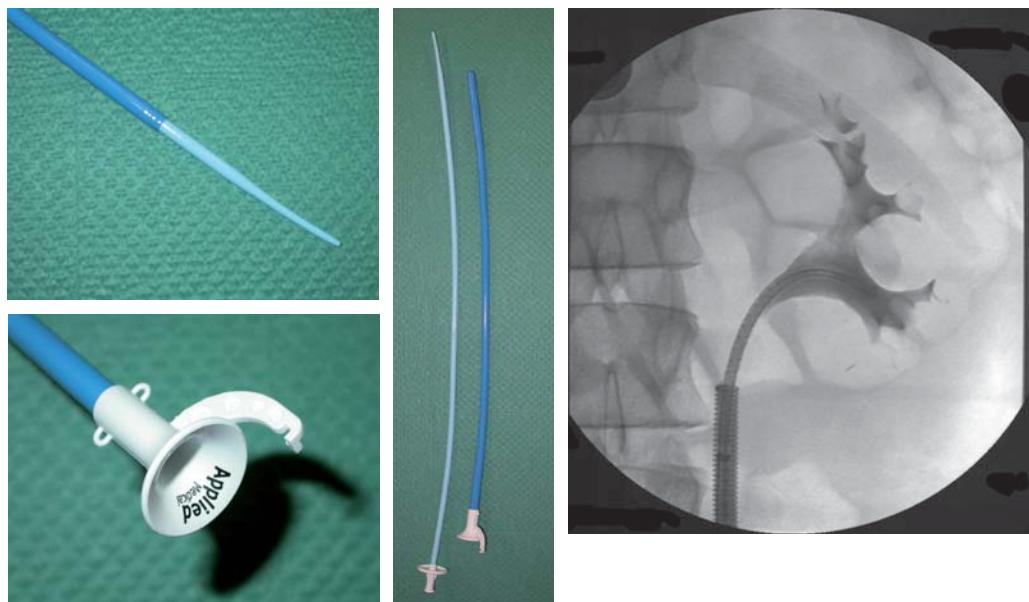


Abbildung 6-39: Ureter-Entrier-Schäfte (Ureteral Access Sheath) erlauben die Entrierung des Harnleiters mit dem flexiblen Endoskop (10-16 F, hydrophil, verstärkte Wandung).

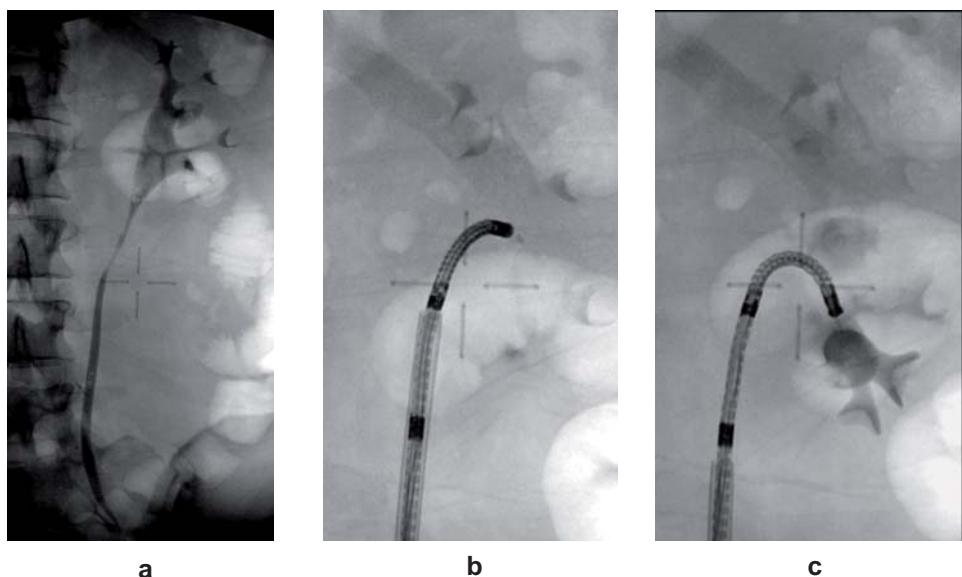


Abbildung 6-40: Flexible Endoskopie des oberen Harntraktes. a) und b) Nach retrograder Pyelographie erfolgt zunächst die Einlage eines Ureteral Access Sheath. Unter Sicht können Kelchkonkremente mittels Tipless-Basket eingefangen und extrahiert werden. c) Auch die Inspektion des unteren Nierenkelches ist durch flexible Endoskopie gut möglich.

Da nicht alle Harnsteine in *toto* ohne vorherige Desintegration extrahiert werden können, ist auch bei der flexiblen Endoskopie eine endoskopische Lithotripsie erforderlich. In diesem Zusammenhang hat sich die Laserlithotripsie als unverzichtbarer Bestandteil der flexiblen Endoskopie etabliert. Von den verschiedenen Lasersystemen hat der Holmium-Laser (Wavelight¹⁷, Lisa laser products¹⁸, Lumenis¹⁹) besondere Bedeutung für die Desintegration von Harnsteinen, da er für alle verschiedenen Harnsteinarten gleichermaßen gut geeignet ist. Die Lasersonden haben einen Querschnitt von 200-600 µm und passen sich gut dem Flexionswinkel der modernen Endoskope an. Außerdem kann mit dem Holmium-Laser auch eine Inzision von Kelchhalsstenosen vorgenommen werden, so dass die Kombination von flexiblem Endoskop und Holmium-Laser auch sehr gut für die Therapie morphologischer Obstruktionen des oberen Harntraktes geeignet ist.

Während die Extraktion von Fragmenten aus dem Harnleiter bei der rigiden Ureteroskopie mittels Dormiakörbchen vergleichsweise einfach durchzuführen ist, erfordert die flexible Endoskopie auch für diese Frage eine besondere technische Lösung. Speziell aus Nitinol gefertigte Körbchen erlauben eine maximale Flexion des Instruments und ein Einfangen von Konkrementen aus praktisch allen Anteilen des Hohlsystems (Cook, Bard-Angiomed, Boston-Scientific) (Abbildung 6-41). Besonderheit dieser Körbchen ist außerdem, dass sie am distalen Ende keinen Überstand aus Draht haben und so ein direktes Anliegen des Körbchens an der Nierenbecken- oder kelchwand erlauben, was Voraussetzung für die erfolgreiche Extraktion von Konkrementen ist.

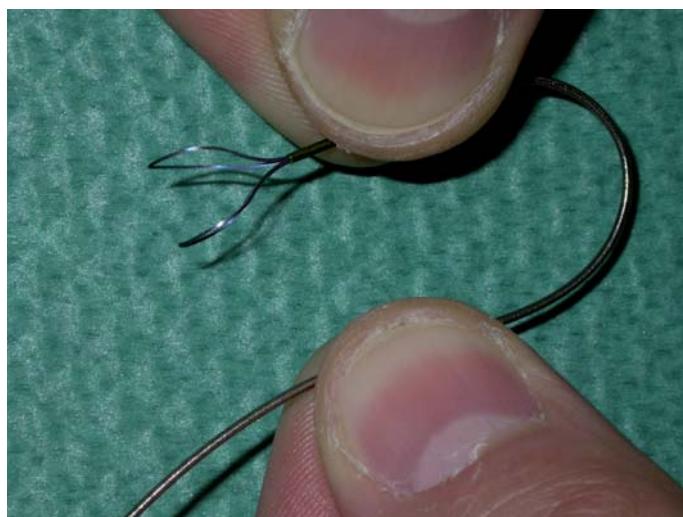


Abbildung 6-41: Spezielle, aus Nitinol gefertigte, stark flektierbare Instrumente sind zur Extraktion bei der flexiblen Endoskopie nötig, damit der Arbeitsbereich nicht eingeschränkt ist.

17 WaveLight: 91058 Erlangen

18 LISA laser products: 37191 Katlenburg-Lindau

19 Lumenis: 63303 Dreieich

Ureterorenoskopie zur Entfernung von Harnleitersteinen im Kindesalter

Während bei Erwachsenen die Behandlung des distalen Harnsteinleidens durch ESWL oder URS erfolgen kann, ist im Kindesalter die endoskopische Steinentfernung im distalen Harnleiterbereich die zu wählende Methode. Dafür spricht einmal die größere Chance, den Stein sofort zu entfernen und die Behandlung abzukürzen, und zum anderen die nicht immer einfache ESWL-Fokussierung beim Kind.

Dieses Vorgehen wird unterstützt durch die zur Verfügung stehenden miniaturisierten Instrumente, insbesondere durch die flexiblen Ureterorenoskope (Abbildung 6-42).

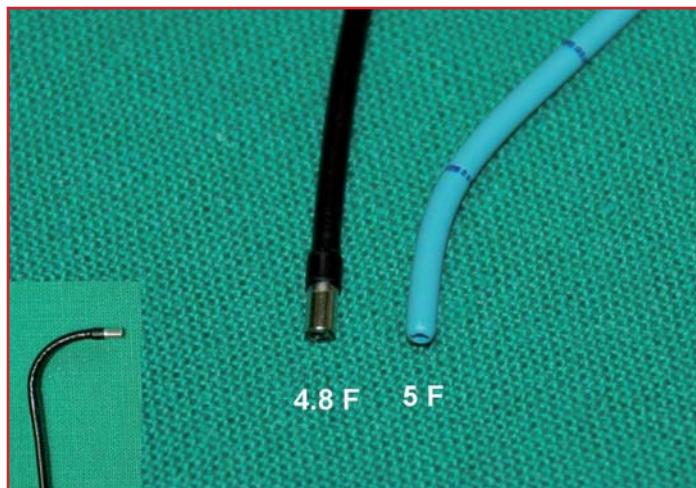


Abbildung 6-42: Flexibles Ureteroskop von 4,8 F für die Harnleiterspiegelung und Steinentfernung bei kleinen Kindern.

Folgt man dem Bericht von de Dominicis et al., so zeigt sich anhand ihrer Ergebnisse, dass bei einer Gruppe von 17 Kindern (12 Mädchen und 5 Jungen) Steinfreiheit mit der ersten Behandlung erzielt werden konnte, während nur 6 von 14 Kindern, die eine ESWL erhielten, bei der ersten Behandlung steinfrei waren und 8 Kinder erst bei der zweiten ESWL. 5 Kinder, die zwei erfolglose ESWL-Behandlungen bekommen hatten, wurden anschließend durch URS steinfrei [39].

Zur Lithotripsie bei der Ureteroskopie hat sich auch im Kindesalter die Anwendung des Holmium:YAG-Lasers bewährt [2, 42]. Al-Busaidy et al. berichten über eine 92 %ige Gesamtsteinfreiheitsrate bei 28 ureteroskopischen Holmium:YAG-Laser-Behandlungen von Steinen in verschiedenen Harnleiterabschnitten.

Ähnlich gute Resultate (Steinfreiheitsraten) fanden Dogan et al. bei Verwendung des Holmium:YAG-Lasers mit 82 % bei Einschrittprozeduren bzw. 97 % nach wiederholter Laser-Behandlung.

Offene Operationen zur Harnleitersteinentfernung, vor allem im Zusammenhang mit rekonstruktiven Maßnahmen, sind für individuelle Situationen im Einzelfall gerechtfertigt.

Der Stellenwert laparoskopischer Ureterolithotomie bei Harnleiterstein im Kindesalter ist mangels entsprechender Daten bis heute noch nicht abschließend geklärt.

Nebenwirkungen endoskopischer Harnsteinentfernungsmethoden

Die heute zur Verfügung stehenden endoskopischen Harnsteinentfernungsmethoden ermöglichen dem Urologen ein breites Behandlungsspektrum und damit eine Reihe von Alternativen. Der Operateur kann dadurch nach der individuellen körperlichen Situation des Patienten, seiner Belastbarkeit, nach seinen Wünschen und nicht zuletzt nach Größe, Lage und Zusammensetzung des Harnsteins die Auswahl treffen.

Festzuhalten ist aber, dass die endoskopischen Methoden zumeist eine lange Lernkurve aufweisen, um das Verfahren mit größtmöglicher Sicherheit anwenden zu können. Verschiedene Komplikationen können auftreten. Die Tabelle 6-5 und Tabelle 6-6 zeigen in Übersicht häufige bzw. typische Komplikationen der verschiedenen Harnsteinentfernungsmethoden.

Methodenvertrautheit und entsprechende Aufklärung der Patienten sind daher zur Vermeidung von Vorwürfen im Rahmen der Arzthaftpflicht notwendig [14].

Blutungen	30-40 %
Sepsis	6 %
Fieber	0,6-1 %
Verletzungen ^a von Nachbarorganen bzw. des Nierenbeckens	
Darm	0,5 %
Pneumothorax (suprakostale Punktions)	4-12 %
Nierenbeckenperforation	(5,4-26 % (1988))

^a Milz- und Leberverletzungen selten

Tabelle 6-5: Komplikationen bei der perkutanen Nephrolitholapaxie (PNL).

Fieber	4-10 %
Perforation des Harnleiters ^a	1,7-7 %
Ausriss, Abriss bzw. Avulsion des Harnleiters	0,6 %
Strikturen	0,7-1,4 %
Blutungen	1 %
Sepsis	< 1 %

^a Bei vorliegender Harnleiterenge ist die Perforationsgefahr größer

Tabelle 6-6: Komplikationen bei der Ureterorenoskopie (URS).

Schnittoperationen zur Harnsteinentfernung

Offene Operationen zur Therapie von Harnsteinen des oberen Harntraktes sind heutzutage in Anbetracht der guten apparativen und endo-urologischen Therapieoptionen nur im Einzelfall vertretbar [17]. Bei kompletten Nierenbeckenausgusssteinen und bei gleichzeitig bestehender morphologischer Abflussbehinderung – also Situationen, die auch endo-urologisch nicht ohne Probleme sind – ist eine individuelle Abwägung zur offenen Operation vorzunehmen. Die Abbildungen 6-27 und 6-28 zeigen ein entsprechendes Beispiel.

Die offene Operationsmethode bei den Nierenbeckenausgusssteinen ist zwar effektiv, zeigt allerdings im postoperativen Verlauf, z.B. nach anatrophischer Nephrolithotomie, Einschränkungen der Nierenfunktion. Hier ist beispielhaft auf die Ergebnisse von Gough und Baillie hinzuweisen, die bei 9 Kindern große Nierensteine auf diese Weise operiert haben. Dabei konnten bei 8 von 9 Patienten die Steine vollständig entfernt werden. Die postoperative Kontrolle der Nierenfunktion mit Szintigraphie ^{99m}TC -DMSA („dimercaptosuccinic acid) ergab aber eine mehr als 5%ige Funktionseinschränkung [55].

Laparoskopische Steinentfernungsmethoden

Mit der zunehmenden Praktikabilität der laparoskopischen Methoden (auch retroperitonealer Zugang) werden auch diese Verfahren rasch an Bedeutung gewinnen. Die Technik ist sowohl bei Harnleiter- als auch bei Nierensteinen anwendbar. Auch die spezielle Indikation laparoskopischer Methoden bei Kelchdivertikelsteinen mit nur dünnem Parenchymsaum ist hier zu erwähnen.

Ergebnisse der Entfernung von Harnsteinen aus Niere und Harnleiter

Wie im Vorhergehenden aufgezeigt, besteht mit Hilfe der modernen Harnsteinentfernungsmethoden ein gewisser „Optionalismus“, d.h. verschiedene Verfahren stehen im Einzelnen zur Verfügung und erlauben eine gezielte Anpassung der Methode an die Gegebenheiten des jeweiligen Patienten.

Die Tabelle 6-7 gibt eine Übersicht der Ergebnisse der Stoßwellen- bzw. endoskopischen Behandlung von Harnsteinen verschiedener Lokalisationen. Die Zahlen entsprechen Angaben der „Literatur“ und unseren eigenen Erfahrungen. Daten zu den Ergebnissen bei der Entfernung von Nierenkelchsteinen siehe Seite 170.

Lokalisation des Harnsteins	Operationsmethode	Steinfreiheit [%]	Re-Behandlung [%]	Auxiläre Maßnahmen* [%]
Nierenbeckenstein	PNL	70 - 90	5 - 30	
	ESWL	50 - 80	15 - 50	5 – 30
	Mini-PNL	90	0 - 60	-
Nierenbecken-ausgussstein	PNL	70 - 90	20 - 70	
	ESWL	40 - 60	40 - 80	30 - 85
	Kombinationsbehandlung (Sandwich-Therapie): PNL – ESWL	- 90	40 - 80	
	offene Operation	70 - 95	-	
Harnleiter	ESWL	70 - 95	5 - 70	5 - 30
	URS	80 - 95	0 - 20	20 - 90

* DJ-Katheter, Nephrostomie

Tabelle 6-7: Ergebnisse der ESWL bzw. endoskopischen Methoden zur Harnsteinentfernung (Niere und Harnleiter).

Entfernung von Harnblasen- und Harnröhrensteinen

Harnblasensteine

Die Mehrzahl der Harnblasensteine kann endoskopisch durch Lithotripsie entfernt werden. Dabei ist zu bedenken, dass bei vorliegenden Harnblasensteinen zumeist ein Harnabflusshindernis (z.B. benigne Prostatahyperplasie, Harnblasentumoren, Divertikel) mit zu beseitigen ist. Die meisten Harnblasensteine treten als Folge einer Harnwegsobstruktion auf, aber auch bei neurogenen Harnblasenentleerungsstörungen (Abbildung 6-76). Inkrustierte Fremdkörper mit konsekutiven Veränderungen in der Harnblase und in den Harnleitern sind hier ebenfalls zu erwähnen (siehe Abbildung 4-3 in Kapitel 4, Pathogenese der Harnsteine).

Zur endoskopischen Steinzerstrümmung wird heute Ultraschall-elektrohydraulische bzw. pneumatische Lithotripsie (Lithoclast®²⁰) angewandt. Die Kombination von pneumatischer und Ultraschall-Lithotripsie erweist sich als besonders effizient [80].

Eine offene Operation (sectio alta) hat Vorteile bei sehr großen, harten bzw. multiplen Steinen, da die Konkremeante dabei mit einem Eingriff entfernt werden können (Abbildung 6-42a, Abbildung 6-76). Das gilt insbesondere, wenn gleichzeitig ein Abflusshin-

dernis zu beseitigen bzw. ein Harnblasendivertikel abzutragen ist. Nachteilig beim offen operativen Vorgehen ist die Inzision und die mehrtägige postoperative Katheterableitung. Offen operative Harnsteinentfernung kann auch bei Harnableitungen (z.B. Ileum-Conduit) angezeigt sein, vor allem wenn gleichzeitig rekonstruktive Maßnahmen notwendig sind (z.B. Stenosen).

Grundsätzlich können Harnblasensteinen auch mit der extrakorporalen Stoßwelle behandelt werden (siehe extrakorporale Stoßwellenlithotripsie in diesem Kapitel). Im Vergleich zu der breiten Indikation der Stoßwelle bei Nieren- und Harnleitersteinen spricht aber einiges gegen die ESWL-Anwendung bei Harnblasensteinen: der relativ leichte endoskopische und offene operative Zugang zur Harnblase mit der Möglichkeit, Obstruktionen zu beseitigen, zum anderen ist die Passage der Steinfragmente nach Stoßwellenbehandlung bei bestehender Abflussbehinderung schwierig. Letztlich ist es aber kompliziert, bei der großen Beweglichkeit des Konkretums in der Harnblase die Stoßwelle auf den Stein zentriert zu halten.

Bei multiplen an der Harnblasenwand adhärenten Restkonkrementen ist eine adjuvante Chemolitholyse, z.B. bei Harnsäuresteinen mit Alkalizitrat (per os) oder bei Infektsteinen (mit hohem Struvitanteil), durch Ansäuerung des Urins oder eventuell mit Renacidin-Spülung angezeigt (siehe auch Abschnitt 6 D, Infektinduzierte Harnsteine).

Zusammengefasst ist festzuhalten, dass Harnblasensteinen vornehmlich auf endoskopischem Weg entfernt werden können, im Einzelfall durch Schnittoperation (sectio alta). Das trifft auch für die Behandlung im Kindesalter zu [88]. Eine postoperative Metaphylaxe (z.B. bei Harnsäuresteinen mit Alkalizitrat) ist angezeigt.



Abbildung 6-42a: Großer Harnblasenstein: Röntgenbild und entferntes Konkrement.

Harnröhrensteine

Die primäre Konkrementbildung in der Harnröhre ist selten, sie kann jedoch beispielsweise verursacht werden durch Urinabflussstörungen wie Strukturen und insbesondere durch Divertikel der Urethra. Häufiger handelt es sich um Konkremente, die beim Übertreten von der Harnblase in die Harnröhre festgehalten werden (Abbildung 6-43). Gelingt die Entfernung der Konkremente durch entsprechende Manipulationen nicht (Austreichen nach distal), kann mit Hilfe der zur Verfügung stehenden endoskopischen Instrumente unter Sicht eine Ultraschall- bzw. pneumatische Lithotripsie durchgeführt werden. Die Fragmente werden dann mit dem Urinstrom ausgetrieben. Auch das eventuelle Fassen mit einer Dormia-Schlinge unter Sicht ist möglich. Zur Verhinderung erneuter Steinbildung müssen Harnabflussbehinderungen (Strukturen, Divertikel) beseitigt werden.

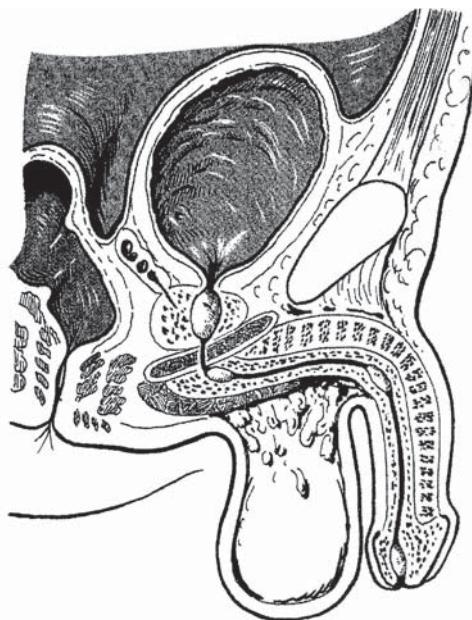


Abbildung 6-43: Häufigste Lokalisationen von Harnröhrensteinen (den relativen Engstellen der Harnröhre entsprechend).

Literatur

1. Albala DM, Assimos DG, Clayman RV et al.: Prospective randomized trial of ESWL and percutaneous nephrolithotomy for lower pole nephrolithiasis – initial results. *J Urol* 166: 2072-2080, 2001.
2. Al-Busaidy AA, Prem AR, Medhat M and Al-Bulushi YHK: Ureteric calculi in children: preliminary experience with holmium:YAG laser lithotripsy. *BJU Int.* 93: 1318-1323, 2004.
3. Andreassen KH, Dahl C, Andersen JT, Rasmussen MS, Jacobsen JD, Mogensen P: Extracorporeal shock wave lithotripsy as first line monotherapy of solitary calyceal calculi. *Scand.J.Urol.Nephrol.* 31: 245-248, 1997.
4. Ather MH, Noor MA and Akhtar: The effect of intracalyceal distribution on the clearance of renal stones of ≥ 20 mm in children after extracorporeal lithotripsy. *BJU Int.* 93: 827-829, 2004.
5. Augusti M, Benizri E, Azoulai G, Cukier J: [Extracorporeal lithotripsy of ureteral calculi using the Dormier HM3 device. A series of 176 calculi]. *Chirurgie* 117: 312-316, 1991.
6. AWMF-Leitlinien: Stationäre und ambulante Thromboembolieprophylaxe in der Chirurgie und der präoperativen Medizin, Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, der Deutschen Gesellschaft für Urologie. Register, Nr. 003/001.
7. Bagley DH, Higashihara E, Netto NR, Thaoma R, Anderson K, Gutierrez-Aceves J, Puppo P and Keeley FX: Ureteral Calculi. In: Segura JW, Conort P, Khoury S, Pak C, Preminger GM and Tolley DA (eds.): *Stone Disease*. Editions 21: 153-172, Paris 2003.
8. Batter SJ, Dretler SP: Ureterorenoscopic approach to the symptomatic caliceal diverticulum. *J Urol* 158: 709-713, 1997.
9. Beck EM, Riehle RA, Jr.: The fate of residual fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy of infection stones. *J.Urol.* 145: 6-9, 1991.
10. Benizri E, Augusti M, Azoulai G, Charbit L, Cukier J: Extracorporeal lithotripsy of ureteric calculi using the Dornier HM-3 lithotriptor. *Br.J.Urol.* 70: 600-602, 1992.
11. Bhatia V, Biyani CS: A comparative study of cystolithotripsy and extracorporeal shock wave therapy for bladder stones. *Int.Urol.Nephrol.* 26: 26-31, 1994.
12. Bichler K-H: Operative und endoskopisch-instrumentelle Harnsteinentfernung. In: Vahlensieck W (Hrsg.): *Das Harnsteinleiden*. Springer, Berlin, 1987.
13. Bichler K-H, Erdmann D, Schmitz-Moormann P, Halim S: Operatives Ureterorenoskop für Ultraschallanwendung und Steinextraktion. *Urologe A* 23: 99-104, 1984.
14. Bichler K-H: *Das urologische Gutachten*, 2. Auflage, Springer Berlin 2004.
15. Bichler K-H, Fluechter SH, Harzmann R, Bachmann F: Erkrankungen der ableitenden Harnwege in der Schwangerschaft. *Urologe A* 21: 218-224, 1982.
16. Bichler K-H, Halim S: Ureterorenoscopy in the Treatment of Ureteral Stones. *Urol. Int.* 44: 369-374, 1986.

17. Bichler K-H, Lahme S, Strohmaier WL: Indications for Open Stone Removal of Urinary Calculi. *Urol Int* 59: 102-108, 1997.
18. Birkens AF, Hendrikx AJ, De La Rosette JJ, Stultiens GN, Beerlage HP, Arends AJ, Debruyne FM: Treatment of mid- and lower ureteric calculi: extracorporeal shock-wave lithotripsy vs laser ureteroscopy. A comparison of costs, morbidity and effectiveness. *Br.J.Urol.* 81: 31-35, 1998.
19. Birkens AF, Hendrikx AJ, Lemmens WA, Debruyne FM: Extracorporeal shock wave lithotripsy for large renal calculi: the role of ureteral stents. A randomized trial. *J.Urol.* 145: 699-702, 1991.
20. Boormans JL, Scheepe JR, Verkoelen CF and Verhagen PCMS: Percutaneous nephrolithotomy for treating renal calculi in children. *BJU Int.* 2005, 95: 631-634.
21. Buchholz NP, Meier-Padel S, Rutishauser G: Minor residual fragments after extracorporeal shockwave lithotripsy: spontaneous clearance or risk factor for recurrent stone formation? *J.Endourol.* 11: 227-232, 1997.
22. Canales B and Monga M: Surgical management of the calyceal diverticulum. *Curr opin Urol* 13: 255-260, 2003.
23. Candau C, Saussine C, Lang H, Roy C, Faure F, Jacqmin D: Natural history of residual renal stone fragments after ESWL. *Eur.Urol.* 37: 18-22, 2000.
24. Chandhoke PS: Cost-effectiveness of different treatment options for staghorn calculi. *J.Urol.* 156: 1567-1571, 1996.
25. Chaussy, C: Extracorporeal shock wave lithotripsy: Technical concept, experimental research and clinical application. Basel, Karger, 1986.
26. Chaussy C, Fuchs G: [Extracorporeal shock wave lithotripsy: the evolution of a revolution]. *Urologe A* 28: 126-129, 1989.
27. Chaussy C, Schuller J, Schmiedt E, Brandl H, Jocham D, Liedl B: Extracorporeal shock-wave lithotripsy (ESWL) for treatment of urolithiasis. *Urology* 23: 59-66, 1984.
28. Chen AS, Saltzman B: Stent use with extracorporeal shock wave lithotripsy. *J.Endourol.* 7: 155-162, 1993.
29. Chow GK, Streem SB: Contemporary urological intervention for cystinuric patients: immediate and long-term impact and implications. *J.Urol.* 160: 341-344, 1998.
30. Cicerello E, Merlo F, Gambaro G, Maccatrazzo L, Fandella A, Baggio B, Anselmo G: Effect of alkaline citrate therapy on clearance of residual renal stone fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy in sterile calcium and infection nephrolithiasis patients. *J.Urol.* 151: 5-9, 1994.
31. Cohen TD, Ehreth J, King LR, Preminger GM: Pediatric urolithiasis: medical and surgical management. *Urology* 47: 292-303, 1996.
32. Collins W, Keeley FX: Is there a role for prophylactic shock wave lithotripsy for asymptomatic calyceal stones? *Curr Opin Urol* 12 (2002), 281-286.
33. Davenport K, Timoney AG and Keeley FX: Conventional and alternative methods for providing analgesia in renal colic. *BJU Int.* 95: 297-300, 2005.

34. Delius M, Brendel W: Historical roots of lithotripsy. *J.Lithotr.Stone.Dis.* 2: 161-163, 1990.
35. Deliveliotis C, Argiopoulos V, Varkarakis J, Albanis S, Skolarikos A: Extracorporeal shock wave lithotripsy produces a lower stone-free rate in patients with stones and renal cysts. *Int.J.Urol.* 9: 11-14, 2002.
36. Deliveliotis C, Kostakopoulos A, Stavropoulos NJ, Koutsokalis G, Dimopoulos C: Extracorporeal shock wave lithotripsy of middle ureteral calculi: ventral shock wave application. *Urol.Int.* 56: 21-22, 1996.
37. Deng YL, Luo DZ, Chen HG: Effects of high-energy shock waves on tests of Wistar rats. *J.Endourol.* 7: 383-386, 1993.
38. Denstedt JD, Clayman RV, Picus DD: Comparison of endoscopic and radiological residual fragment rate following percutaneous nephrolithotripsy. *J.Urol.* 145: 703-705, 1991.
39. De Dominicis M, Matarazzo E, Capozza N, Collura G, Caione P: Retrograde ureteroscopy for distal ureteric stone removal in children. *BJU Intern* 95: 1049-1052, 2004.
40. DeFoor W, Dharamsi N, Smith P, Sekhon D, Colombo J, Riden D, Reddy P, Sheldon C and Minevich E: Use of mobile extracorporeal shock wave lithotripter: experience in a pediatric institution. *Urology* 65(4): 778-781, 2005.
41. Demirkesen O, Önal B, Tansu N et al.: Efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy for isolated lower caliceal stones in children compared with stones in other renal locations. *Pediatric Urology* 67: 170-171, 2006.
42. Dogan HS, Tekgul S, Akdogan B, Keskin MS and Sahin A: Use of the holmium:YAG laser for ureterolithotripsy in children. *BJU Int.* 94: 131-133, 2004.
43. Drach GW, Dretler S, Fair W, Finlayson B, Gillenwater J, Griffith D, Lingeman J, Newman D: Report of the United States cooperative study of extracorporeal shock wave lithotripsy. *J.Urol.* 135: 1127-1133, 1986.
44. Dretler SP: The stone cone: a new generation of basketry. *J Urol.* 165(5): 1593-1596, 2001.
45. Dretler SP: Anwendung des „Stone Cone“, persönliche Mitteilung 2000.
46. el Damanhoury H, Scharfe T, Ruth J, Roos S, Hohenfellner R: Extracorporeal shock wave lithotripsy of urinary calculi: experience in treatment of 3,278 patients using the Siemens Lithostar and Lithostar Plus. *J.Urol.* 145: 484-488, 1991.
47. el Gammal MY, Fouad AA, Meshref AW, Abu-el-Magd AN, Farag FA, el Katib SE: Management of ureteral stones by extracorporeal shock wave lithotripsy using Lithostar lithotriptor. *J.Urol.* 148: 1086-1087, 1992.
48. Farsi HM, Mosli HA, Alzimaity M, Bahnassay AA, Ibrahim MA: In situ extracorporeal shock wave lithotripsy for primary ureteric calculi. *Urology* 43: 776-781, 1994.
49. Fine JK, Pak CY, Preminger GM: Effect of medical management and residual fragments on recurrent stone formation following shock wave lithotripsy. *J.Urol.* 153: 27-32, 1995.

50. Frabboni R, Santi V, Ronchi M, Gaiani S, Costanza N, Ferrari G, Filoni A, Ferrari P, Paterlini M: Echo-guided SWL of vesical stones with Dornier MPL 9000 lithotripter in obstructed and unobstructed patients. *J.Endourol.* 12: 81-86, 1998.
51. Frankenschmidt A: Shock wave induced embryofetal damages. In: Chaussy C, Eisenberger F, Jocham D and Wilbert DM (Hrsg.): *Stoßwellenlithotripsie - Aspekte und Prognosen*. 202-210. Attempto Tübingen 1993.
52. Geerts WH: Prevention of Venous Thromboembolism, *Chest* 126: 338-400, 2004.
53. Gnanapragasam VJ, Ramsden PD, Murthy LS, Thomas DJ: Primary in situ extracorporeal shock wave lithotripsy in the management of ureteric calculi: results with a third-generation lithotripter. *BJU.Int.* 84: 770-774, 1999.
54. Gofrit ON, Pode D, Meretyk S, et al.: Is the pediatric ureter as efficient as the adult ureter in transporting fragments following extracorporeal shock wave lithotripsy for renal calculi larger than 10 mm? *J Urol* 166: 1862-1864, 2001.
55. Gough DCS, Baillie CT: Paediatric anatomic nephrolithotomy: stone clearance at what price? *BJU Int* 85: 874-878, 2000.
56. Graff J, Diederichs W, Schulze H: Long-term followup in 1,003 extracorporeal shock wave lithotripsy patients. *J.Urol.* 140: 479-483, 1988.
57. Havel D, Saussine C, Fath C, Lang H, Faure F, Jacqmin D: Single stones of the lower pole of the kidney. Comparative results of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy. *Eur. Urol.* 33: 396-400, 1998.
58. Hotiana MZ, Khan LA, Talati J: Extracorporeal shock wave lithotripsy for bladder stones. *Br.J.Urol.* 71: 692-694, 1993.
59. Hung SY, Chen HM, Jan YY and Chen MF: Common bile cut and pancreatic injury after extracorporeal shock wave lithotripsy for renal stone. *Hepatogastroenterology*, 47: 1162-1163, 2000.
60. Ilker NY, Alican Y, Simsek F, Turkeri LN, Akdas A: Ureteral extracorporeal shock wave lithotripsy utilizing Dornier MFL 5000. *J.Endourol.* 8: 13-14, 1994.
61. Janetschek G, Frauscher F, Knapp R, Hofle G, Peschel R, Bartsch G: New onset hypertension after extracorporeal shock wave lithotripsy: age related incidence and prediction by intrarenal resistive index. *J.Urol.* 158: 346-351, 1997.
62. Jones JA, Lingeman JE, Steidle CP: The roles of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrostolithotomy in the management of pyelocaliceal diverticula. *J.Urol.* 146: 724-727, 1991.
63. Karlsen SJ, Berg KJ: Acute changes in kidney function following extracorporeal shock wave lithotripsy for renal stones. *Br.J.Urol.* 67: 241-245, 1991.
64. Karlsen SJ, Berg KJ: Acute changes in renal function following extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with a solitary functioning kidney. *J.Urol.* 145: 253-256, 1991.
65. Karlsen SJ, Smevik B, Hovig T: Acute morphological changes in canine kidneys after exposure to extracorporeal shock waves. A light and electron microscopic study. *Urol.Res.* 19: 105-115, 1991.

66. Kattan S, Husain I, el Faqih SR, Atassi R: Incidence of bacteremia and bacteriuria in patients with non-infection-related urinary stones undergoing extracorporeal shock wave lithotripsy. *J.Endourol.* 7: 449-451, 1993.
67. Kaude JV, Williams CM, Millner MR, Scott KN, Finlayson B: Renal morphology and function immediately after extracorporeal shock-wave lithotripsy. *AJR Am.J.Roentgenol.* 145: 305-313, 1985.
68. Keeley FX, Moussa SA, Smith G, Tolley DA: Clearance of lower pole stones following shock wave lithotripsy: effect of the infundibulopelvic angle. *Eur Urol* 36 (1999), 371-375.
69. Keeley FX, Jr., Tilling K, Elves A, Menezes P, Wills M, Rao N, Feneley R: Preliminary results of a randomized controlled trial of prophylactic shock wave lithotripsy for small asymptomatic renal calyceal stones. *BJU.Int.* 87: 1-8, 2001.
70. Khaitan A, Gupta NP, Hemal AK, Dogra PN, Seth A, Aron M: Post-ESWL, clinically insignificant residual stones: reality or myth? *Urology* 59: 20-24, 2002.
71. Kirkali Z, Esen AA, Akan G: Place of double-J stents in extracorporeal shock wave lithotripsy. *Eur.Urol.* 23: 460-462, 1993.
72. Klingler HC, Kramer G, Lodde M, Dorfinger K, Hofbauer J, Marberger M: Stone Treatment and Coagulopathy. *European Urology* 43: 75-79, 2003.
73. Kojima Y, Yoshimura M, Hayashi Y, Asaka H, Ando Y, Kohri K: Extracorporeal shock wave lithotripsy for vesical lithiasis. *Urol.Int.* 61: 35-38, 1998.
74. Kosar A, Turkolmez K, Sarica K, Muftuoglu YZ, Gogus O, Aydos K: Calyceal stones: fate of shock wave therapy with respect to stone localization. *Int.Urol.Nephrol.* 30: 433-438, 1998.
75. Krambeck AE, Gettman MT, Rohlinger AL et al.: Diabetes Mellitus and Hypertension Associated with Shock Wave Lithotripsy of Renal and Proximal Ureteral Stones at 19 Years of Followup. *J. of Urol.* 175: 1742-1747, 2006.
76. Lahme S, Bichler K-H, Strohmaier WL, Götz T: Minimally Invasive PCNL in Patients with Renal Pelvic and Calyceal Stones. *Eur Urol* 40: 619-624, 2001.
77. Lahme S, Dretler S, Bichler K-H, Zumbrägel A: Ein neues Hilfsmittel der ureteroskopischen Harnsteintherapie („stone Cone“). XXX. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren. Hamburg 2000.
78. Lahme S, Wilbert DM, Bichler K-H: Zur Bedeutung der “clinically insignificant residual fragments” (CIRF) nach ESWL. *Urologe A* 36, 3: 226-230, 1997.
79. Landry JL, Colombel M, Rouviere O, Lezrek M, Gelet A, Dubernard JM, Martin X: Long term results of percutaneous treatment of caliceal diverticular calculi. *Eur.Urol.* 41: 474-477, 2002.
80. Leveillee RJ and Lobik L: Intracorporeal lithotripsy: which modality is best? *Curr Opin Urol*, 13: 249-253, 2003.
81. Libby JM, Meacham RB, Griffith DP: The role of silicone ureteral stents in extracorporeal shock wave lithotripsy of large renal calculi. *J.Urol.* 139: 15-17, 1988.

82. Lingeman JA, Delius M, Evan AP, Gupta M, Sarica K, Strohmaier WL, McAtee J and Williams J: Bioeffects and physical mechanisms of sw effects in swl. In: Segura J, Conort P, Khouri S, Pak C, Preminger GM and Tolley D (eds.): Stone Disease. Editions 21: 251-286, Paris 2003.
83. Lingeman JE, Lifshitz DA and Evan AP: Surgical management of urinary lithiasis. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED and Wein AJ (eds.): Campbell's Urology. 4 (8th edition), 3361-3451. Saunders Philadelphia, 2002.
84. Lingemann JE, Newmark JR: Adverse Bioeffects of Shock-Wave Lithotripsy. In: Coe FL, Favus MJ, Pak CYC et al.: Kidney Stones. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996.
85. Lingeman JE, Siegel YI, Steele B, Nyhuis AW, Woods JR: Management of lower pole nephrolithiasis: a critical analysis. J.Urol. 151: 663-667, 1994.
86. Lingeman JE, Woods J, Toth PD, Evan AP, McAtee JA: The role of lithotripsy and its side effects. J.Urol. 141: 793-797, 1989.
87. Maggio MI, Nicely ER, Peppas DS, Gormley TS, Brown CE: An evaluation of 646 stone patients treated on the HM4 extracorporeal shock wave lithotriptor. J.Urol. 148: 1114-1119, 1992.
88. Mahran MR, Dawaba MS: Cystolitholapaxy versus cystolithotomy in children. J Endourol 14: 423-425, 2000.
89. May DJ, Chandhoke PS: Efficacy and cost-effectiveness of extracorporeal shock wave lithotripsy for solitary lower pole renal calculi. J.Urol. 159: 24-27, 1998.
90. Michaels EK, Niederberger CS, Golden RM, Brown B, Cho L, Hong Y: Use of a neural network to predict stone growth after shock wave lithotripsy. Urology 51: 335-338, 1998.
91. Mobley TB, Myers DA, Grine WB, Jenkins JM, Jordan WR: Low energy lithotripsy with the Lithostar: treatment results with 19,962 renal and ureteral calculi. J.Urol. 149: 1419-1424, 1993.
92. Mogensen P, Andersen JT: Primary in situ extracorporeal shock wave lithotripsy for ureteral calculi. Scand.J.Urol.Nephrol.Supp 157: 159-163, 1994.
93. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M: Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2001.
94. Obek C, Onal B, Kantay K, Kalkan M, Yalcin V, Oner A, Solok V, Tansu N: The efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy for isolated lower pole calculi compared with isolated middle and upper caliceal calculi. J.Urol. 166: 2081-2084, 2001.
95. Ohmori K, Matsuda T, Horii Y, Yoshida O: Effects of shock waves on the male reproductive system. Urol.Int. 51: 152-157, 1993.
96. Ohmori K, Matsuda T, Horii Y, Yoshida O: Effects of shock waves on the mouse fetus. J.Urol. 151: 255-258, 1994.

97. Pace KT, Weir MJ, Tariq N, Honey RJ: Low success rate of repeat shock wave lithotripsy for ureteral stones after failed initial treatment. *J.Urol.* 164: 1905-1907, 2000.
98. Park H, Park M, Park T: Two-year experience with ureteral stones: extracorporeal shockwave lithotripsy v ureteroscopic manipulation. *J.Endourol.* 12: 501-504, 1998.
99. Parr NJ, Ritchie AW, Moussa SA, Tolley DA: The impact of extracorporeal piezoelectric lithotripsy on the management of ureteric calculi: an audit. *Br.J.Urol.* 67: 18-23, 1991.
100. Preminger GM, Kettelhut MC, Elkins SL, Seger J, Fetner CD: Ureteral stenting during extracorporeal shock wave lithotripsy: help or hindrance? *J.Urol.* 142: 32-36, 1989.
101. Pryor JL, Jenkins AD: Use of double-pigtail stents in extracorporeal shock wave lithotripsy. *J.Urol.* 143: 475-478, 1990.
102. Psihramis KE, Dretler SP: Extracorporeal shock wave lithotripsy of caliceal diverticula calculi. *J.Urol.* 138: 707-711, 1987.
103. Psihramis KE, Jewett MA, Bombardier C, Caron D, Ryan M: Lithostar extracorporeal shock wave lithotripsy: the first 1,000 patients. Toronto Lithotripsy Associates. *J.Urol.* 147: 1006-1009, 1992.
104. Raz R, Zoabi A, Sudarsky M, Shental J: The incidence of urinary tract infection in patients without bacteriuria who underwent extracorporeal shock wave lithotripsy. *J.Urol.* 151: 329-330, 1994.
105. Renner C, Rassweiler J: Treatment of renal stones by extracorporeal shock wave lithotripsy. *Nephron* 81 Suppl 1: 71-81, 1999.
106. Robert M, A'Ch S, Lanfrey P, Guiter J, Navratil H: Piezoelectric shockwave lithotripsy of urinary calculi: comparative study of stone depth in kidney and ureter treatments. *J.Endourol.* 13: 699-703, 1999.
107. Rodrigues NN, Jr., Lemos GC, Claro JF: Extracorporeal shock-wave lithotripsy with Lithostar lithotriptor. *Urology* 40: 430-434, 1992.
108. Salah MA, Tállai B, Holman E, Khan MA, Tóth G and Tóth C: Simultaneous bilateral percutaneous nephrolithotomy in children. *BJU Int* 95: 137-139, 2005.
109. Samad L, Aquil S and Zaidi Z: Paediatric percutaneous nephrolithotomy: setting new frontiers. *BJU International*, 97: 359-363, 2006.
110. Sampaio FJ: Renal collecting system anatomy: its possible role in the effectiveness of renal stone treatment. *Curr.Opin.Urol.* 11: 359-366, 2001.
111. Schultz-Lampel D, Lampel A, Lazica M, Thüroff JW: Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie im Kindesalter. *Urologe [A]* 36: 200-208, 1997.
112. Segura JW, Preminger GM, Assimos DG, Dretler SP, Kahn RI, Lingeman JE, Macaluso JN, Jr., McCullough DL: Nephrolithiasis Clinical Guidelines Panel summary report on the management of staghorn calculi. *The American*

- Urological Association Nephrolithiasis Clinical Guidelines Panel. J.Urol. 151: 1648-1651, 1994.
113. Shokeir AA: Renal colic: new concepts related to pathophysiology, diagnosis and treatment. Curr Opin Urol 12: 263-269, 2002.
114. Solgonick RM, Moran ME, Hedrick J, Drach GW: Effects of high-energy shock waves on rapidly proliferating cells: African clawed toad (*Xenopus laevis*) zygote model. J.Endourol. 7: 371-373, 1993.
115. Soygur T, Akbay A, Kupeli S: Effect of potassium citrate therapy on stone recurrence and residual fragments after shockwave lithotripsy in lower caliceal calcium oxalate urolithiasis: a randomized controlled trial. J.Endourol. 16: 149-152, 2002.
116. Strohmaier, WL: Potential deleterious effects of shockwave lithotripsy. Curr. Opin.Urol. 5: 198-201, 1995.
117. Strohmaier WL, Abelius A, Billes I, Grossmann T, Wilbert DM, Bichler K-H: Verapamil limits shockwave-induced renal tubular damage in vivo. J.Endourol. 8: 269-273, 1994.
118. Strohmaier WL, Bichler K-H, Deetjen P, Kleinknecht S, Pedro M, Wilbert DM: Damaging effects of high energy shock waves on cultured Madin Darby canine kidney (MDCK) cells. Urol.Res. 18: 255-258, 1990.
119. Strohmaier WL, Bichler K-H, Koch J, Balk N, Wilbert DM: Protective effect of verapamil on shock wave induced renal tubular dysfunction. J.Urol. 150: 27-29, 1993.
120. Strohmaier WL, Carl AM, Wilbert DM, Bichler K-H: Effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on plasma concentrations of endothelin and renin in humans. J.Urol. 155: 48-51, 1996.
121. Strohmaier WL, Schmidt J, Lahme S, Bichler K-H: Arterial blood pressure following different types of urinary stone therapy. Presented at the 8th European Symposium on Urolithiasis, Parma, Italy, 1999. Eur.Urol. 38: 753-757, 2000.
122. Strohmaier WL, Schubert G, Rosenkranz T, Weigl A: Comparison of extracorporeal shock wave lithotripsy and ureteroscopy in the treatment of ureteral calculi: a prospective study. Eur.Urol. 36: 376-379, 1999.
123. Tan MÖ, Karaoglan Ü, Sen İ, Deniz N, Bozkırı İ: The Impact of Radiological Anatomy in Clearance of Lower Calyceal Stones after Shock Wave Lithotripsy in Paediatric Patients. European Urology 43 (2003), 188-193.
124. Tiselius HG: Treatment of large staghorn stones and ureteral stones without anesthesia. Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl 122: 25-28, 1989.
125. Tiselius HG: Anesthesia-free *in situ* extracorporeal shock wave lithotripsy of ureteral stones. J.Urol. 146: 8-12, 1991.
126. Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, Buck C, Conort P, Gallucci M: Guidelines on urolithiasis. Eur.Urol. 40: 362-371, 2001.

127. Vandeursen H, Baert L: Extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy for bladder stones with the second generation lithotriptors. *J.Urol.* 143: 18-19, 1990.
128. Virgili G, Mearini E, Micali S, Miano R, Vespasiani G, Porena M: Extracorporeal piezoelectric shockwave lithotripsy of ureteral stones: are second-generation lithotriptors obsolete? *J.Endourol.* 13: 543-547, 1999.
129. Vlajkovic M, Slavkovic A, Radovanovic M, Siric Z, Stefanovic V, Perovic S: Long-term functional outcome of kidneys in children with urolithiasis after ESWL treatment. *Eur J Pediatr Surg.* 12(2): 118-123, 2002.
130. Wilbert DM: Extracorporeal shock wave lithotripsy. In: Bichler K-H, Strohmaier WL, Wilbert DM, Mattauch W (eds): *Urolithiasis. Attempto*, Tübingen, 1996.
131. Winfield HN, Clayman RV, Chaussy CG, Weyman PJ, Fuchs GJ, Lupu AN: Monotherapy of staghorn renal calculi: a comparative study between percutaneous nephrolithotomy and extracorporeal shock wave lithotripsy. *J.Urol.* 139: 895-899, 1988.
132. Wolf JS, Jr., Carroll PR, Stoller ML: Cost-effectiveness v patient preference in the choice of treatment for distal ureteral calculi: a literature-based decision analysis. *J.Endourol.* 9: 243-248, 1995.
133. Wulfsohn MA: Pyelocaliceal diverticula. *J.Urol.* 123: 1-8, 1980.
134. Yu CC, Lee YH, Huang JK, Chen MT, Chen KK, Lin AT, Chang LS: Long-term stone regrowth and recurrence rates after extracorporeal shock wave lithotripsy. *Br.J.Urol.* 72: 688-691, 1993.
135. Zanetti G, Montanari E, Mazza L, Ceresoli A, Guarneri A, Mandressi E, Pisani E: Treatment of ureteral calculi with extracorporeal lithotripsy. Comparison between the original Dornier HM3 and the modified lithotriptor. *Arch.Ital.Urol.Nefrol.Androl* 63: 71-75, 1991.
136. Zanetti G, Seveso M, Montanari E, Guarneri A, Del Nero A, Nespoli R, Trinchieri A: Renal stone fragments following shock wave lithotripsy. *J.Urol.* 158: 352-355, 1997.

D. Metaphylaxe

Seit der Einführung apparativer und minimalinvasiver Steinentfernungsmethoden und hier im Speziellen der Stoßwellentherapie wird die Metaphylaxe des Harnsteinleidens von vielen Kollegen immer wieder in Frage gestellt: Warum sollen wir Patienten mit aufwendigen Diagnostikprogrammen und Empfehlungen zur Änderung ihrer Lebensweise belästigen, wenn der Rezidivstein doch so einfach behandelt werden kann? Hält sich der Patient überhaupt an solche Ratschläge?

Im Zeitalter der ESWL sprechen aber gerade verschiedene Gründe für eine Rezidivprophylaxe: Die ESWL lässt häufig Restfragmente zurück und erhöht die Rezidivrate [31]. Epidemiologische Studien zeigen eine Zunahme der Rezidivquote [59, 141]

Immerhin ist auch nicht zu übersehen, dass die ESWL-Behandlung nicht ohne Komplikationen abläuft (Blutungen, Steinstraße, Fieber u.a.) [9].

Von Interesse sind in diesem Zusammenhang die epidemiologischen Untersuchungen anhand der GEK-Daten zu den Rehospitalisierungsraten bei Harnsteinpatienten (siehe Grobe et al., Kapitel 3 in diesem Buch). Hieraus ergibt sich, dass ein erheblicher Teil der Krankenhauspatienten mit der Diagnose Urolithiasis kurz- bis mittelfristig nach der Entlassung erneut stationär wegen der gleichen Krankheit behandelt wurde. Die Rehospitalisierungsrate betrug beispielsweise 30 Tage nach der Entlassung 17-18 %, nach einem Jahr 26-28 %, d.h. bei einem Viertel der Patienten kam es mindestens zu einem erneuten Krankenhausaufenthalt. Dabei fand sich eine relativ hohe Zahl von Rehospitalisierungen nach ESWL-Behandlungen.

Im Weiteren ist auszuführen, dass 20 % aller Kalziumsteinpatienten langfristig über Harnstau und/oder rezidivierende Harnwegsinfekte eine Niereninsuffizienz entwickeln [89]. Harnsteine erhöhen das Risiko, einen Bluthochdruck zu entwickeln, etwa um den Faktor 1,5 [88, 134].

Diese Tatsachen unterstreichen insgesamt die Bedeutung einer ganzheitlichen Behandlung der Harnsteinerkrankung [12, 18, 89, 129, 136]. Schließlich ist die Entfernung der Harnsteine nur die Beseitigung eines Symptoms und nicht die Behandlung der Erkrankung selbst, das betrifft insbesondere Krankheitsverläufe mit rezidivierender Harnsteinbildung. Eine rationale Metaphylaxe kann das Rezidivrisiko deutlich senken [60]. Zu bedenken ist dabei auch, dass die Metaphylaxe – wie eigene Untersuchungen gezeigt haben – im Vergleich zur Rezidivsteinbehandlung billiger ist [127].

Daher ist nach unserer Ansicht eine Harnsteinmetaphylaxe sinnvoll und es ist richtig, sich deren Möglichkeiten zuzuwenden oder besser, sie wieder ins Auge zu fassen. Eine Mahnung, die wir schon vor Jahren erhoben haben [8, 18].

Zur Metaphylaxe stellen sich zwei wichtige Fragen:

1. Bei welchen Harnsteinpatienten ist eine Metaphylaxe erforderlich?
2. Wie soll diese Metaphylaxe aussehen?

Definition

Zunächst zur Definition, was man unter „Metaphylaxe“ zu verstehen hat:

Es handelt sich um medikamentöse, diätetische und andere Maßnahmen (z.B. Stressreduktion, Sport), mit deren Hilfe nach Entfernung des Konkремents und erzielter Steinfreiheit ein Harnsteinrezidiv verhindert werden soll, und um spezielle Maßnahmen zur Auflösung von Konkrementen (z.B. Harnsäure).

Die Stellung und die Bedeutung der Metaphylaxe bei der Harnsteinbehandlung zeigt die Abbildung 6-44. Generell können eine allgemeine und eine spezielle Metaphylaxe unterschieden werden.

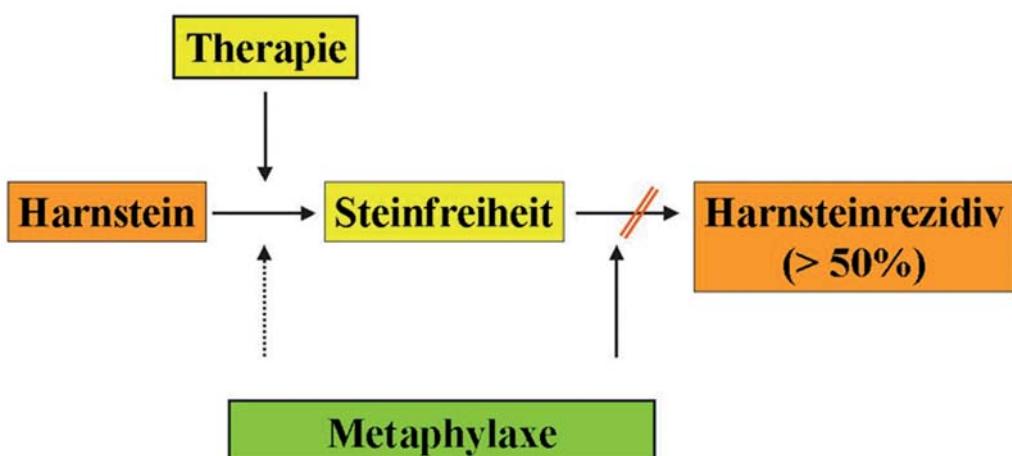


Abbildung 6-44: Schema der Harnsteinmetaphylaxe.

Harnsteinanalyse

Für eine erfolgreiche Metaphylaxe des Harnsteinleidens (z.B. bei Harnsäure-, Infekt-, Kalziumphosphat- und Zystinsteinen) ist eine genaue Harnsteinanalyse unabdingbar, da sie für die Diagnose und das weitere Vorgehen durch die Bestimmung der Zusammensetzung der Harnsteine entscheidende Hinweise gibt [18, 26, 42a, 72, 73].

Die Harnsteinanalyse liefert neben der Information über den mineralischen Aufbau auch noch Anhaltspunkte über den Verlauf der Erkrankung (z.B. durch eine genaue Analyse der einzelnen Lagen bei schichtweisem Aufbau des Konkремents).

Harnsteine können aus folgenden Substanzen zusammengesetzt sein:

- **Kalziumoxalate**: Whewellit, Weddellit
- **Phosphate**: Apatit (Karbonatapatit, Hydroxylapatit), Brushit, Struvit
- **Harnsäure**: Harnsäure (Uricit), Harnsäure-Dihydrat
- **Urate**: Natriumurat, Ammoniumurat
- **Zystin**
- 2,8-Dihydroxyadenin
- Xanthin
- Medikamente und andere: z.B. Indinavir, Sulfonamid-Metabolite, Artefakte

Methoden

Welche Methoden der Harnsteinanalyse stehen uns heute zur Verfügung?

Wir haben in Tübingen im Rahmen unseres Harnsteinbehandlungskonzepts über Jahrzehnte zwei Methoden durchgeführt: die **Polarisationsmikroskopie** und die **Röntgendiffraktometrie** [26, 42a, 73]. Daneben hat sich anderorts die **Infrarotspektroskopie** als eine zuverlässige Methode bewährt [61]. In wenigen Laboratorien werden noch die aufwendigen chemischen oder weitere physikalisch-technische Methoden (z.B. Rasterelektronenmikroskopie REM) angewandt [112]. Die chemische Analyse mit Testsets (Schnelltests) ist absolut unzuverlässig [73]. Sie kann zu einer Fehlbehandlung führen.

Mit Rücksicht auf die Schlüsselfunktion der Steinanalyse ist im Anhang ein Kapitel zur Technik der von uns präferierten Analysemethoden (Polarisationsmikroskopie und Röntgendiffraktometrie) angefügt.

Die Abbildungen 6-45 und 6-46 zeigen die Analysen der vier wichtigsten Harnsteinarten (Polarisationsmikroskopie und Röntgendiffraktometrie).

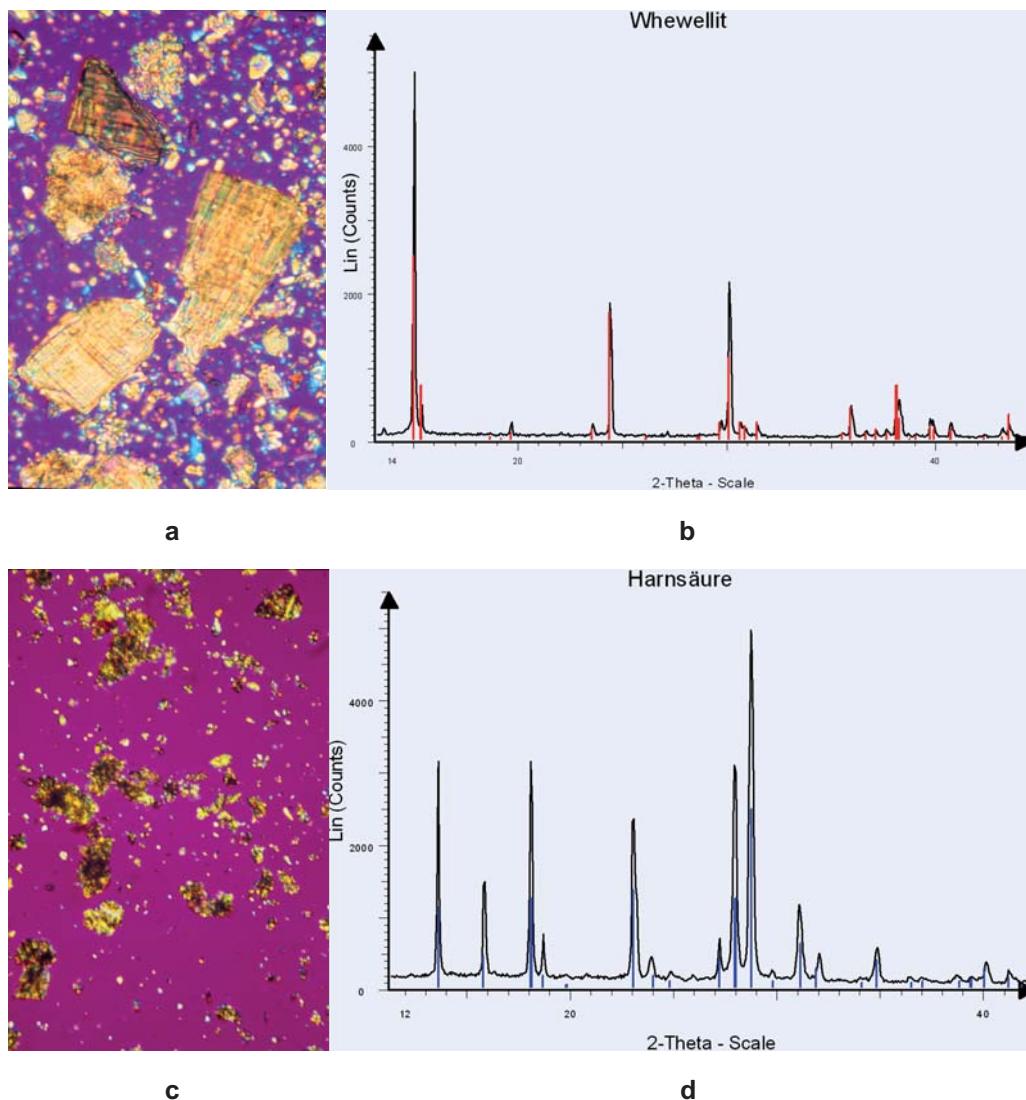


Abbildung 6-45: a) Polarisationsmikroskopische Aufnahme von Whewellit- und Weddellitkristallen unter gekreuzten Polarisatoren mit eingeschobenem Hilfsobjekt (Bildunterkante ca. 0,5 mm); b) Diffraktogramm von Whewellit (2 θ -Bereich: 7° bis 45°), Referenzspektrum rote Linien; c) Polarisationsmikroskopische Aufnahme von Harnsäurekristallen unter gekreuzten Polarisatoren mit eingeschobenem Hilfsobjekt (Bildunterkante ca. 0,5 mm); d) Diffraktogramm von Harnsäure (2 θ -Bereich: 12° bis 39°), Referenzspektrum rote Linien.

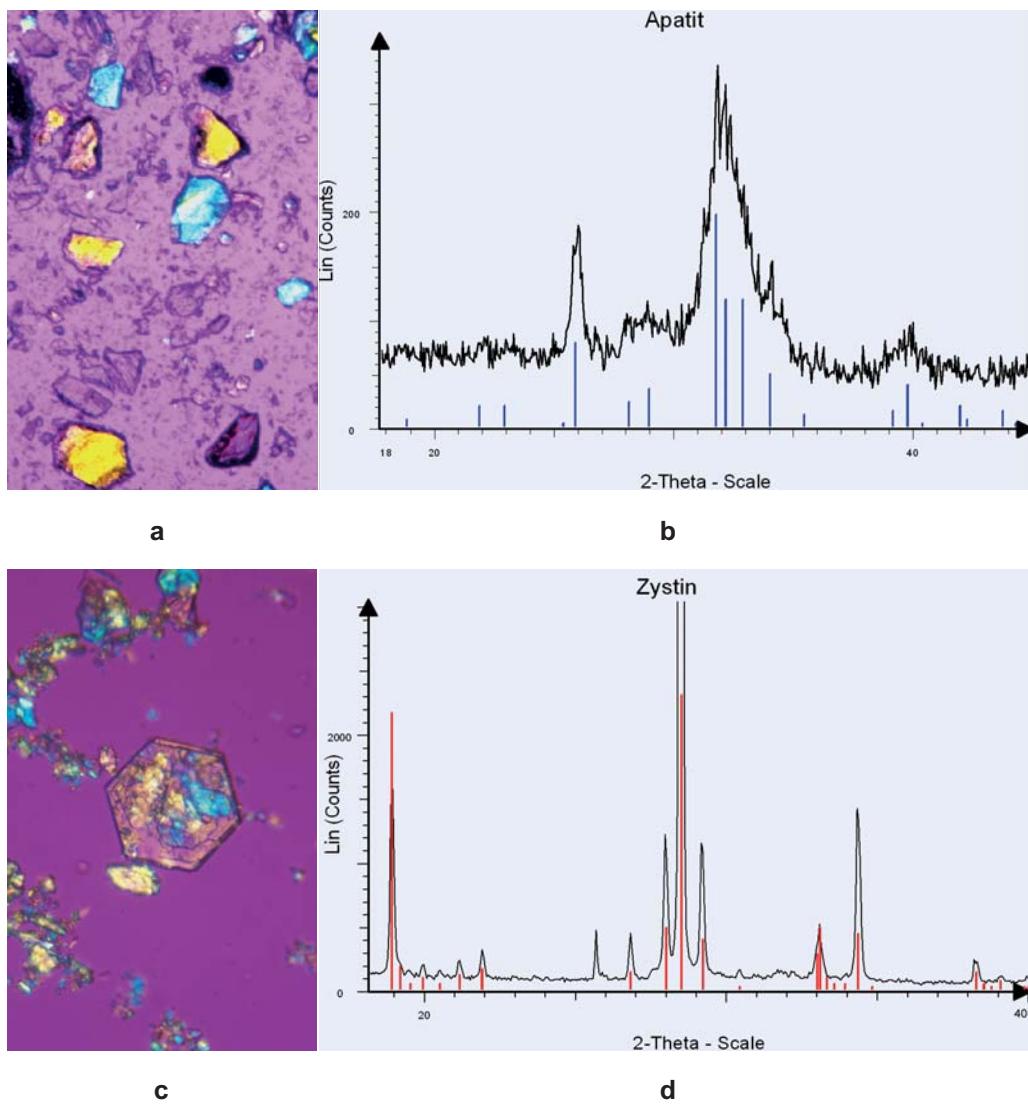


Abbildung 6-46: a) Polarisationsmikroskopische Aufnahme von Struvitkristallen (gelb und blau) und Apatitkristallen (violett und schwarz) unter gekreuzten Polarisatoren mit eingeschobenem Hilfsobjekt (Bildunterkante ca. 0,5 mm); b) Diffraktogramm von Apatit (blau) (2θ -Bereich: 14° bis 45°); c) Polarisationsmikroskopische Aufnahme von Zystinkristallen unter gekreuzten Polarisatoren mit eingeschobenem Hilfsobjekt (Bildunterkante ca. 0,5 mm); d) Diffraktogramm von Zystin (rot) (2θ -Bereich: 7° bis 37°).

Zusammensetzung der Harnsteine

Die Zusammensetzung der Harnsteine wird beeinflusst von sozioökonomischen, ethnischen, hereditären und geographischen Faktoren. In den industrialisierten Ländern überwiegen die Kalziumoxalatsteine bei weitem [3]. Eine für diese Staaten typische Verteilung der Steinzusammensetzung spiegelt unser Krankengut der Jahre 1991 bis 2000 wieder (Abbildung 6-47).

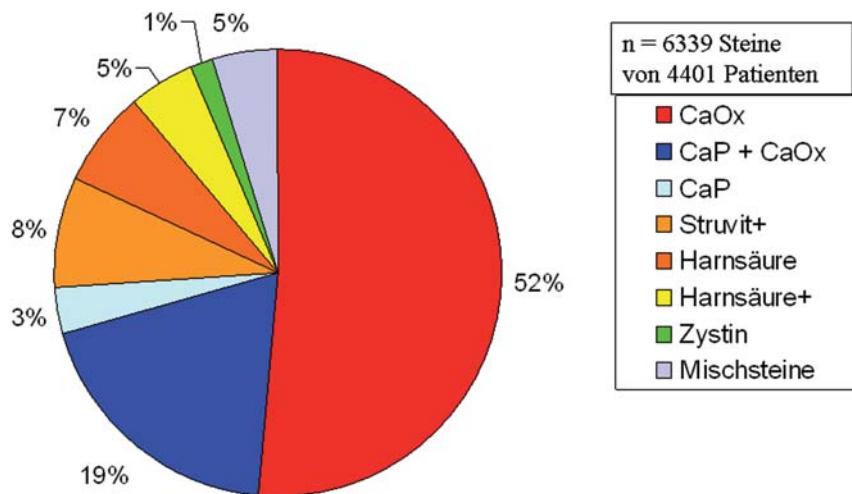


Abbildung 6-47: Zusammensetzung der Harnsteine nach Häufigkeit der Hauptbestandteile in Tübingen von 1990 bis 2002. (+: eventuell zusätzlich andere Bestandteile)

Die Rezidivrate und damit der Verlauf der Harnsteinerkrankung ist in hohem Maße von der Harnsteinzusammensetzung abhängig (Tabelle 6-8).

Mineralogische Steinart	Rezidivrisiko (%)
Zystin	70 – 100
Harnsäure	50 – 70
Brushit	50 – 70
Infekt (Struvit-Apatit)	50 – 60
Kalziumoxalat	30 – 40
Apatit	30 – 40

Tabelle 6-8: Rezidivrisiko in Abhängigkeit von der mineralogischen Steinart (modifiziert nach Strohmaier [125]).

Wie die Tabelle 6-8 zeigt, weisen im Gegensatz zu Patienten mit Harnsäure- bzw. Infektsteinen Kalziumoxalatsteinträger geringere Rezidivraten auf. Bei den Kalziumoxalatsteinen hat die Mehrzahl der Rezidivsteinbildner ein Rezidiv im Laufe ihres Lebens. 10 % der Rezidivsteinbildner erleiden mehr als drei Rezidive [128]. Damit haben 60-70 % aller Steinpatienten ein geringes Rezidivrisiko. Diese Gruppe ist nicht für eine spezielle Metaphylaxe motivierbar, die ja eine Änderung liebgewordener Ernährungs- und Lebensgewohnheiten erfordern würde [107].

Bedeutung der Labordiagnostik

Zu beachten ist, dass das Harnsteinleiden keine uniforme Erkrankung ist. Vor allem die Metaphylaxe hat das zu berücksichtigen. Daher ist die Harnsteinanalyse die Basisuntersuchung schlechthin, die bei jedem Steinpatienten durchgeführt werden muss.

Basis- und spezielle Labordiagnostik

Sehr wichtig für die Metaphylaxe ist nach der Harnsteinanalyse die labormäßige Erfassung von Harnsteinbildungsfaktoren (Abbildung 6-48 und Tabelle 6-9) [18]. Hier empfiehlt sich ein rationelles, sparsames Konzept.

Harnsteinbildung

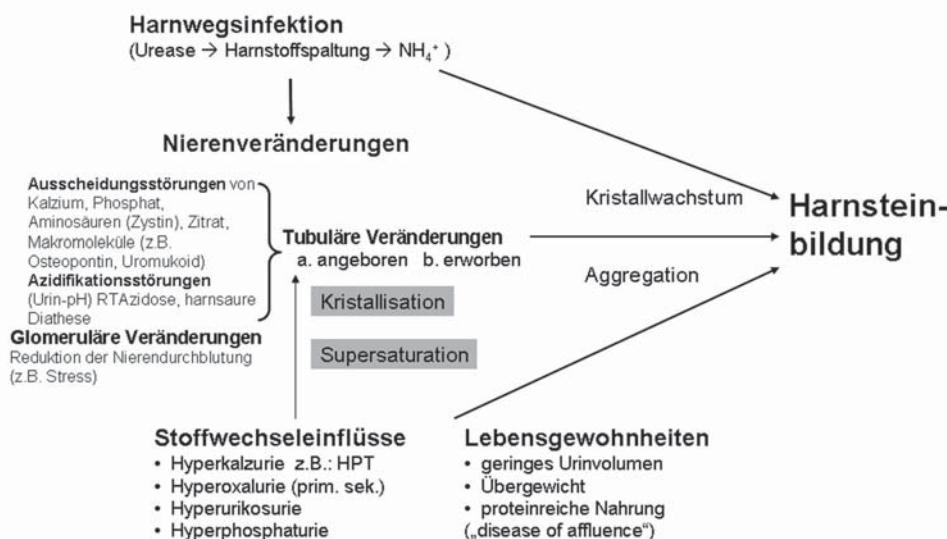


Abbildung 6-48: Schema der Harnsteinbildung mit den wichtigsten Bildungsfaktoren.

Steinart	Symptom / Erkrankung	Parameter
Harnsäuresteine	harsaure Diathese	pH, (Hs, Zitrat)
Infektsteine	Harnwegsinfektion (HWI)	Keime, (pH, Zitrat)
Kalziumoxalat/-phosphatsteine	Hyperkalziurie, Hypozitraturie	Ca, Phosphat, Oxalat, PTH, Zitrat

Tabelle 6-9: Wichtige Faktoren der Harnsteinbildung.

Ein extensives Stoffwechseluntersuchungsprogramm macht nicht bei jedem Steinpatienten Sinn. Untersucht werden sollten nur Parameter, die mögliche therapeutische Konsequenzen haben. Außerdem kann die metabolische Abklärung das Rezidivrisiko erwiesenermaßen nicht vorhersagen [139].

Die in früheren Jahren empfohlene Einteilung in Basis- und spezielle Labordiagnostik beim Harnsteinleiden ist heute mehr und mehr abgelöst von einer an die Harnsteinanalyse gebundene, d.h. steinartbedingte Labordiagnostik. So besteht beispielsweise die Erstlabordiagnostik („Basisdiagnostik“) bei Kalziumoxalatsteinbildnern aus dem Urinstatus und Blutuntersuchungen auf Kalzium (ionisiertes bzw. Gesamtkalzium), Kreatinin und Harnsäure.

Hierbei ist jedoch zu bedenken, dass der behandelnde Urologe bei einer Harnsteinerkrankung nicht immer primär mit dem Abgang eines Konkремents und der dann möglichen Analyse konfrontiert wird, sondern mit dem Leitsymptom „Kolik“ und dem *in situ* sonographisch nachgewiesenen Stein (siehe Abbildungen 5-4 und 5-10). Will man als Urologe den Spontanabgang abwarten (bei entsprechender Größe des Konkремents!), ergibt sich die Frage, ob man zwischenzeitlich auf entsprechende, eventuell essentielle Informationen verzichten kann (Urin-pH, Harnsäure bzw. Kreatinin und Kalzium) (siehe Abbildung 5-4 in Kapitel 5, Klinik und Diagnostik des Harnsteinleidens).

Spezielle Diagnostik

Ist durch die Harnsteinanalyse ein Hinweis auf eine bestimmte Erkrankung mit speziellen Harnsteinbildungsfaktoren gegeben, so müssen diese durch entsprechende diagnostische Methoden untersucht werden. Hierzu werden unter Umständen sehr aufwendige Laborverfahren notwendig. Diese Methoden (Tests) stehen jedoch nicht am Anfang der diagnostischen Kette (Tabelle 6-10) (siehe auch Funktionstests im Anhang).

Erkrankung	Funktionstest
Hyperkalziurie bzw. Hyperoxalurie: RTA:	Kalziumbelastungstest Osteocalcin-Test Osteodensitometrie [¹³ C ₂]Oxalatabsorptionstest Risikoformel – Bonn-Risk-Index (BRI) Ammoniumchlorid-Belastungstest
Hypozitraturie:	Zitratbelastungstest
Nierenfunktionsveränderungen	Kreatinin-Clearance u.a.

Tabelle 6-10: Funktionstests bei Urolithiasis (Rezidivsteine).

Auf die erweiterte, spezielle Diagnostik wird im Rahmen der jeweiligen steinspezifischen **Metaphylaxe** eingegangen. Diese Maßnahmen richten sich nach den Risikofaktoren der verschiedenen Harnsteinarten. Eine Untersuchung aller biochemischen Parameter bei allen Steinpatienten ist im Hinblick auf fehlende therapeutische Konsequenzen unökonomisch.

▪ **Bei welchem Harnsteinpatienten ist eine Metaphylaxe erforderlich?**

Bei Zystin-, Harnsäure-, Infekt- und Brushitsteinen und den extrem seltenen 2,8-Dihydroxyadenin- und Xanthinkonkrementen sollte die Metaphylaxe bereits nach der ersten Steinepisode, beim reinen Kalziumoxalatstein beim ersten Rezidiv eingeleitet werden. Wichtig ist die Metaphylaxe im Kindesalter (siehe Kapitel 5 B, Harnsteinbildung bei Kindern und Jugendlichen).

Darüber hinaus sind folgende Punkte Risikofaktoren für ein Rezidiv: männliches Geschlecht, multiple Steine, untere Kelchsteine, Restfragmente nach ESWL, früher Beginn der Steinerkrankung, familiäre Belastung und Komplikationen bei der Steinentfernung [128].

▪ **Wie soll diese Metaphylaxe aussehen?**

Sie orientiert sich an den Risikofaktoren der jeweiligen Steinart. Ausgangspunkt ist eine suffiziente Steinanalyse (siehe oben). Die metabolische Diagnostik (Urin, Blut) soll die Risikofaktoren der verschiedenen Steinarten abklären.

Eine **spezielle Metaphylaxe** ist angezeigt bei der oben genannten Harnsteingruppe (Harnsäure u.a.), bei Restfragmenten nach ESWL und bei bereits rezidivierten Kalziumoxalatsteinen.

Allgemeine Metaphylaxe

In allen anderen Situationen reicht eine **allgemeine Metaphylaxe**: Erhöhung der Diurese (über 2 l pro Tag), Körpergewichtsnormalisierung, ausgewogene ballaststoffreiche Ernährung und körperliche Bewegung. Allein schon eine ausreichende Diurese konnte bei Kalziumoxalat-Erststeinbildnern die Rezidivrate senken [24].

Mit einer allgemeinen Metaphylaxe, wie z.B. Steigerung der Diurese, sind Empfehlungen verbunden, die von allen Harnsteinpatienten unabhängig von der jeweiligen Grundkrankung durchgeführt werden können.

Die Steigerung der Diurese sollte mit geeigneten Getränken erreicht werden. Hierzu sind neben Früchte- und Kräuter-, so genannte Nieren- und Blasentees, verschiedene Mineralwässer (siehe Anhang) und Fruchtsaftschorlen besonders geeignet. Bei allen Getränken ist sorgfältig die Liste der Inhaltsstoffe zu prüfen. So sind beispielsweise stark kalziumhaltige Mineralwässer nicht immer geeignet (Hyperkalziurie).

Das Ziel der Harndilution ist eine ausreichende Harnverdünnung durch entsprechende Flüssigkeitszufuhr. Die tägliche Urinmenge sollte ca. 2 bis 2,5 l betragen. Im Allgemeinen kann dann von einer ausreichenden Harnverdünnung ausgegangen werden. Die Dichte des Urins sollte $\leq 1010 \text{ g/cm}^3$ betragen. Je nach körperlicher Aktivität und Umgebungstemperatur ist dazu eine entsprechende Trinkmenge pro Tag notwendig. Nach Studien von Curhan [39] und Borghi [24] führt eine erhöhte Trinkmenge zur Reduktion des Steinbildungsrisikos (Rezidivrate).

Die Patienten müssen das Abschätzen der richtigen Trinkmenge erlernen, dazu können Protokolle dienen, in denen sie die Getränkemenge und die Uhrzeit protokollieren. Das Trinken vor der Nachtruhe ist besonders wichtig, da über mehrere Stunden in der Nacht eine stetige Konzentrationszunahme des Urins erfolgt (z.B. bei der Zystinurie).

Die Normalisierung des Körpergewichts ist bei übergewichtigen Harnsteinpatienten ein weiteres wichtiges Ziel. Eine ausgewogene, gut gemischte kalorienarme Ernährung mit frischem Obst und Gemüse, Vollkornprodukten sowie fettarmen Milchprodukten ist hierzu empfohlen. Als oberstes Ziel ist aber nicht eine schnelle Gewichtsreduktion anzustreben, sondern eine möglichst langanhaltende, besser dauerhafte Ernährungsumstellung, die der Erkrankung angepasst ist.

Zur allgemeinen Metaphylaxe gehören auch Ratschläge zur Lebensführung. Wie an anderer Stelle beschrieben, können Stresssituationen über Veränderung der Nierendurchblutung eine Harnsteinbildung initiieren (siehe Seite 35, Epidemiologie – Persönliche Verhaltensweisen). Methoden des Stressabbaus wie Sport, ausreichende Ruhephasen und die heute viel diskutierte „Wellness“ sind für den Harnstein geplagten Patienten von Bedeutung. Sieht man sich die Verteilungskurve zur Häufigkeit der Steinerkrankung an, so ist es nicht überraschend, dass der Altersgipfel in der Lebensphase der intensivsten beruflichen Anspannung liegt.

Wenn auch die **Harnsteinpathogenese** in ihrer Gesamtheit bis heute nicht aufgeklärt ist, so haben doch die letzten Jahrzehnte zahlreiche Erkenntnisse über verschiedene Steinbildungsfaktoren gebracht, die Hinweise auf Stoffwechselstörungen geben und zur Steinbildung führen bzw. im Rahmen der Metaphylaxe beeinflussbar sind.

Harnsteine entstehen zum Teil als Folgeerscheinung von speziellen Stoffwechselstörungen oder anderen Krankheiten. In diesen Fällen ist natürlich eine auf die Erkrankung und den Patienten speziell abgestimmte Metaphylaxe erforderlich (z.B. Hyperoxalurie). Bei einzelnen Steinarten, z.B. den Harnsäuresteinen, ist es sogar möglich, durch Diät oder medikamentös (Urin-pH-Verschiebung) die Auflösung des Konkремents zu erreichen. Die Abbildung 6-48 und die Tabelle 6-9 zeigen die wesentlichen Einflussfaktoren zur Entwicklung von Harnkonkrementen. Hier ist auf das ausführliche Kapitel 4, Pathogenese der Harnsteine, hinzuweisen. Einige wichtige Faktoren seien aufgeführt: Harnwegsinfekt, Nierenveränderungen (insbesondere im Bereich des Tubulus), Hyperkalziurie, Hyperoxalurie sowie Hypozitraturie, aber auch Lebensgewohnheiten, Nahrungseinflüsse, Übergewicht, Alkoholabusus und ein zu geringes Harnvolumen müssen erwähnt werden.

Bei der Harnsteinbildung handelt es sich um den Prozess einer Biomineralisation, wie wir ihn aus der Biologie kennen, beispielsweise bei der Entwicklung der Schale des Hühnereis oder des Schneckenhauses. Über Kalziumeinlagerungen in organische Substanzen wissen wir bis heute wenig, können aber mittlerweile die Harnsteinbildung aufgrund guter Kenntnisse der verschiedenen Faktoren zum Teil verstehen und beeinflussen.

Spezielle Metaphylaxe

Harnsäuresteine

In einem klinischen Harnsteinbehandlungsgut nehmen die Harnsäuresteinpatienten etwa 10 % ein (siehe Abbildung 6-47).

Pathogenese (harnsäure Diathese)

Die Entstehung der Harnsäuresteine beruht nicht überwiegend auf einer angeborenen Störung des Purinstoffwechsels, sondern auf einem sauren Urin-pH-Wert. Zusätzliche Faktoren (vergleiche Abbildung 6-48) sind disponierende Harnzusammensetzungen (z.B. Mangel an Kristallisationshemmern), aber auch pathologische Veränderungen der ableitenden Harnwege mit entsprechenden Harnabflussbehinderungen sowie pathologische Veränderungen des Nierengewebes [18].

Bei der harnsauren Diathese („Säurestarre“ - idiopathische Harnsäuresteinbildung) liegt ein saurer Urin mit pH-Werten um 5,5 vor. Tagesschwankungen sind dabei kaum festzustellen. Zu konstatieren ist jedoch, dass bei einem Urin-pH-Wert unterhalb der Dissoziationskonstante (pH 5,8) die Harnsäure vor allem als undissozierte Säure vorliegt.

Physikalisch-chemische Eigenschaften der Harnsäure

Die Harnsäure (2,6,8-Trioxypurin) ist in Wasser (Urin) nur schwer löslich, 60 bis 70 mg/l bei 37°C (vergleiche Kochsalz: NaCl ca. 40.000 mg/l).

Im physiologischen pH-Bereich des Harns von 5,0 bis 8,0 liegt Harnsäure als undissoziert schwer löslich oder dissoziert leicht löslich vor. Bei einem pH-Wert von 5,4 sind ca. 40 %, bei einem pH von 6,9 sind schon 98 % der Harnsäure dissoziert. Der Urin-pH-Wert hat deshalb entscheidenden Einfluss darauf, ob im Urin Harnsäurekristalle ausfallen oder ob die Harnsäure in Lösung bleibt.

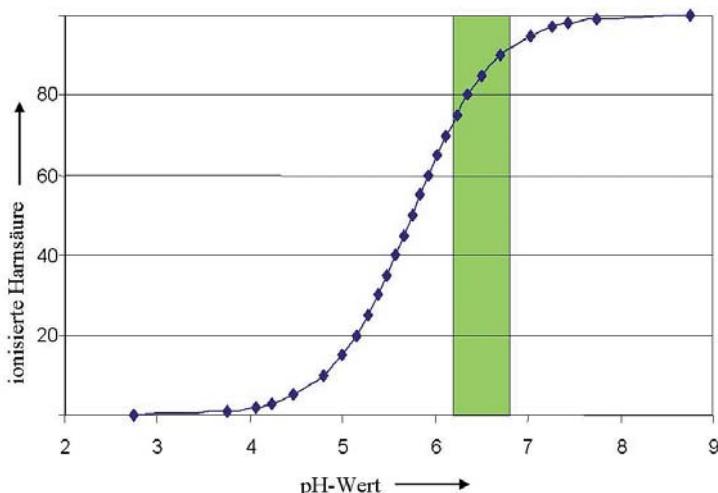


Abbildung 6-49: Abhängigkeit der Dissoziation von Harnsäure vom pH-Wert. Grün markiert ist der pH-Bereich von 6,2 bis 6,8.

Die Löslichkeit der Harnsäure ist demnach sehr stark vom Urin-pH-Wert abhängig. Der Urin-pH stellt den wichtigsten Faktor bei der Bildung von Harnsäuresteinen dar. Für bessere Löslichkeitsverhältnisse ist es wichtig, das pH-abhängige Dissoziationsverhältnis – undissozierte Harnsäure/dissozierte Harnsäure – zugunsten der dissozierten Form zu verschieben [46].

Das Verhältnis von undissoziierter zu dissoziierter Harnsäure, abhängig vom pH-Wert, bestimmt sich anhand der Henderson-Hasselbalchschen Gleichung (siehe Abbildung 6-49). Der günstige, angestrebte Urin-pH-Bereich zwischen pH 6,2 und 6,8 ist in der Abbildung gekennzeichnet. Die Zunahme des Dissoziationsgrades mit dem pH-Wert ist aus dieser Graphik sehr leicht abzulesen [52].

Die Löslichkeit der Harnsäure steigt mit der Dissoziation in Abhängigkeit vom Urin-pH-Wert. Bei neutralen bis alkalischen Urin-pH-Werten ($> 6,5$) kann damit eine Löslichkeit von über 1500 mg/l erreicht werden [91].

▪ **Welche Rolle spielt der Harnsäurespiegel für die Harnsäuresteinbildung?**

Grundsätzlich ist festzuhalten, dass eine Hyperurikosurie allein nur selten zur Harnsäuresteinbildung führt und Harnsäuresteinpatienten nur vereinzelt entsprechende Harnsäurestoffwechselstörungen aufweisen.

Das normale Endprodukt des Purinstoffwechsels beim Menschen ist die Harnsäure. Die Primaten haben im Lauf der Evolution die Fähigkeit verloren, in der Leber die Harnsäure mit Hilfe des Enzyms Urikase weiter zu Allantoin abzubauen. Deshalb endet der Abbau von Nukleinsäuren (DNS, RNS) aus den Purinbasen Adenin und Guanin nicht bei dem Allantoin (besser löslich), sondern bei der Harnsäure (schlechter löslich) (Abbildung 6-50).

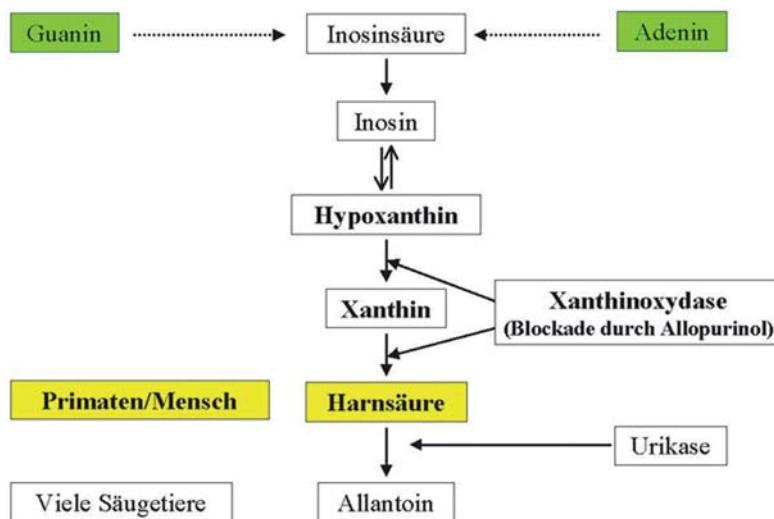


Abbildung 6-50: Vereinfachtes Abbauschema von Purinbasen.

Durch Blockade der Xanthinoxidase mit Allopurinol kann die Bildung von Harnsäure verhindert werden. Auf diese Weise sinkt der Harnsäurespiegel im Blut und im Urin.

Der Harnsäurestoffwechsel ist in Abbildung 6-51 dargestellt. Hieraus ist ersichtlich, dass der größte Teil der Harnsäure der renalen Bearbeitung zufällt. Fernerhin wird verständlich, dass der Harnsäure-Pool durch diätetische Maßnahmen beeinflussbar ist.

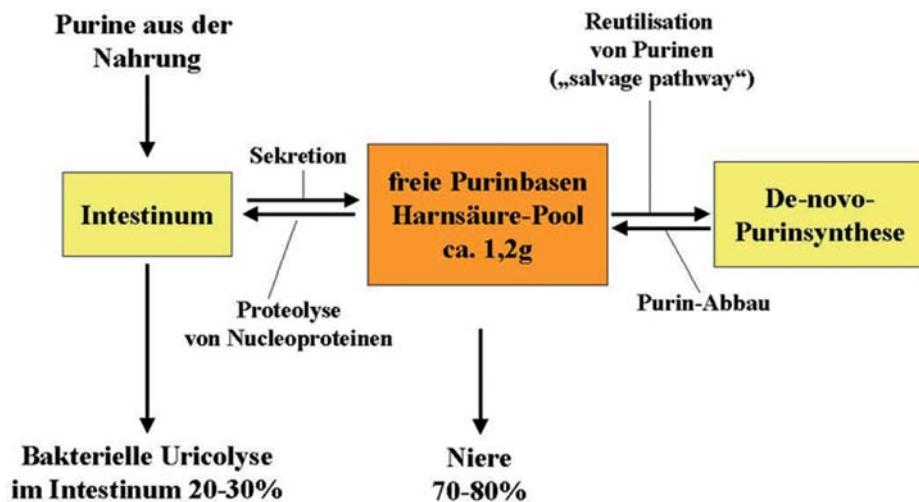


Abbildung 6-51: Schema zum Harnsäurestoffwechsel (modifiziert nach Hesse, Bach [58]).

Im Anhang (Diatberatung) ist der Puringehalt verschiedener Nahrungsmittel aufgeführt.

Die primäre Hyperurikämie (hereditäre Störungen), die vermehrte endogene Bildung von Harnsäure (sekundäre Hyperurikämie, z.B. bei Leukämie, Polyzythämie) und der Einfluss bestimmter Medikamente (z.B. Zytostatika, Urikosurika) sowie eine erhöhte exogene Purinzufluhr bzw. ein verringertes Harnvolumen können zu einer deutlichen Erhöhung der Harnsäurekonzentration im Harn und damit zur Harnsteinbildung führen [42, 86].

Eine seltene hereditär bedingte Veränderung des Purinstoffwechsels kann für das Harnsäuresteinleiden von Bedeutung sein. Ursache ist hier ein Enzymdefekt, der zu Gicht und einer erhöhten Harnsäureausscheidung führt (Hypoxanthin-Guanin-Phosphorribosyl-Transferase). Bei partieller Ausprägung treten Hyperurikämie, Gicht und Harnsäuresteinbildung, bei komplettem Ausfall zusätzlich neurologische Symptome auf (Lesch-Nyhan-Syndrom) [23, 86].

Im Allgemeinen ist aber für die Entwicklung des Harnsäuresteins (Kristallisierungsbildung) der pH-Wert des Urins („harnsäure Diathese“ bzw. „Säurestarre“) von Bedeutung. Bei sauren pH-Werten reicht schon die normale Harnsäureausscheidung aus, um, z.B. zusammen mit einer Harnabflussbehinderung oder auch ohne, zu einer Harnsteinbildung zu führen.

Die Löslichkeit von Harnsäure in Abhängigkeit vom Urin-pH ist in Abbildung 6-52 dargestellt.

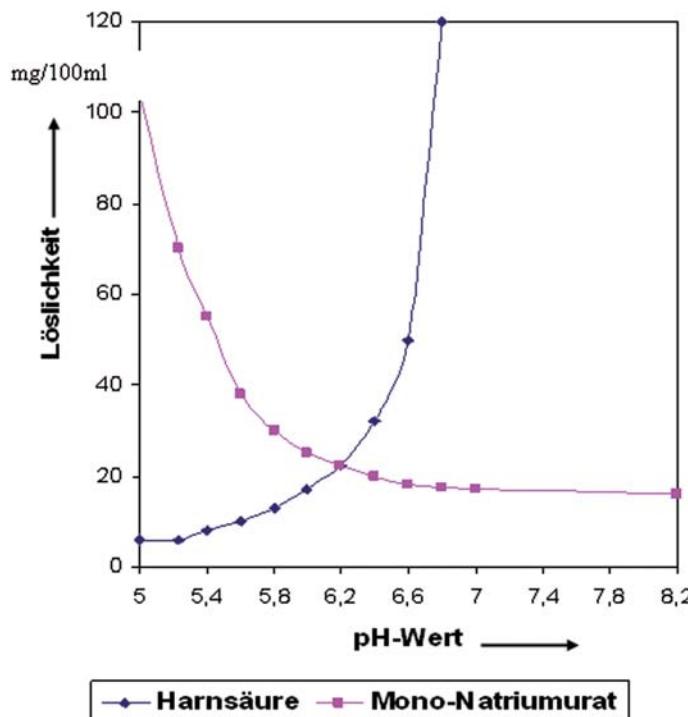


Abbildung 6-52: Löslichkeit von Harnsäure und Mono-Natriumurat in Abhängigkeit vom pH-Wert.

Die Säurestarre des Urins wird hervorgerufen durch eine mangelnde Ammoniakbildung infolge verminderter Glutaminase-Aktivität des Tubulus. Die vom Tubulus sezernierten Wasserstoffionen führen zu einem sauren pH-Wert, da sie von Phosphat und Ammoniak nicht ausreichend gepuffert werden. In dem so entstandenen sauren Bereich bestehen ständig schlechte Löslichkeitsverhältnisse für Harnsäure (Abbildung 6-53).

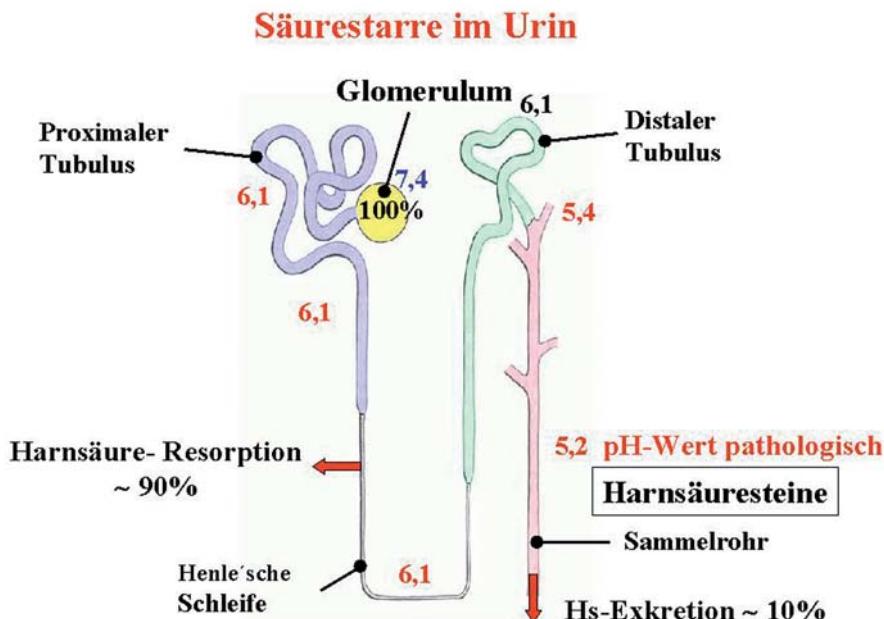


Abbildung 6-53: Harnsäureausscheidung im Tubulus.

Eine Verschiebung des Urin-pH in den alkalischen Bereich führt zur Löslichkeitsverbesserung der Harnsäure und damit zur Metaphylaxe bzw. Prophylaxe.

Diagnostik

Voraussetzung für eine Metaphylaxe mit Alkalizitrat zur Harnalkalisierung bei Patienten mit Harnsäuresteinen ist eine sorgfältige **Diagnostik**: Bei Verdacht auf einen Harnstein (z.B. Leitsymptom „Kolik“) ist die Sonographie als Suchmethode indiziert. In der Sonographie können Harnsäuresteine, wie alle anderen Harnsteine, als „echodichte“ Bereiche im Nierenbeckenkelchsystem bzw. im unteren Harnleitersegment (rektale Sonographie!) dargestellt werden. Häufig sind ihre „Schlagschatten“ gut sichtbar (Abbildung 6-54 a). Sie bereiten dagegen in der Röntgendiagnostik Probleme, da reine Harnsäuresteine im Röntgenbild nicht schattengebend („röntgennegativ“) sind. Sie können jedoch mit Hilfe von Kontrastmittel indirekt sichtbar gemacht werden, und zwar als entsprechende Aussparung (Abbildung 6-54 b).

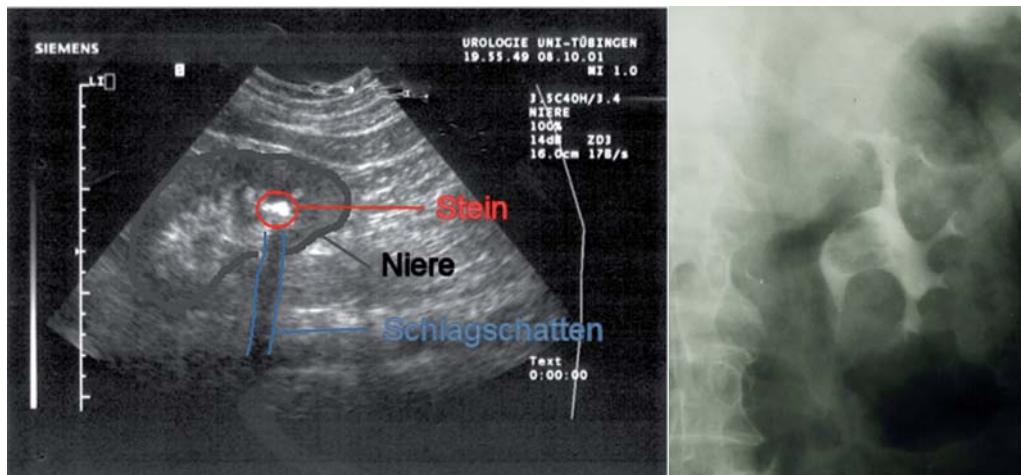


Abbildung 6-54: a) Sonographie eines Nierensteins mit ausgebildetem Schlagschatten. b) Röntgenaufnahme nach Kontrastmittelgabe, gut sichtbar ist die Aussparung des Kontrastmittels im Nierenbecken bei vorliegendem Harnsäurestein.

Neben der Urin-pH-Messung über eine Woche mit Erstellung eines Tagesprofils (3-mal täglich Bestimmung) sind ein Urinstatus (Biochemie, Mikroskopie und eventuell mikrobiologische Untersuchung bei Verdacht auf einen Harnwegsinfekt) sowie die Bestimmung der Harnsäure und Kreatinin im Serum bzw. die Messung der Harnsäureausscheidung im 24-Stunden-Urin notwendig.

Bei vorliegendem positiven Sonographiebefund und bestätigter „harnsaurer Diathese“ (d.h. Urin-pH-Werte ständig kleiner als 5,7) kann mit der Alkalizitrattherapie begonnen werden. Grundsätzlich bleibt aber festzuhalten, dass für eine lang andauernde konsequente Metaphylaxe mit pH-Manipulation eine Harnsteinanalyse erforderlich ist. Für die Steinanalyse reicht schon der durch „Sieben“ des Urins aufgefangene Steingrieß (1-2 mg) oder die bei instrumentellen und apparativen Maßnahmen gewonnenen Substanzen aus. Eine Diagnosesicherung ist auch im Hinblick auf die Verwechslung mit Uratsteinen (pH-Unterschied!, siehe auch Abbildung 6-52) erforderlich.

Zur Harnsteinanalyse stehen die Polarisationsmikroskopie, die Röntgendiffraktometrie (Abbildung 6-55) oder die Infrarotspektroskopie als verlässliche Methoden zur Verfügung [26, 42a, 61, 73]. (Zur Methode der Harnsteinanalyse siehe Anhang.)

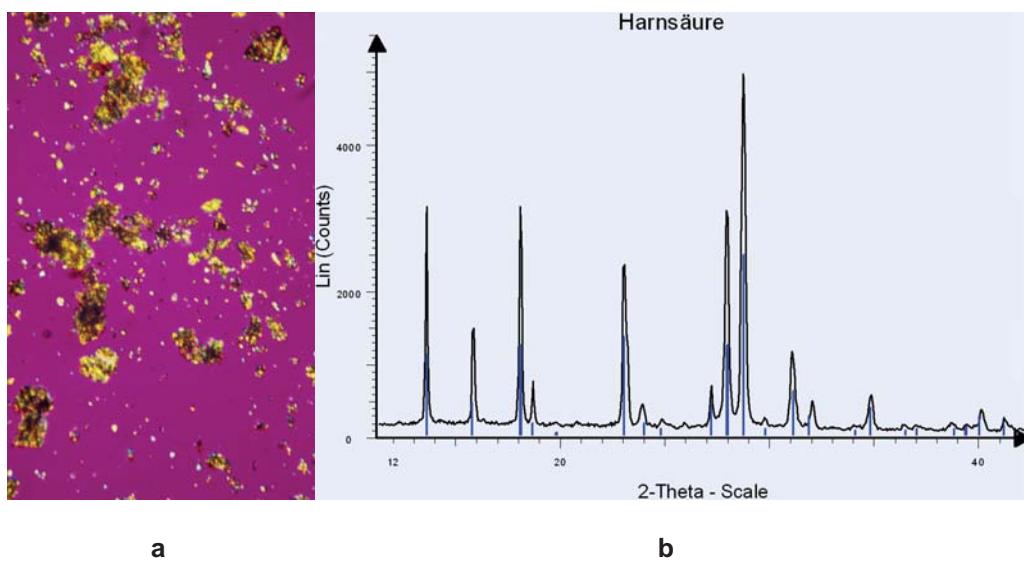


Abbildung 6-55: Harnsäure-Körnerpräparat im Polarisationsmikroskop und Röntgendiffraktogramm von Harnsäure.

Eine differential-diagnostische Abklärung ist notwendig, wenn keine Sicherung der Erkrankung durch die Analyse des entfernten Harnsteins (oder Teile davon) möglich ist. Hinter einer Kontrastmittelaussparung kann sich ein tumoröses Geschehen im Nierenbecken bzw. im Harnleiter (Nierenzell- oder Urothelkarzinom) oder eine Urogenitaltuberkulose (mit hierbei nicht selten zu beobachtender Harnsäuerung) verbergen.

Therapie

Das **Ziel der Metaphylaxe** beim Harnsäurestein ist eine Alkalisierung des Harns und, falls erforderlich, eine Senkung der Harnsäureausscheidung. K-Na-Zitrat-Zubereitungen (z.B. Blanel®²¹) führen zu einer effektiven, gut steuerbaren Harnalkalisierung.

Die orale Verabreichung von K-Na-Zitrat erzeugt in Abhängigkeit von der Dosis die erwünschte Alkalisierung des Harns und damit eine erhöhte Löslichkeit von Harnsäure (siehe Abbildung 6-49).

Die mit der Alkalizitrat-Applikation zugeführten Zitrationsen werden oxidiert und im Stoffwechsel nahezu vollständig zu CO_2 und H_2O verbrannt. Lediglich 2 % der absorbierten Zitrationsen erscheinen unverändert im Urin. Die verbleibenden Alkaliionen (Na^+ , K^+) erzeugen einen Basenüberschuss, der renal eliminiert wird, wodurch es zu einer Erhöhung des Urin-pH-Wertes und damit zu einer Steigerung der Zitratausscheidung kommt (infolge der Resorptionseinschränkung von Zitrat im proximalen Tubulus). Dabei treten bei normaler Nierenfunktion und ausgeglichenem Elektrolythaushalt keine Veränderungen der Blutgaswerte auf.

21 Dr. Pfleger Pharmazeutische Fabrik, 96045 Bamberg

Da Harnsäuresteine nur in einem stark sauren Harn (pH 5,0 bis 5,8) entstehen können, ist das Ziel der medikamentösen Therapie eine Löslichkeitsverbesserung für Harnsäure durch Alkalisierung. Der saure pH-Wert des Urins wird dabei in den schwach sauren bis neutralen Bereich (pH 6,2 bis 6,8) verschoben. In diesem pH-Milieu können höhere Harnsäurekonzentrationen im Urin in Lösung gehalten bzw. bereits bestehende Harnsäurekonkremente aufgelöst werden. Mit Alkalizitrat kann die vom pH abhängige Löslichkeit von Harnsäure um das 10- bis 50-fache gesteigert werden (siehe oben). Festzuhalten ist, dass Harnsäuresteine die einzigen Harnkonkremente sind, die durch eine orale Medikation komplett aufgelöst werden können: **Chemolitholyse**.

Die medikamentöse Behandlung bei der so genannten harnsauren Diathese mit der Tendenz zur Steinbildung verfolgt zwei Ziele: die Auflösung bereits vorhandener Steine und die Verhinderung der Harnsteinbildung.

Um Harnsäuresteine aufzulösen, gibt man Kaliumzitrat oder Natrium-Kalium-Zitrat entsprechend der pH-Messung und 300 mg Allopurinol pro Tag. Angesichts der Möglichkeit einer oralen Chemolitholyse hat die Lyse durch Irrigation des Harntrakts mit alkalischen Lösungen heute praktisch keine Bedeutung mehr.

Dosierung und Anwendung von Alkalizitrat (am Beispiel von Blanel®)

Vor der Behandlung mit Alkalizitrat sollte immer mit Hilfe der pH-Karte ein Tagesprofil des Urin-pH-Wertes erstellt werden. Daraus ergibt sich die Höhe der Dosierung am Anfang. Diese auf den einzelnen Patienten abgestimmte Dosierung sollte unter ärztlicher Anleitung und Kontrolle erfolgen. Auch ist es erforderlich, einen Harnwegsinfekt auszuschließen.

Wichtig ist, dass die Einnahme von Alkalizitrat und damit die Manipulation des Urin-pH grundsätzlich vom Patienten im weiteren Verlauf selbst organisiert werden muss. **Vor Einnahme** der erforderlichen Menge (z.B. Blanel®-Brausetabletten²²) ist die Bestimmung des Urin-pH-Wertes notwendig. Die Einnahme des Alkalizitrats wird in Tabelle 6-11 beispielhaft für einen Patienten über drei Tage dargestellt. Der Patient benötigt eine mittlere Tagesdosis von 2 bis 2½ Brausetabletten. Sinkt der pH-Wert über Nacht unter 6,0 ab, so muss am Abend die Dosis erhöht werden. Die Brausetabletten werden jeweils in einem Glas Wasser aufgelöst und nach den Mahlzeiten getrunken.

22 1 Brausetablette enthält: 1409,0 mg Citronensäure, 1586,0 mg Kaliumcitrat 1 H₂O, 980,0 mg Natriumhydrogencarbonat, 159,0 mg Natriumcarbonat, entsprechend 3266,3 mg Kalium-Natrium-Hydrogencitrat (6 : 6 : 3 : 5).

Datum	Tages-zeit	Na-K-Zitrat-Dosis	pH-Werte des Harns								
					optimal						
			5,5	5,8	6,0	6,3	6,6	6,8	7,0	7,3	7,6
01.12.	morgens	1		X							
	mittags	½					X				
	abends	1				X					
02.12.	morgens	1			X						
	mittags	½					X				
	abends	1					X				
03.12.	morgens	½				X					
	mittags	½					X				
	abends	1					X				

Tabelle 6-11: Kontrollkalender für Patienten zur Dokumentation der Harn-pH-Werte. (Die einge-tragenen Werte stehen beispielhaft für einen Patienten.)

Mit Hilfe des dem Präparat beigefügten Indikatorpapiers (pH-Bereich 5,5-7,6) lässt sich der Urin-pH leicht bestimmen. Wichtig ist, dass die Dosierung so gewählt wird, dass der optimale Löslichkeitsbereich von 6,2-6,8 erreicht wird. Anzustreben ist eine möglichst genaue Einhaltung dieses Bezirks.

Zur Therapieflankierung und um sowohl dem Patienten als auch dem Arzt eine genaue Übersicht zu gewährleisten, sind die gemessenen Werte in die pH-Karte (Kontrollkalender) einzutragen. Damit lässt sich der Therapieerfolg mit Alkalizitratpräparaten leicht verfolgen. Diese vom Patienten selbst zu steuernde Anwendung sollte in bestimmten Abständen vom behandelnden Urologen kontrolliert werden. Wichtig ist, dass eine erfolgreiche Metaphylaxe des Harnsäuresteins und damit die Lyse bzw. die Verhinderung der Bildung eines Rezidivsteins über lange Zeit fortgesetzt wird.

Eine Änderung des Metaphylaxeregimes mit Alkalizitrat kann nur in Übereinstimmung mit dem behandelnden Urologen durchgeführt werden (z.B. auch eine zeitliche Begrenzung auf die ersten 10 Tage eines Monats). Ärztliche Kontrollen des Therapieverlaufs sollten in 3- bis 4-wöchigen Abständen erfolgen.

Inwieweit **diätetische Maßnahmen**, neben oder ausschließlich zur Behandlung des Harnsäuresteinleidens, angewandt werden, bedarf der ärztlichen Entscheidung. Eine Harnalkalisierung ist mit bikarbonathaltigen Mineralwässern (Fachinger®, Heppinger® und anderen) zu erreichen [17, 62, 131, 132] (siehe auch Anhang).

Da ein Teil der steinbildenden bzw. steininhibierenden Bestandteile des Urins, z.B. Harnsäure und Zitrat, und das Urin-pH den Einflüssen der Ernährung unterliegen, ist es sinnvoll, auch diätetische Möglichkeiten in die Metaphylaxe speziell bei Harnsäuresteinen

einzuzeichnen. Nach unseren Erfahrungen sind Risikofaktoren der Harnsäuresteinbildung, wie saurer Urin-pH, aber auch Hyperurikämie, bei einer Großzahl der Patienten unter gezielter Ernährungsberatung und deren praktischer Umsetzung normalisierbar [76, 77, 78]. So kann die Metaphylaxe zunächst mit einer entsprechenden Diät begonnen werden (siehe Anhang, Diätvorschriften für Harnsteinpatienten). Für Harnsäuresteinpatienten kann das bedeuten, dass sie auf eine medikamentöse Metaphylaxe verzichten können. Hierzu gehört neben einer reichlichen Flüssigkeitsmenge eine Bevorzugung pflanzlicher Lebensmittel (Obst und Gemüse – pH!), vermehrte Aufnahme von Zitrusfrüchten und die Einschränkung des Fleischkonsums bzw. purinreicher Kost (Leber, Bries und Nieren), sowie die Einschränkung von Alkohol (siehe Anhang).

Wie oben aber bereits ausgeführt, hängt die Wirksamkeit der Metaphylaxe mit Alkalizitat bzw. die der Diät bei Harnsäuresteinen von der verständigen Mitarbeit des Patienten ab, da er selbst anhand der pH-Messung die Dosis des Alkalizitrats (z.B. von Blanel® oder Rebasit®²³) einstellen oder die Diätregeln einhalten muss.

Die Kontrollen des Therapieverlaufs durch den Arzt umfassen, neben der Überprüfung der pH-Kontrollkarte, auch die Kontrolle des Urinstatus sowie in 3- bis 6-monatigen Abständen die Bestimmung von folgenden Serumparametern: Harnsäure, Kreatinin und Elektrolyte.

Erhöhte Harnsäurewerte im Serum bzw. Urin erfordern neben diätetischen Maßnahmen die Anwendung von Allopurinol (z.B. Allopurinol-ratiopharm®²⁴) in einer Dosierung von 100-300 mg/d (je nach Nierenfunktion).

Als allgemeine metaphylaktische Maßnahme ist eine ausreichende Trinkmenge erforderlich (Diurese $\geq 2 \text{ l/d}$). Bei gleichzeitig bestehendem Harnwegsinfekt ist eine testgerechte Antibiotikatherapie angezeigt.

Urikosurika-Therapie ergänzt durch Alkalizitat

Präparate, die bei Patienten mit Hyperurikämie zu einer verstärkten Harnsäureausscheidung führen, können dadurch zur Bildung von Harnsäuresteinen bzw. zur Ansiedlung von Harnsäurekristallen in der Niere führen. Für die Kristallisation der Harnsäure spielen auch hier der pH-Wert des Urins und die Harndilution eine große Rolle.

Es empfiehlt sich daher, bei Patienten, die Urikosurika (z.B. Benzboromaron-ratiopharm®²⁵) regelmäßig einnehmen, eine Alkalisierung des Urins mit Alkalizitat durchzuführen. Auf diese Weise kann einer Harnsäurekristallbildung in der Niere und damit einer Schädigung des Organs vorgebeugt werden.

23 Dr. Welte, Sternapotheke, 73312 Geislingen

24 ratiopharm, 89079 Ulm

25 ratiopharm, 89079 Ulm

Zusammenfassung

Alkalizitratzubereitungen (z.B. Blanel® oder Rebasit®) eignen sich aufgrund der guten physiologischen Eigenschaften und der geringen Nebenwirkungen hervorragend für eine Langzeittherapie. Dadurch ist eine Chemolitholyse bei 90 % aller Harnsäuresteine möglich (Leitlinien zur Metaphylaxe des Harnsteinleidens), sowie eine Prophylaxe und Metaphylaxe, auch bei Kalziumoxalatsteinpatienten, gegeben [83].

Entscheidend für die Harnsäuresteinbildung ist die Säurestarre des Urins (harnsäure Diathese) als Grund für die Kristallisation von Harnsäure. Neben der Bedeutung der harnsauren Diathese für die Harnsäuresteinbildung kann eine vermehrte Harnsäureausscheidung im Harn ein Faktor der Steinbildung sowohl für Harnsäuresteine als auch für Kalziumoxalatsteine sein.

Die primäre Gicht (Hyperurikämie), eine erhöhte exogene Purinzufuhr, ein verringertes Harnvolumen, die vermehrte endogene Bildung von Harnsäure sowie der Einfluss bestimmter Medikamente (z.B. Zytostatika, Urikosurika) können zu einer Erhöhung der Harnsäurekonzentration im Harn und damit zur Harnsteinbildung führen.

Eine erfolgreiche Therapie bzw. Metaphylaxe beim Harnsäurestein setzt deshalb an mehreren Punkten an (Abbildung 6-56):

- Alkalizitat - Wirkung:
 - eine Erhöhung des Urin-pH-Wertes, gleicht die Säurestarre aus
 - der höhere pH-Wert führt zu einer größeren Löslichkeit von Harnsäure
 - höhere Zitratausscheidung (Zitrat ist eine wichtige inhibitorische Substanz für die Harnsteinbildung)
- Alkalisierung auch durch Diät bzw. entsprechende Mineralwässer
- eine Steigerung der Diurese
- die Behandlung der Hyperurikämie mit Allopurinol reduziert die Harnsäureausscheidung
- eine Senkung der exogenen Purinzufuhr (Diät)

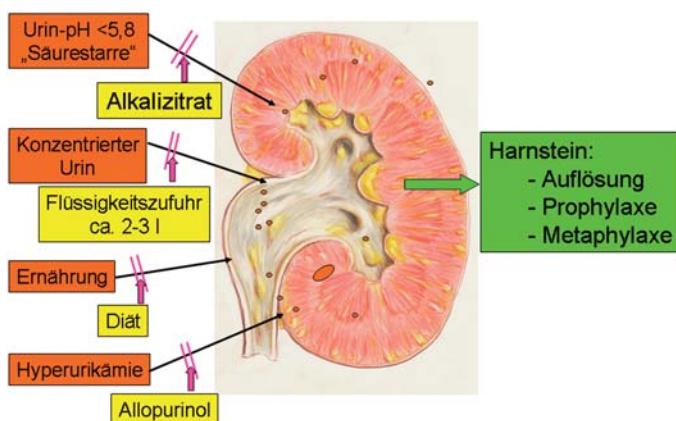
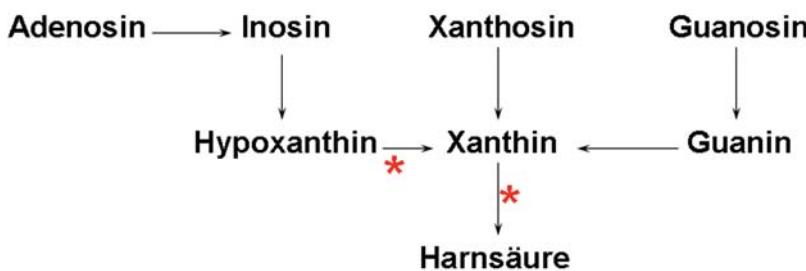


Abbildung 6-56: Therapiemöglichkeiten bei Harnsäuresteinbildung.

Xanthinsteine

Außer Harnsäuresteinen kann es zur Bildung anderer Purinsteine kommen. Hier sind als Bildungssubstanzen das Oxypurin Xanthin (2,6-Hydroxypurin) und die Purinbase Adenin (2,8-Dihydroxyadenin) zu nennen. Beim oxydativen Abbau von Adenin und Guanin entstehen Hypoxanthin bzw. Xanthin (Oxypurine) (Abbildung 6-57). Xanthinurie kann iatrogen als Folge einer Allopurinol-Behandlung (Xanthinoxidasehemmer, Hypoxanthin Analogon) auftreten oder hereditär bedingt sein [87]. Festzuhalten ist, dass Xanthin- und Adeninstone im Gegensatz zu denen aus Harnsäure extrem selten sind.



* Xanthinoxidase

Abbildung 6-57: Abbau der Purinriboside (Nucleoside) Adenosin, Inosin, Xanthosin und Guanosin.

Die Erstbeschreibung eines Xanthinsteins erfolgte 1954 durch Dent und Philpot [41]. Zur Häufigkeit der Erkrankung sind verschiedene Arbeiten zu zitieren, wie z.B. die Angaben von Frayha et al. [48]. Diese Autoren fanden bis 1977 29 Krankheitsfälle mit erhöhter Xanthinurie, 10 davon hatten Xanthinsteine. Rose stellte fest, dass etwa ein Drittel der Patienten mit pathologischer Xanthinurie entsprechende Harnsteine ausbilden [112]. Herring fand unter 10.000 Harnsteinanalysen einen reinen Xanthin und drei Mischsteine mit Xanthin [56]. Watts (1976) berichtet über 20 Patienten mit Xanthinsteinen [142].

Pathogenese

Zu Xanthinurie unter Allopurinol-Medikation kommt es nur selten [50]. Der Grund für das Ausbleiben einer allopurinolbedingten Xanthinurie liegt in der Reutilisierung von Hypoxanthin zu Inosin. Diese wird bei steigendem Hypoxanthinspiegel nach Allopurinol-Medikation durch die Wirkung von Hypoxanthin-Guanin-Phosphorribosyl-Transferase – HGPRT (so genanntes „salvage enzyme“) – bewirkt (Abbildung 6-58) [87, 113]. Daraus ist zu folgern, dass die Oxypurinausscheidung insgesamt durch Allopurinol reduziert wird und eine Xanthinsteinbildung als Therapiefolgeerscheinung nach Allopurinol nicht auftritt.

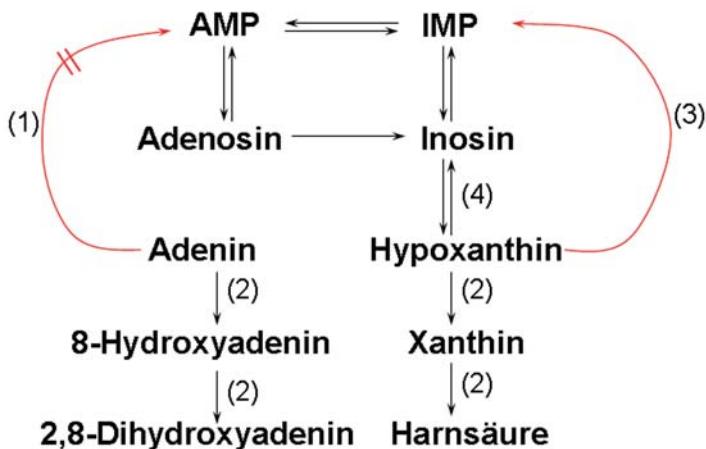


Abbildung 6-58: Bildung von Dihydroxyadenin (DHA) und Xanthin. (1) Das Fehlen der Adenin-Phosphor-Ribosyl-Transferase (APRT) („salvage enzyme“) blockiert den Abbau von Adenin. (2) Der weitere Abbau erfolgt dann durch die Xanthinoxidase (OX) zu 2,8-DHA. (3) Hypoxanthin-Guanin-Phosphorribosyl-Transferase (HGPRT) wirkt als „salvage enzyme“ zur Reutilisierung von Hypoxanthin. Allopurinol verhindert die Bildung von 2,8-DHA, HS und Xanthin. (4) Nukleosidphosphorylase (NP). (AMP = Adenosinmonophosphat, IMP = Inosinmonophosphat)

Von eigentlicher klinischer Bedeutung sind die hereditäre Form der Xanthinurie und die daraus entstehende Steinbildung.

Es handelt sich um einen seltenen angeborenen Defekt des Purinabbaus, bei dem die Xanthinoxidase fehlt (siehe Abbildung 6-58) und der durch ein autosomal rezessives Gen übertragen wird. Bei Patienten mit Xanthinurie ist die Xanthinoxidase-Aktivität deutlich abgesenkt. Die Folge ist, dass die Oxypurine Hypoxanthin und Xanthin verstärkt im Urin ausgeschieden werden.

Diagnostik

Klinisches Bild: Xanthinsteine können bereits im Kindesalter in Erscheinung treten (das sollte auch bei der Diagnostik von Steinerkrankungen bei Kindern bedacht werden). Nicht selten wird das Krankheitsbild aber erst im Erwachsenenalter diagnostiziert.

Der Steinnachweis gelingt wie bei den Harnsäuresteinen mit der Sonographie. In der Röntgenuntersuchung ist das Konkrement nicht schattengebend („röntgennegativ“). Die sich bildenden Xanthinsteine sind von bräunlicher Farbe und glatter Oberfläche.

Zur Sicherung der Diagnose ist eine präzise Harnsteinanalyse (Röntgendiffraktion oder Infrarotspektroskopie) erforderlich. Laborchemisch fallen erhöhte Xanthin- bzw. Hypoxanthinwerte im Serum und Urin auf, dabei ist der Harnsäurespiegel sowohl im Serum als auch im Harn extrem gesenkt (im Serum unter 1 mg/100ml und im Harn weniger als 50 mg/d).

Neben der Harnsäure gehören Hypoxanthin und Xanthin zu den normalen Urinbestandteilen. Die Ausscheidung beträgt normalerweise 2 bis 12 mg/24 Stunden. Im Krankheitsfall finden sich einige 100 mg/24 Stunden [112]. Die Löslichkeit von Xanthin steigt mit dem pH-Wert, jedoch nicht in dem Maße, wie das für die Harnsäure gilt. Hypoxanthin ist deutlich löslicher als Xanthin. Bei Patienten mit Xanthinurie ohne Steinbildung sind die laborchemischen Befunde ausschlaggebend.

Zum Xanthinnachweis im Urin werden enzymatische Methoden mittels Xanthinoxidase angewandt. Differentialdiagnostisch sind bei erhöhten Xanthin- und Hypoxanthinwerten im Urin auch an Störungen der tubulären Rückresorption von Harnsäure (M. Wilson oder Debré-De Toni-Fanconi-Syndrom) zu denken.

Therapie

Maßnahmen der allgemeinen Metaphylaxe sind indiziert, insbesondere aber die Erhöhung der Trinkmenge, fernerhin eine Einschränkung der Purinzufuhr (speziell bei deutlich erhöhter Xanthinausscheidung). Mit Rücksicht auf die bessere Löslichkeit von Xanthin bei hohem pH ist eine Alkalisierung des Harns angezeigt. Im Vergleich zu Harnsäure ist die Wirkung allerdings mäßig.

Am effektivsten ist die Medikation mit Allopurinol (800 mg/d).

Pharmakologisch ist die Anwendung eines Xanthinoxidasehemmers durch die damit erzielbare stoffwechselmäßige Verschiebung von Xanthin zu Hypoxanthin erklärbar: Bei den Patienten liegt zumeist eine Restaktivität an Xanthinoxidase vor. Da das Enzym an zwei Stellen des oxydativen Purinabbaus eingreift, wird nicht nur die Bildung von Harnsäure, sondern auch von Xanthin durch Allopurinol beeinträchtigt (siehe Abbildung 6-58). Daraus resultieren eine Erhöhung des Hypoxanthinspiegels und eine vermehrte Ausscheidung des besser löslichen Hypoxanthins.

2,8-Dihydroxyadeninstone (DHA)

Die Ausscheidung des schwer löslichen Dihydroxyadenins (DHA) im Urin beruht auf einer seltenen, autosomal rezessiv vererbten Erkrankung. Bei den betroffenen Patienten besteht ein unvollständiger bzw. vollständiger Mangel an dem Enzym Adenin-Phosphor-Ribosyl-Transferase (APRT) (siehe Abbildung 6-58). Der Abbau verläuft dann bei fehlender APRT durch die Wirksamkeit von Xanthinoxidase zu 2,8-Dihydroxyadenin. Während inkomplette Formen des Enzymdefekts unauffällig bleiben können, zeigen die kompletten Defekte einen deletären Verlauf.

Das völlige Fehlen von APRT wurde erstmals 1974 bei Kindern festgestellt [113]. Beschreibungen des Krankheitsbildes bei Kindern erschienen schon in den Siebzigerjahren des vorigen Jahrhunderts [32, 112, 121, 122]. Die Häufigkeit der Erkrankung wird mit 0,4-1 % angegeben. Die geschätzte Häufigkeit des homozygoten Enzymdefekts der APRT beträgt 1/100.000 [49]. Asper und Schmucki berichten 1982 von 20 DHA-Stein-

patienten aus der Weltliteratur [5]. Folgt man Rose, so ist allerdings zu vermuten, dass sich unter einer insuffizienten Harnsteinanalyse (Harnsäure oder Kalziumoxalate) mehr Patienten mit einem DHA-Stein befinden [112]. Typischerweise wurde bei der Steinanalyse zumeist die Fehldiagnose „Harnsäurestein“ gestellt. [122]

Pathogenese

Bei der APRT handelt es sich um das „salvage enzyme“ von Adenin, das heißt, dass es für die Wiedergewinnung der Substanz für den Purinpool notwendig ist. Wenn die Wiedereinschleusung von Adenin durch das zugehörige „salvage enzyme“ (ARPT) nicht möglich ist (Gendefekt), entwickelt sich der Abbau unter Mitwirkung der Xanthinoxidase zum 2,8-Dihydroxyadenin (DHA) (vergleiche Abbildung 6-58). Soweit bekannt, wird DHA durch Sekretion im Tubulus ausgeschieden. DHA ist im Urin sehr schwer löslich. Es entstehen deshalb bei den Patienten frühzeitig Ausfällungen der Substanz in der Niere bzw. es kommt zur Konkrementbildung.

Diagnostik

Zum Krankheitsbild: Wiederholte Koliken, Harnwegsinfekte und beginnende Niereninsuffizienz führen die Patienten in ärztliche Behandlung. Die sonographische Untersuchung ergibt den Steinnachweis des ansonsten „röntgennegativen“ Befundes. Die Urinuntersuchung zeigt mikroskopisch typische Kristalle (unter polarisiertem Licht!). Die Harnsäure liegt im Serum und Urin im Normbereich. Die in der Farbe graubraunlichen und an der Oberfläche buckligen Steine sind in der Röntgendiffraktometrie (oder mit vergleichbaren Methoden) sicher zu erkennen.

Wichtig ist, vor allem bei einer Harnsteinsymptomatik im Kindesalter an die Möglichkeit einer Dihydroxyadeninurie bzw. Steinbildung zu denken. Die wichtigste differentialdiagnostische Untersuchung neben der Harnsteinanalyse ist der Nachweis des fehlenden Enzyms Adenin-Phosphor-Ribosyl-Transferase (APRT). Die Bestimmung erfolgt in den Erythrozyten. Die in der Literatur veröffentlichten Kasuistiken beschreiben z.T. über Jahre verlaufende Krankheitsgeschehen mit teilweise bedrohlichem Verlauf (wiederholte operative Eingriffe, Niereninsuffizienz, Dialyse oder Nierentransplantation).

Eine von Asper und Schmucki beschriebene Kasuistik schildert einen entsprechenden Verlauf: „Anamnestisch gab die 50-jährige Patientin an, seit 17 Jahren an einer rezidivierenden Harnsteinerkrankung zu leiden. Unter Koliken entleerte sich wiederholt hellbraunes Konkrementmaterial. Auswärtige Harnsteinanalysen ergaben Kalziumoxalat (!). Die im Labor des Kantonspitals Zürich durchgeführte Analyse (Röntgendiffraktometrie) zeigte 2,8-Dihydroxyadenin.“ Das Nichterkennen der Substanz in der Steinanalyse kann wie im Beispiel zu jahrelanger Fehlbehandlung führen [5].

Therapie

Die entscheidende, lebenslange Therapiemaßnahme besteht in der Verabreichung von Allopurinol, um den Abbau des Adenins durch die Xanthinoxidase bei fehlender ARPT zu blockieren (siehe Abbildung 6-58). Aufgrund der Schwerlöslichkeit von DHA im Urin ist eine pH-Manipulation nicht sinnvoll.

Kalziumoxalatsteine

Problematisch hinsichtlich der Metaphylaxe ist die Kalziumoxalatsteinbildung (50-75 % der Harnsteine in Europa). Die Häufigkeit in unserem Krankengut der Jahre 1991 bis 2000 zeigt die Abbildung 6-47.

Wie oben ausgeführt, haben 60-70 % der Patienten mit Kalziumoxalatsteinbildung ein geringes Rezidivrisiko, so dass im Gegensatz zum Rezidivsteinbildner bei der Erststeinbildung Empfehlungen im Sinne der allgemeinen Metaphylaxe hinreichend sind.

Der Steinbildung liegt ein komplexer Biomineralisationsprozess zugrunde, der letztlich noch unklar ist. Einfache Regelgrößen, wie z.B. Zystin bei der entsprechenden Steinbildung, sind hier nicht bekannt. Immerhin kennen wir aber eine Reihe von Faktoren, die mehr oder weniger bei jedem einzelnen Patienten eine Rolle bei der Kalziumoxalatsteinbildung spielen können. So sind für die Pathogenese neben Substanzen wie Kalzium, Phosphat, Oxalsäure, Harnsäure und Inhibitoren der Kristallisierungsvorgänge im Urin (Zitrat, Pyrophosphat, Glykosaminoglykane – GAG) zu bedenken. In dem komplexen Geschehen werden diätetische Einflüsse, Stoffwechselstörungen und Nierentubulus-Alterationen wirksam. Dabei können bei einzelnen Patienten Steinbildungssubstanzen in erhöhtem Maße ausgeschieden werden (z.B. Kalzium), wobei nur eine Kristallurie entsteht, während andererseits bei normaler Ausscheidung des Stoffes eine Steinbildung auftritt. Hierbei kommt nicht zuletzt der Einfluss inhibitorischer Substanzen zum Tragen. Auch Interdependenzen zwischen Kristallen (Kalziumoxalat/Kalziumphosphat) bzw. der Einfluss von Harnsäure auf die Kalziumoxalatsteinbildung sind zu nennen.

Das Kalziumoxalat tritt in den Harnsteinen in zwei Formen auf: Kalziumoxalatmonohydrat (Whewellit) und Kalziumoxalatdihydrat (Weddellit) (siehe Abbildung 6-45, a und b).

Die Löslichkeit von Kalziumoxalat im Urin ist nicht, wie bei der Harnsäure, nur vom Urin-pH-Wert abhängig. Kalziumionen bilden im Urin verschiedene Verbindungen: Komplexe mit Zitrat, Phosphat und Sulfat. Oxalat-Ionen können auch an Magnesium, Kalium, Natrium und Ammonium gebunden werden.

Durch die sekundären physikochemischen Effekte einer Alkalitherapie werden die Löslichkeitsverhältnisse von Kalziumoxalat verbessert.

Pathogenese

Man muss davon ausgehen, dass an der Bildung eines Kalziumoxalatsteins immer mehrere Faktoren beteiligt sind. In Kapitel 4, Pathogenese der Harnsteine, wird darauf ausführlich eingegangen. Hier seien nur synoptisch die Entstehungsschritte aufgezeigt.

Die Abbildung 6-59 (Löslichkeitskonzept der Harnsteinentstehung [125]) veranschaulicht die Bedeutung und Wirkung der formalgenetischen Aspekte bei der Kalziumoxalatsteinbildung. Kausalgenetische Faktoren von zentraler Bedeutung für die Bildung von Kalziumoxalatkonglomeraten sind die Konzentration lithogener Substanzen im Urin (Hyperkalziurie, Hyperoxalurie, Hyperurikosurie), die Aktivität inhibitorischer Substanzen (z.B. Hypozitraturie), Störungen der Urodynamik sowie pathologische Veränderungen des Nierengewebes neben den im Urin ablaufenden Kristallisierungsprozessen [9, 18, 20, 64, 125].

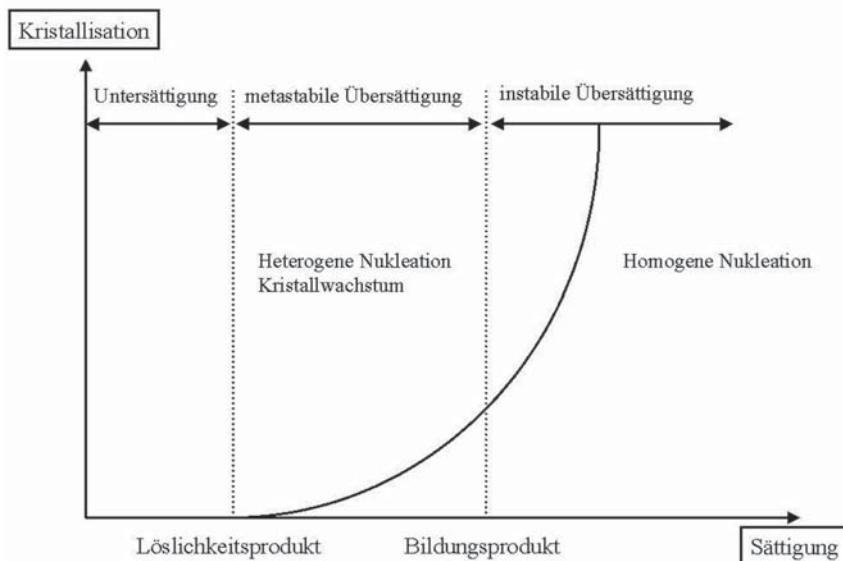


Abbildung 6-59: Löslichkeitskonzept der Harnsteinentstehung.

Wird das Löslichkeitsprodukt überschritten, befindet sich die Lösung zuerst in einem metastabilen Bereich, in dem noch keine Kristalle entstehen. Steigt die Konzentration weiter an, wird das so genannte Bildungsprodukt erreicht. Die Lösung ist jetzt so konzentriert, dass eine instabile Übersättigung vorliegt, d.h. es kann spontan zur Kristallbildung, homogene Nukleation, kommen. Im metastabilen Bereich können Kristalle nur durch heterogene Nukleation entstehen und wachsen, d.h. es bedarf eines auslösenden Faktors wie z.B. bereits vorhandener Kristalle, Mikrolithe, Restkonkremente oder Fremdkörper (siehe auch Abbildung 4-3 in Kapitel 4, Pathogenese der Harnsteine). Zur Bedeutung der renalen Beteiligung bei der Harnsteinentstehung wird auf das Kapitel 4, Pathogenese der Harnsteine, verwiesen.

Ein Hilfsmittel zur Metaphylaxe bei Kalziumoxalatsteinträgern ist die Bestimmung der Kristallisationsneigung des Urins. Zur Erfassung dieses Kristallisationsrisikos wurden Formeln bzw. Indices erarbeitet. So erstellten bereits Smith und Werness in den 80er-Jahren ein Computerprogramm zur Kalkulation der Saturation des Urins (EQUIL) [123, 143]. Auch Tiselius beschreibt zur Ermittlung der Supersaturation von Ca-Ox bzw. Ca-P einen Aktivitätsprodukt-Index (AP-Index CaOx), der sich nach der Formel errechnet [137, 138]:

$$\frac{1,9 \times Ca^{0,84} \times Ox}{Zitrat^{0,22} \times Mg^{0,12} \times Volumen^{1,03}}$$

Indices zur Bestimmung der Kristallisationsneigung stellen die Konzentration lithogener Substanzen den Inhibitoren, beispielsweise Zitrat und Magnesium, gegenüber (Tiselius). Zu bedenken ist dabei aber, dass makromolekulare Modulatoren nicht berücksichtigt werden. Hier ist deshalb festzuhalten, dass in einer komplexen Lösung wie dem Urin die Ionenstärke nicht bestimmbar ist, da es dazu notwendig wäre, die Konzentration aller im Urin enthaltenen Stoffe zu messen, was im Urin nicht möglich ist [112] (siehe auch Kapitel 4, Pathogenese der Harnsteine).

Beim Bonn-Risk-Index (BRI) wird diese Problematik umgangen, indem die Kristallisationsneigung *in vitro* bestimmt wird. Der BRI basiert auf der Messung der Kristallisationsneigung des zu untersuchenden Urins nach Bestimmung des Gehaltes an Kalziumionen und Zugabe von Ammoniumoxalat. Ein entsprechendes Analysegerät (Urolizer®)²⁶ steht dafür zur Verfügung. Zur Methode bzw. der rechnerischen Auswertung siehe im Anhang (BRI).

Die Bestimmung des Index ermöglicht Aussagen zum Ausmaß des Steinbildungsrisikos, BRI: < 1,0 geringes Risiko oder > 1,0 erhöhtes Steinbildungsrisiko (siehe Anhang) [80, 81].

Der Behandlungsverlauf der Kalziumoxalatsteinpatienten kann mit Hilfe des BRI für jeden Patienten individuell beurteilt werden [82]. Gleichzeitig ermöglicht das Ergebnis auch einen Rückschluss auf die Compliance des Patienten.

Metaphylaxemaßnahmen mit Diätberatung bzw. Ernährungsumstellung und Steigerung der Diurese sind anhand der Graphik dem Patienten verständlich zu machen. Eine genaue diagnostische Untersuchung der Patienten mit dem Ziel, den Grund der Harnsteinbildung zu finden, ist aber nach wie vor unerlässlich.

Kompliziert wird das Verständnis für die Harnsteinbildung dadurch, dass auch bei Normokaliurie bzw. Normooxalurie Kalziumoxalatsteine entstehen. Hier muss an die Bedeutung der inhibitorischen Substanzen wie Zitrat erinnert werden, bei deren Mangel die Lithogenese gefördert wird, aber auch an den Einfluss renaler Veränderungen (nephrotoxische Wirkung von Steinbildungsfaktoren?) (siehe hierzu Kapitel 4, Pathogenese der Harnsteine).

Bei der Harnsteinbildung handelt es sich in der Regel um eine heterogene Nukleation (siehe Abbildung 6-59). D.h. für die Bildung von Kalziumoxalatsteinen können als Auslöser viele verschiedene Faktoren gefunden werden, so zum Beispiel Kalziumphosphat-, Ammoniumurat- und Harnsäurekristalle oder organische Makromoleküle (Nucleus). Hat sich ein Kristallkeim gebildet, so kann er im gesamten Übersättigungsreich wachsen, er wird sich auch bei einer Unterschreitung des Löslichkeitsproduktes (Untersättigung) kurzfristig nicht auflösen. Oft liegen zwischen der primären Steinbildung und dem Größenwachstum mehrere Wochen, Monate oder sogar Jahre, in denen der Stein symptomlos bleibt, ehe er weiter wächst.

Bei der Harnsteinsanierung ist es daher wichtig, möglichst alle Harnsteine oder Fragmente (z.B. nach der ESWL-Behandlung) zu entfernen. Im Urin liegt häufig ein metastabiler Übersättigungsbereich vor, der dazu führt, dass jeder noch so kleine Rest eines Harnsteins wieder als Keim für den nächsten Stein (Rezidivstein) fungieren kann.

Risikofaktoren (Diagnostik und Therapie)

Die Ausscheidung von Kalzium, Oxalsäure und Harnsäure als Risikofaktoren im Urin sind wie erwähnt von Bedeutung für die Kalziumoxalatsteinbildung und müssen im Einzelnen besprochen werden. Metaphylaktische Maßnahmen werden sich in erster Linie an diesen bekannten Steinbildungsfaktoren orientieren.

Die **Labordiagnostik umfasst beim Kalziumoxalatsteinträger** Folgendes:

Beim Erststeinbildner: Urinstatus

Serum: Kalzium (ionisiertes oder Gesamt-)

Kreatinin

Harnsäure

Auf Sammelurinuntersuchungen kann hier zunächst verzichtet werden.

Beim Rezidivsteinträger sind neben den oben genannten Untersuchungen auch die Bestimmung von Kalzium, Oxalsäure, Harnsäure und Zitrat im 24-Stunden-Urin bzw. eventuell Tests wie Ammonchloridbelastung, Kalziumbelastung, Oxalatabsorptionstest u.a. angezeigt (siehe Anhang). Hier sind auch die Messmethoden der Kristallisierung indiziert (z.B. Bonn-Risk-Index).

Hyperkalziurie

Bei Patienten mit Hyperkalziurie ergibt sich die Diagnose entsprechend dem Schema (Abbildung 6-60).

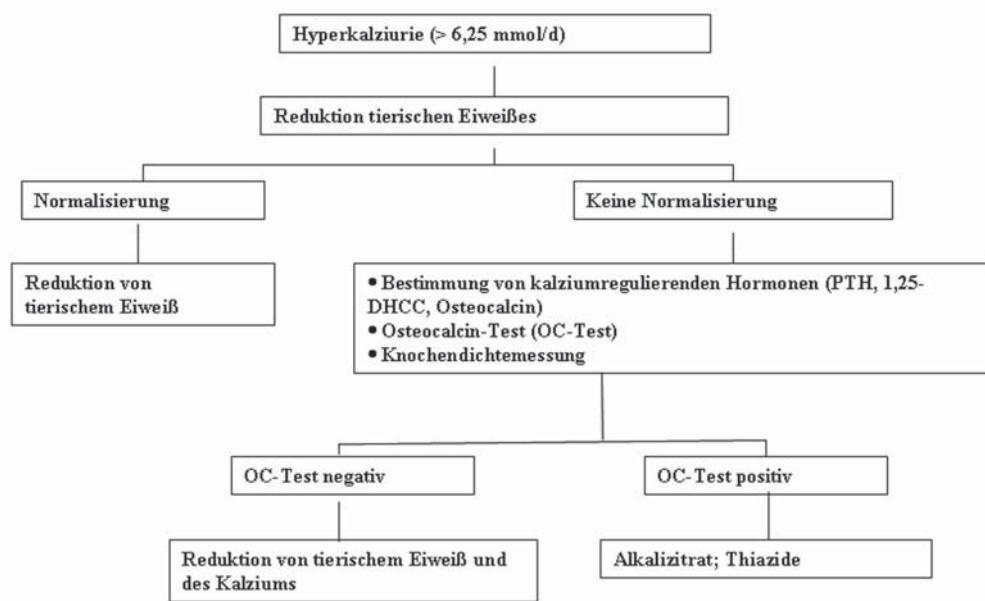


Abbildung 6-60: Diagnostik und Therapie der Hyperkalziurie [20, 126, 133, 135].

Eine Hyperkalziurie ist bei ca. 30 % der Patienten an der Harnsteinbildung beteiligt [20, 110, 126]. Die Kalziumausscheidung im Urin beträgt beim Gesunden bis 5 mmol/24h. Der Kalziumspiegel im Serum (2,5 mmol/l) wird von einer Reihe Hormone im Gleichgewicht gehalten. Hierzu gehören in erster Linie Parathormon (PTH), $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ und Calcitonin (Abbildung 6-61).

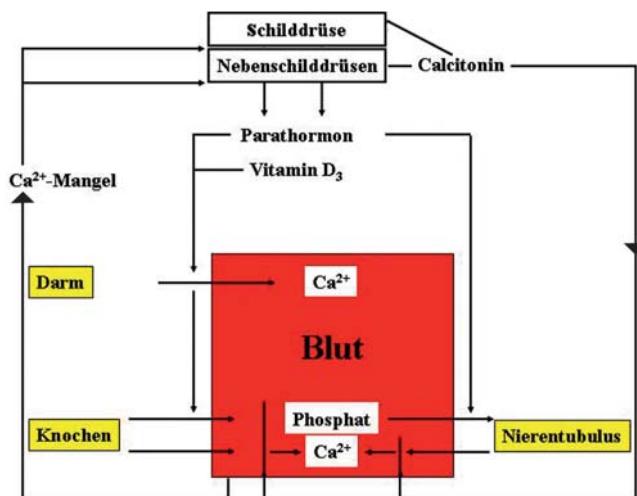


Abbildung 6-61: Steuerung des Kalzium- und Phosphat-Haushalts durch Parathormon, Calcitonin und Vitamin D₃ (mod. nach Mutschler [93]).

Kalzium ist ein Hauptbestandteil des menschlichen Körpers. Etwa 1,5 bis 2 % der Körpermasse bestehen aus Kalzium. Die empfohlene tägliche Kalziumaufnahme liegt bei ca. 800-1000 mg [147].

In der Nahrung liegt Kalzium meist in gebundenem oder komplexem Zustand vor. Zur enteralen Aufnahme müssen die Kalziumsalze aufgelöst werden. Kalzium wird in ionisierter Form absorbiert, dieser Prozess wird durch Vitamin D gesteuert [57].

In der Niere werden 70 % des Kalziums glomerulär filtriert. Im Tubulusapparat der Niere wird dann fast das gesamte Kalzium wieder rückresorbiert, nur 1 % des filtrierten Kalziums mit dem Urin ausgeschieden. Der Prozess der Filtration und Rückresorption kann von verschiedenen Faktoren (z.B. Parathormon) beeinflusst werden. Kalzium und Natrium sind sehr eng gekoppelt (gleicher Transporter). Die Kalziumausscheidung kann durch eine erhöhte Diurese gesteigert werden. Diese Verdünnung behindert gleichzeitig die Harnsteinbildung.

Für die Entstehung der Hyperkalziurie können ursächlich sein: Steigerung der alimentären Zufuhr von Kalzium und Zunahme der intestinalen Absorption, Zunahme der Kalziumfreisetzung aus den Knochen sowie ein Nierentubulus-Defekt. Die gesteigerte intestinale Kalziumaufnahme (Absorption) spielt eine Rolle bei der Harnsteinbildung. Immobilisation bzw. Knochenmetastasen können eine Kalziumresorption aus dem Knochen und damit eine Hyperkalziurie verursachen. Beim primären Hyperparathyreoidismus (pHPT) ist in der Regel eine resorpitive/absorptive Fehlsteuerung infolge des erhöhten PTH-Spiegels für die Hyperkalziurie verantwortlich. Ein weiterer wichtiger pathogenetisch wirksamer Mechanismus der verstärkten Kalziumausscheidung sind Störungen der renalen tubulären Rückresorption („renal leak“).

Die Ernährung ist für die Bildung der Kalziumoxalatsteine von Bedeutung (Affluenz). So wird die Kalzium- und Oxalsäureausscheidung von der Nahrungsaufnahme beeinflusst. Insbesondere der Proteinanteil in der Nahrung ist wichtig, da er Einfluss auf den Urin-pH (Verschiebung zur sauren Seite und Senkung des Zitratspiegels) gewinnt und den Kalziumgehalt im Urin erhöht. Diese Zusammenhänge können für die Metaphylaxe ausgenutzt werden.

Besteht eine Hyperkalziurie (bei ca. 30 % der Kalziumoxalatsteinträger), so gehen wir bei diesen Patienten entsprechend der in Abbildung 6-57 vorgeschlagenen **Diagnostik bzw. Strategie** vor: Zeigt sich unter Reduktion des tierischen Eiweißes keine Normalisierung der Kalziumausscheidung, so sind nach wiederholter Bestimmung der Kalziumausscheidung die Untersuchung der kalziumregulierenden Hormone sowie die davon abhängigen Kalziumbelastungstests angezeigt.

Ausgehend von der schematischen Darstellung (siehe Abbildung 6-60) des diagnostischen Weges zur Abklärung von Störungen des Kalziumstoffwechsels, gehört neben der Bestimmung von Kalzium und Phosphat im Urin die Messung der für die Kalziumhomöostase wichtigen Parameter (Parathormon, 1,25-Vitamin D₃, 25-OH, Calcitonin und Osteocalcin) dazu.

Zur Klassifikation der idiopathischen Hyperkalziurie stehen **Stoffwechselfunktions-tests** zur Verfügung: Kalziumbelastungstest nach Pak und Osteocalcin-Reaktionstest (siehe Anhang).

Wir verwenden hierzu die von Pak angegebene Untersuchung zur Differenzierung der Hyperkalziurie-Formen [101] bzw. den Osteocalcintest [133, 135, 140].

- Der Pak-Test soll zwischen der absorptiven (Typ 1 und 2), resorptiven und renalen Hyperkalziurie differenzieren [101]. Dabei erfolgt die Bestimmung der Kalziumausscheidung im 24h-Urin nach geringer und erhöhter Kalziumzufuhr (einmal nach 12-stündiger Fastenperiode und zum anderen durch Kalziumbelastung mit 1000 mg). Die resorpitive und renale Hyperkalziurie zeigt bereits eine deutliche Nüchtern-Kalziurie.

Der von Pak beschriebene Kalziumbelastungstest erlaubt allerdings, infolge der geringen Reproduzierbarkeit, nur eine Abschätzung.

- Wir verwenden daher zur weitergehenden Differenzierung der Hyperkalziurie den Osteocalcintest [133, 135, 140]. Hierbei wird die Markerfunktion des osteoblastären Enzyms Osteocalcin bei resorptiven Vorgängen im Knochen (unter Kalziumrestriktion) ausgenutzt. Die Bestimmung gibt Hinweise auf die Aktivität der Osteoblasten (Marker für den Knochenstoffwechsel).

Bei dem Test werden nach einwöchiger kalziumarmer Diät (400 mg/Tag) die Osteocalcinspiegel im Plasma gemessen. Ein Anstieg der Werte spricht für eine erhöhte Osteoblastenaktivität infolge vermehrter Kalziumfreisetzung aus dem Knochen. Derart reagierende Patienten dürfen nicht mit kalziumarmer Diät behandelt werden, da hier die Gefahr einer Osteopenie besteht. Bei fehlendem Anstieg der Osteocalcinvale nach 8-tägiger restriktiver Diät ist ein Therapieversuch mit kalziumarmer Diät sinnvoll. Hierfür haben sich bei uns auch Ballaststoffpräparate wie Farnolith®²⁷ bewährt, die im Gegensatz zu Zellulosepräparaten nicht zu einer Hyperoxalurie führen [130].

Dem beim Osteocalcintest positiven Patienten empfehlen sich Thiazide (Rückresorption von Kalzium).

Neben der Anwendung von Kalziumbelastungstests (nach Pak bzw. Osteocalcin) ist die **Messung der Knochendichte** für die Diagnostik der Hyperkalziurie von Interesse. Insbesondere bei Patienten mit Hyperkalziurie, die mit kalziumarmer Diät behandelt werden, sollte die Osteodensitometrie zur Beurteilung des Langzeitverlaufs der Kalziumhomöostase eingesetzt werden.

Bei Patienten mit resorptiver Hyperkalziurie (z.B. primärem HPT) bzw. „renal leak“ finden sich häufig erniedrigte Knochendichtewerte (Abbildung 6-62).

27 Farnolith®: Divapharma Coira SA, CH-7002 Coira

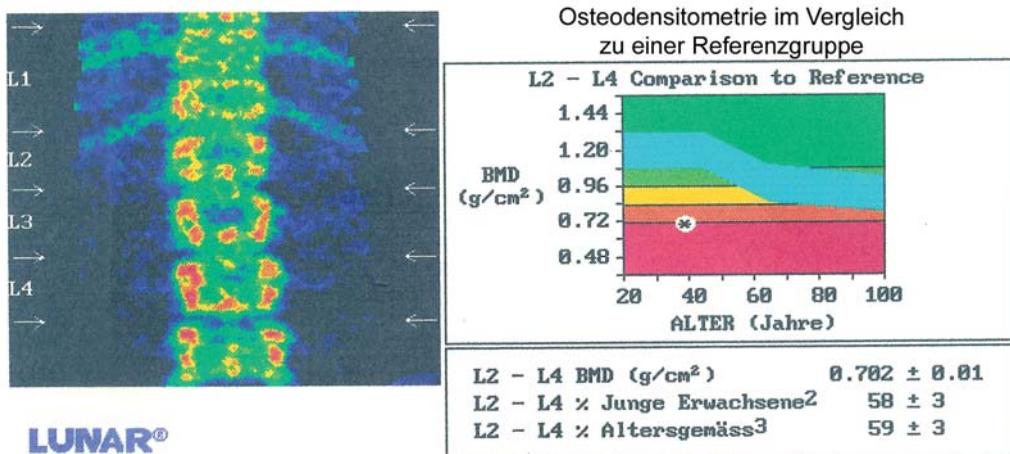


Abbildung 6-62: Die Knochendichtheitsmessung bei einer Patientin (39 J.) mit primärem HPT zeigt einen deutlich erniedrigten Wert (siehe Sternchen). Angabe der BMD in g/cm^2 oder in Prozent bezogen auf ein Kollektiv 20- bis 45-Jähriger. Der Normalwert der untersuchten Person ist abhängig vom Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht (blauer Streifen).

Zur Verfügung stehen hier röntgenologische Methoden (CT) bzw. die Densitometrie (z.B. Lunar DPX-L), wobei die „double X-ray absorption“ zur Bestimmung verwendet wird (siehe Anhang). Analysiert wird dazu die Knochendichte (BMD = Bone Mineral Density) einer repräsentativen Region der Lendenwirbelkörper L1-4 (VMD²⁸), im Vergleich zu einem alters- und geschlechtsentsprechenden Kollektiv.

Zuerst wird bei den Patienten die Knochendichte der Lendenwirbelkörper bestimmt (die unterschiedlich dichten Regionen der Wirbelkörper sind in Abbildung 6-62 farblich dargestellt). Aus der Aufnahme wird eine mittlere Knochendichte berechnet und in der rechten Graphik der Abbildung 6-62 eingetragen. Zum Vergleich wird die mittlere Knochendichte von „Normalpersonen“ mit einem blauen Band dargestellt. Die in der Abbildung dargestellte Dichte ist erniedrigt (Kreuz in weißem Kreis). Die mittlere Knochendichte nimmt im Alter ab (Verlauf des blauen Bands).

1-3 % der Harnsteinpatienten weisen als Ursache ihrer Erkrankung einen **primären Hyperparathyreoidismus (pHPT)** auf. Laborchemisch wird die **Diagnostik** durch eine Hyperkalzämie und Hypophosphatämie bei gleichzeitig erhöhtem oder hochnormalem Parathormon bestimmt. Dabei ist das ionisierte Kalzium von Interesse, da es wesentlich sensitiver als das Gesamtkalzium ist. Bei erhöhtem ionisiertem Kalzium ist die Messung des Parathormons erforderlich.

Wegweisend ist fernerhin neben der Hyperkalziurie und Hyperphosphaturie (verminderte Phosphatreabsorption) eine Osteopenie (Knochendichte!). Bei Verdacht auf

28 VMD: Vertebral Mineral Density (im Anhang)

primären HPT ist daher die Knochendichthemessung hilfreich, eventuell auch eine Inulin/Phosphat-Clearance mit Bestimmung des tubulären Reabsorptionsmaximums für Phosphat (TRP) (siehe Anhang).

Der primäre Hyperparathyreoidismus wird aufgrund der pathologischen Konstellation der Blutparameter festgestellt. Zusätzliche röntgenologische Untersuchungen zur Lokalisationsdiagnostik (Computer- bzw. Kernspintomographie) stellen Hilfsmittel zur Planung der Operation dar (Abbildung 6-63). Sie haben aber keinen Einfluss auf die Diagnosestellung. Kleinere Nebenschilddrüsenadenome kommen darüber hinaus bildgebend oftmals nicht zur Darstellung.



Abbildung 6-63: Darstellung der Halsregion mit Nebenschilddrüsenadenom (siehe Pfeil).

Die Therapie der Wahl des pHPT stellt bei rezidivierender Urolithiasis die Exstirpation des Nebenschilddrüsenadenoms dar (Abbildung 6-64). Die Indikation zur Operation bei asymptomatischen Patienten mit pHPT (Zufallsbefund) wird kontrovers diskutiert. Im Einzelfall ist eine exspektative Vorgehensweise gerechtfertigt – engmaschige Kontrollen vorausgesetzt.



Abbildung 6-64: Nebenschilddrüsenadenom. a) Operationssitus; b) und c) Adenom.

Die Abbildung 6-65 zeigt die Veränderung der Laborwerte: Kalzium (Gesamt- und Ionisiertes) und Phosphat bei einem Patienten mit pHPT, vor und nach der operativen Entfernung des Nebenschilddrüsenadenoms.

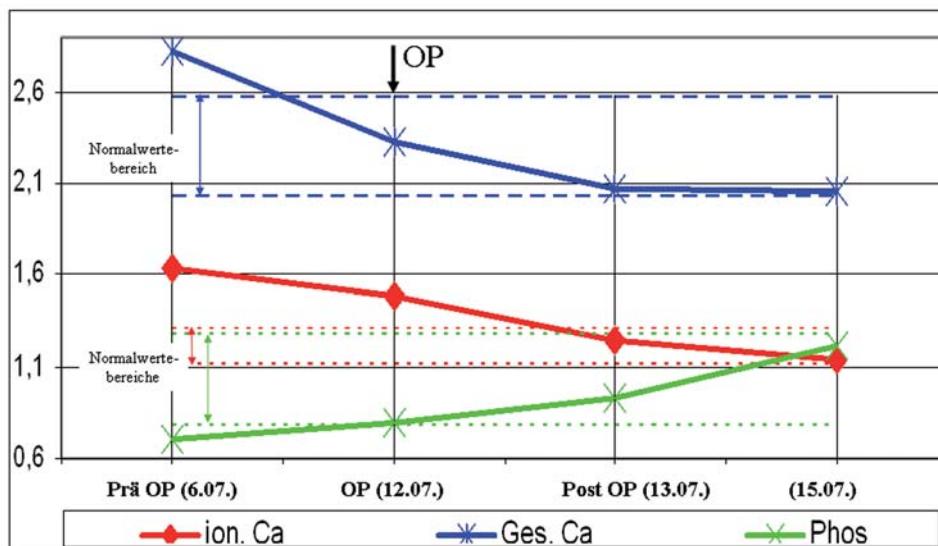


Abbildung 6-65: Gesamtkalzium-, Ionisiertes-Ca- und Phosphat-Verlauf im Serum bei HPT (vor, 2 Stunden nach der OP und Tage später).

Kalzium-Zitrat-Komplexbildung und ihre Anwendung bei der Metaphylaxe

Für die Metaphylaxe von Kalziumoxalatsteinen ist von Bedeutung, dass Ca^{2+} -Ionen mit Zitrat verschiedene Komplexe bilden können, deren Stabilität vom pH-Wert abhängt (siehe Abbildung 6-52).

Die Ca-Zitratkomplexe sind gut löslich und können im Urin ausgeschieden werden. Im sauren pH-Bereich wird weniger Zitrat im Urin ausgeschieden, da die Rückresorption mit dem Abfall des pH-Wertes in der Niere zunimmt. Im alkalischen Urin ($\text{pH} > 6,2$) ist die Zitratrückresorption im proximalen Tubulus eingeschränkt und damit die Ausscheidung erhöht (Abbildung 6-66). Die im sauren Urin ($\text{pH} < 5,8$) gebildeten Kalziumhydrogen-Zitrat-Komplexe des Kalziums sind zusätzlich stärker dissoziiert, d.h. die Bindung ist nicht so fest wie bei den Kalzium-Zitrat-Komplexen bei höherem pH-Wert. Wegen der niedrigeren Zitratkonzentration werden weniger Ca-Ionen gebunden. Schon eine milde Alkalisierung des Urins mit Alkalizitrat (z.B. mit Blanel® oder Rebasit®) führt zu einer Erhöhung der Zitratausscheidung im Urin. Im pH-Bereich $> 6,2$ kommt es zur Bildung von Kalzium-Zitrat-Komplexen, in denen die Kalziumbindung an das Zitrat stärker ist und somit Kalziumionen nicht für die Bildung von Kalziumoxalat bzw. Kalziumphosphat zur Verfügung stehen [28, 29, 99, 100].

Natrium-, Kalium- Zitratpräparat

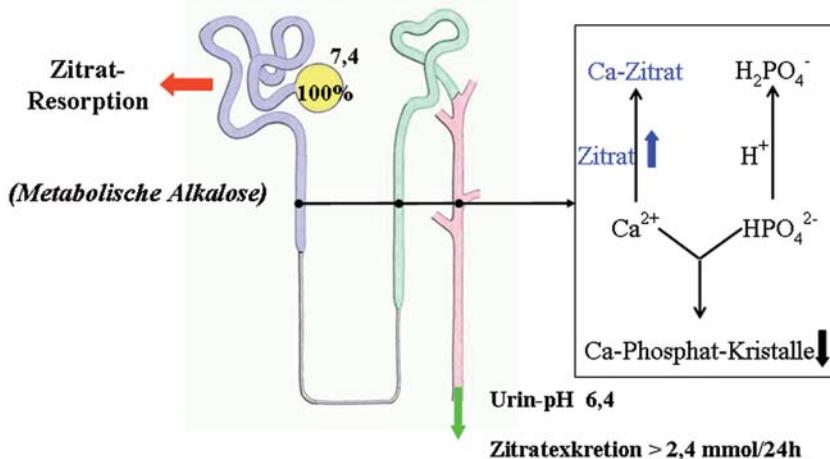


Abbildung 6-66: Alkalizitratwirkung auf das Urin-pH, die Zitratausscheidung im Urin und die Komplexierung von Kalzium.

Das zugeführte Zitrat selbst wird metabolisiert und steht für die Ausscheidung in der Niere nur zu einem geringen Teil zur Verfügung.

Die im alkalischen Milieu verbesserte Löslichkeit von Harnsäure und Kalzium im Urin kann über einen längeren Zeitraum sogar zur Verkleinerung oder Auflösung von schon gebildeten Harnsteinkonkrementen (Mikrolithen) führen [99].

Zur inhibitorischen Wirkung von Pyrophosphat und Glykosaminoglykanen bei der Kalziumoxalatsteinbildung, siehe im Kapitel 6 D, Kalziumphosphatsteine.

Metaphylaxe mit Thiaziden bei Hyperkalziurie

Führen diätetische Maßnahmen (proteinreduzierte Kost) und Alkalizitratpräparate nicht zum gewünschten Erfolg bzw. liegt eine sehr ausgeprägte idiopathische Hyperkalziurie (> 8 mmol/d) oder eine tubuläre Insuffizienz („renal leak“) vor, können Thiazide (Hydrochlorothiazid z.B. HCT-ratiopharm®²⁹) in einer Dosis von 25-50 mg/d angewandt werden. Mehrere randomisierte Studien belegen ihre Effektivität im Sinne der Reduktion der Rezidivhäufigkeit [25, 75, 136]. Thiazidanwendung kann auch die bei idiopathischer Kalziumsteinbildung zu beobachtende Knochenresorption beeinflussen (siehe dazu auch Kapitel 4, Pathogenese der Harnsteine). Aufgrund der Nebenwirkungen (Hypokaliämie und Hyponatriämie, Hyperurikämie, Muskelkrämpfe, Müdigkeit, Blutdruckabfall) werden sie jedoch in der Regel nicht als primäre Metaphylaxemaßnahmen eingesetzt [84, 102].

Hyperoxalurie

Neben der Hyperkalziurie stellt die Hyperoxalurie einen weiteren wichtigen Risikofaktor der Kalziumoxalatharnsteinbildung dar, wobei die Hyperoxalurie als gravierender für die Steinpathogenese anzusehen ist [108, 110].

Oxalsäure wird im Stoffwechsel zum einen zu etwa 40 % aus Glyoxylat gebildet, das beim Abbau von Hydroxyprolin, Glykolat und Glycin entsteht (Abbildung 6-67), und zum anderen aus Ascorbinsäure, dem Nahrungsoxalat. Inwieweit eine verstärkte Aufnahme von Vitamin C den Oxalatspiegel erhöht, wird kontrovers diskutiert. Es ist anzunehmen, dass die Umwandlung von Ascorbinsäure zu Oxalat begrenzt ist.

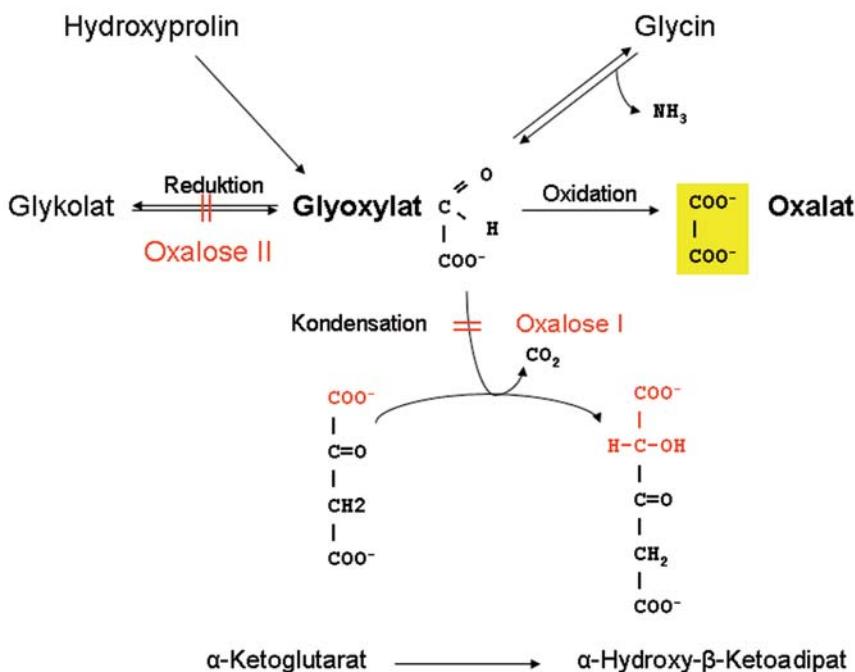


Abbildung 6-67: Stoffwechsel von Glyoxylat und Entstehung von Oxalat. Markiert sind die Angriffspunkte der Enzymdefekte bei der primären Oxalose I und II.

Untersuchungen an gesunden Probanden, die tägliche Dosen von Ascorbinsäure (5 x 1 g bzw. 5 x 2 g) erhielten, zeigten allerdings eine Oxalatausscheidung im Urin von 0,89-1,11 mmol/d [116].

Glyoxylat steht im Mittelpunkt der Oxalatbildung bzw. der Hyperoxalurie und entsteht auch aus Glutamin über eine Transaminasewirkung.

Zur **Diagnostik der Hyperoxalurie** wird die Oxalsäureausscheidung im 24-Stunden-Urin gemessen. Normalerweise werden 0,1-0,6 mmol/24h ausgeschieden [16, 86]. Weitere Untersuchungsverfahren sind der Oxalatresorptionstest und zur Erfassung der Kristallisationsneigung entsprechende Indices bzw. der Bonn-Risk-Index (BRI) (siehe

Anhang) [81]. (Je nach Befund kann mit Hilfe des BRI eine Verbesserung, aber auch eine Verschlechterung des Harnsteinbildungsrisikos erkannt werden. Steigt der BRI an, ist die gewählte Therapie zu ändern.)

Pathogenetisch sind verschiedene Formen der Hyperoxalurie zu unterscheiden. **Primäre Hyperoxalurie** (Oxalose) tritt als seltene, genetisch determinierte Erkrankung des Glyoxylatstoffwechsels (Enzymdefekt) auf, die mit einer erheblichen Erhöhung der Oxalsäureausscheidung bis 3,5 mmol/d einhergeht (Normooxalurie: $\leq 0,5$ mmol/d). Es sind zwei Formen der Oxalose bekannt: Bei Typ I ist die Kondensation von Glyoxalat an α -Ketoglutarat infolge des Defekts der α -Ketoglutaratglyoxalatcarboligase gestört (siehe Abbildung 6-67) [27, 86, 112]. Die Oxalose II hat eine Störung der Glyoxylatreduktase zur Ursache, wodurch die Umwandlung zu Glykolat beeinträchtigt wird (vergleiche Abbildung 6-67).

Die Oxalosen sind folglich gekennzeichnet durch erhöhte Glyoxalat- und Oxalatbildung bzw. daraus folgende Hyperoxalurie und erhöhte Ausscheidung von Glykolat (Typ I) sowie Glyoxylat (Typ II).

Patienten mit primärer Hyperoxalurie fallen bereits in frühen Jahren mit wiederholten Steinepisoden auf. Die Steinanalyse (100 % CaOx), das Alter und die rezidivierenden Steinkoliken müssen den Verdacht auf eine primäre Hyperoxalurie lenken. Der Verlauf der Erkrankung ohne Behandlung ist gekennzeichnet durch wiederholte Harnsteinattacken. Als Zeichen eines beginnenden Nierenschadens zeigen sich ein Kreatinin- und Oxalatanstieg im Serum, im Weiteren Oxalatablagerungen in der Niere.

Die primäre Hyperoxalurie kann zu erheblichen Nierenveränderungen führen (Nephrolithiasis, Nephrokalzinose, Niereninsuffizienz) [112].

Die Labordiagnostik beinhaltet neben der Messung von Oxalat im Serum und Urin auch die Bestimmung von Glykolsäure (Glykolat). Diese Substanz ist zumeist bei Patienten mit primärer Hyperoxalurie erhöht [112].

Ausgehend von der Pathophysiologie der primären Hyperoxalurie ist auf die Bedeutung von Vitamin B₆ für die Entstehung dieses Krankheitsbildes und in diesem Zusammenhang auf seine therapeutische Verwendung hinzuweisen.

Vitamin B₆ spielt in seiner wirksamen Form Pyridoxalphosphat als Coenzym im Glyoxalatstoffwechsel eine Rolle, so z.B. bei der Glutaminsäure-Glyoxyl-Transaminase. Pyridoxalphosphat bewirkt fernerhin als Cofaktor der Alanin-Glyoxylat-Transaminase die Überführung von Glyoxalat in Glycin. Vitamin-B₆-Defizit behindert diese reversible Transaminierung und führt zu verstärkter endogener Oxalatbildung und Hyperoxalurie. Es ist anzunehmen, dass durch Vitamin B₆ die Menge an Oxalat im Urin reduziert wird (Abbildung 6-68) [27, 86, 111].

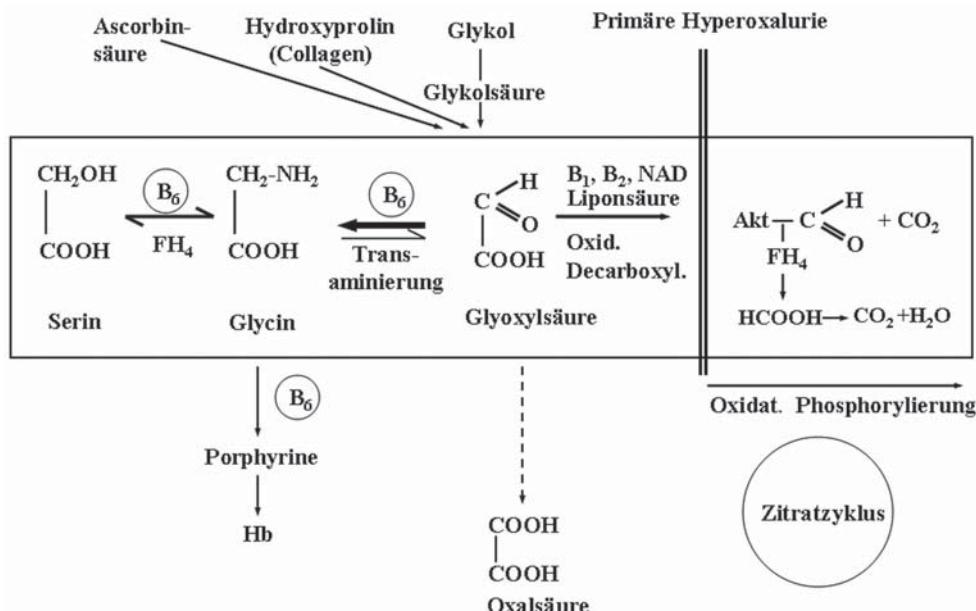


Abbildung 6-68: Entwicklung von Oxalsäure aus Glycin, Glykolat und der Einfluss von Vitamin B₆ (aus Rohde und Zilliken [111]). FH₄ = Tetrahydrofolsäure.

Glycin ist die Vorstufe von Glyoxylsäure, die bei Vitaminmangel (B₁, B₂, B₆) in Oxalsäure übergeht. Die Glyoxylsäure wird bei ausreichender Vitaminversorgung letztlich zu CO₂ und H₂O oxidiert (siehe Abbildung 6-68). Das Reaktionsgleichgewicht Glycin – Glyoxylsäure ist normalerweise auf der Seite des Glycins. Vitamin B₆ ist als Coenzym wesentlich an der Verringerung des Oxalsäurespiegels beteiligt.

Nach Rose ist bei der primären Hyperoxalurie zunächst ein hochdosierter **Behandlungsversuch mit Vitamin B₆** indiziert (Gesamtmenge 800 mg/d auf Einzelportionen verteilt). Die Behandlung sollte zunächst 10 Tage lang fortgeführt und danach eine Bestimmung des Oxalatgehaltes im Urin durchgeführt werden [112]. Harrison und Rose konnten mit dieser Therapie eine größere Anzahl Patienten erfolgreich behandeln. Sie berichten auch über positive Erfahrungen mit dieser Medikation bei Patienten mit bereits bestehenden Nierenschäden infolge der Erkrankung [53].

Das Ansprechen der Pyridoxin-Medikation eröffnet auch die Möglichkeit bei einer eventuell notwendig werdenden Transplantation, die übertragene Niere vor der Oxalose zu bewahren [112].

Weitere metaphylaktische Maßnahmen bei der primären Hyperoxalurie sind eine deutliche Erhöhung der Trinkmenge und diätetische Maßnahmen zur Senkung der Kalzium- und Oxalataufnahme sowie die Applikation von Magnesium bzw. Phosphat.

Sekundäre Hyperoxalurie

Im Dünndarm wird normalerweise die Oxalsäure an Kalzium zu unlöslichem Kalziumoxalat gebunden. Maximal 10 % des freien Oxalats werden resorbiert.

Durch entzündliche Darmerkrankungen: Ileitis regionalis (Morbus Crohn) bzw. Colitis Ulcerosa kann es zur Hyperoxalurie (sekundär) kommen. Bei 15-20 % der Patienten mit sekundärer Hyperoxalurie infolge entzündlicher Darmerkrankungen treten rezidivierende Harnsteinbildungen auf [33].

Als Konsequenz der intestinalen Resorptionsstörung für Fettsäuren (FS) kommt es dabei zu einer vermehrten Bindung von Kalzium an Fettsäuren (Abbildung 6-69) (Fettsäifenbildung, Steatorrhoe). Dadurch besteht eine verringerte Möglichkeit, das intestinale Oxalat an Kalzium zu binden, was eine erhöhte Resorption von Oxalsäure zur Folge hat, die sich in Form der sekundären Hyperoxalurie als lithogener Faktor auswirken kann [34, 37, 97].

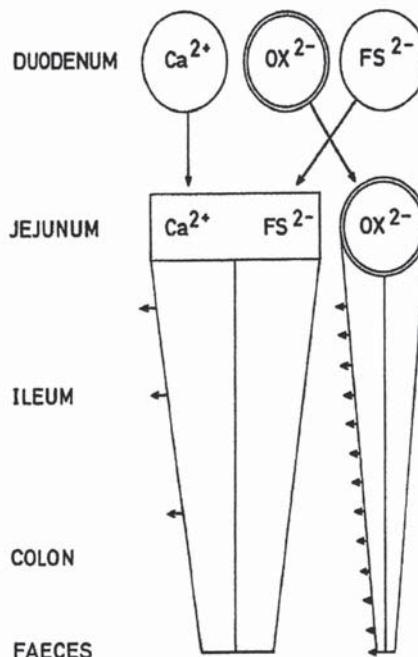
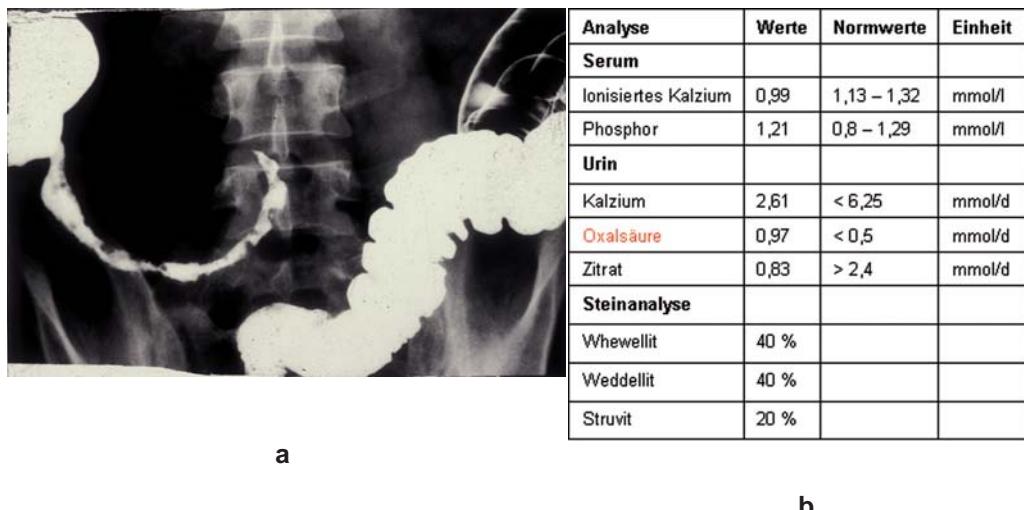


Abbildung 6-69: Oxalsäureresorption bei Patienten mit Dünndarmerkrankungen (nach Caspary [34]).

Als Beispiel sind hier die Röntgenuntersuchung sowie die entsprechenden Laborparameter einschließlich der Harnsteinanalyse bei einem unserer Patienten mit rezidivierender Urolithiasis und Ileitis regionalis (Morbus Crohn) aufgeführt (Abbildung 6-70). Unter anderem fand sich eine deutliche Hyperoxalurie. Die quantitative Harnsteinanalyse ergab 80 % Kalziumoxalat und 20 % Struvit [11].



a

b

Analyse	Werte	Normwerte	Einheit
Serum			
Ionisiertes Kalzium	0,99	1,13 – 1,32	mmol/l
Phosphor	1,21	0,8 – 1,29	mmol/l
Urin			
Kalzium	2,61	< 6,25	mmol/d
Oxalsäure	0,97	< 0,5	mmol/d
Zitat	0,83	> 2,4	mmol/d
Steinanalyse			
Whewellit	40 %		
Weddellit	40 %		
Struvit	20 %		

Abbildung 6-70: Röntgenuntersuchung (a) und Laborwerte (b) bei Iliitis terminalis (Morbus Crohn) mit sekundärer Hyperoxalurie (50 Jahre, ♂).

Eine wesentliche Maßnahme der gezielten **Harnsteinmetaphylaxe bei sekundärer Hyperoxalurie** besteht daher in der oralen Kalziumsubstitution (2-3 g/d). Die Anwendung von Pyridoxin (Vitamin B₆) ist vom Stoffwechsel her gesehen konsequent (siehe oben). Zu bedenken ist, dass sich im Tierexperiment (Ratte) bei B₆-Mangel eine Hyperoxalurie und Harnsteinbildung finden [65].

Gershoff konnte unter Vitamin-B₆-Applikation die Oxalsäureausscheidung im Tierversuch und beim Menschen senken (zitiert bei Rohde und Zilliken) [111].

Klinische Erfahrungen zeigen, dass Pyridoxin die Oxalsäureausscheidung bei Patienten mit rezidivierender Urolithiasis senkt [65]. Auch ist zu beachten, dass bei einem hohen Anteil von tierischem Protein in der Nahrung der Vitamin-B₆-Bedarf steigt und so eine Beeinflussung der Oxalsäureausscheidung entstehen kann. Ein durch Messung der Oxalsäureausscheidung flankierter Therapieversuch mit Pyridoxin bei Patienten mit Hyperoxalurie ist deshalb bedenkenswert.

Wegen der Altersabhängigkeit des Pyridoxalphosphat-Spiegels (signifikanter Abfall bereits ab dem 5. Lebensjahrzehnt) raten Rohde und Zilliken dazu, älteren Patienten mit rezidivierender Kalziumoxalatsteinerkrankung Vitamin B₆ (100-300 mg/d) zu verordnen [111].

Neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie der sekundären Hyperoxalurie beruhen auf Untersuchungen zur Bedeutung der Darmflora für die Resorption von Oxalat: Der Mangel an **Oxalobacter formigenes** führt zu einer verstärkten Oxalatresorption und letztlich zur Hyperoxalurie [1, 2]. So fand sich als Nebeneffekt einer antibiotischen Behandlung von Patienten mit Harnwegsinfekten eine Hyperoxalurie. Die Antibiotika führen zur Schädigung der Darmbesiedlung mit Oxalobacter formigenes. Diese Bakterien bauen Oxalsäure ab und verhindern somit deren Resorption. Entsprechende Untersuchungen

beim Menschen und im Tierversuch (Ratte) zeigten, dass durch die orale Applikation von Oxalobacter formigenes der Gehalt an Oxalat im Urin gesenkt werden konnte [30, 120]. Diese Methode ist aber noch nicht ausreichend klinisch erprobt. Bei lang andauernder antibiotischer Therapie ist an die Wiederherstellung der physiologischen Darmflora, auch unter dem Gesichtspunkt der Steinpathogenese, zu denken.

Zu erwähnen ist noch eine weitere Form der Hyperoxalurie. Kasidas und Rose beschreiben eine **mäßige „metabolische“ Hyperoxalurie** mit erhöhter Glykolsäure- und Oxalatausscheidung im Urin (0,6-0,8 mmol/d). Die Autoren trennen diese Form ab von der sekundären Hyperoxalurie infolge der Nahrungsaufnahme bzw. Absorption bei Steatorrhoe. Die von ihnen behandelten Patienten hatten rezidivierende Steinepisoden und wiesen zum Teil eine renale tubuläre Azidose (RTA) auf. Dieses Krankheitsbild fand sich zumeist bei Männern. Es trat im Kindes- und Jugendalter, aber auch bei Älteren (6. Lebensdekade) auf. Die Patienten hatten keine positive „Familienanamnese“. Kasidas und Rose vermuten als Ursache einen Umwelteinfluss (?). Alle Patienten wurden mit Pyridoxin behandelt, in der Mehrzahl mit gutem Erfolg [67].

Hyperurikosurie

Patienten mit Kalziumoxalatsteinen können eine Hyperurikosurie aufweisen, die sich als Promotor auswirkt. So steigt beispielsweise bei einer purinreichen Ernährung die Harnsäureausscheidung bei gleichzeitig fallendem Urin-pH-Wert an. Es kommt in dem sauren Urin zu einer deutlichen Übersättigung an Harnsäure. In diesem sauren Urin können sich kleine Harnsäurekristalle bilden, an denen – schon bei niedrigerer Kalzium- und Oxalsäurekonzentration – Kalziumoxalatkristalle heterogen auskristallisieren [38]. Dabei muss angenommen werden, dass inhibitorische Substanzen (z.B. GAG) durch Harnsäure in ihrer Wirkung beeinträchtigt werden (Abbildung 6-71). Eine so entstehende Kalziumoxalatkristall-Nukleation wird als „hyperuricosuric-calciumoxalate-stone syndrom“ bezeichnet [43].

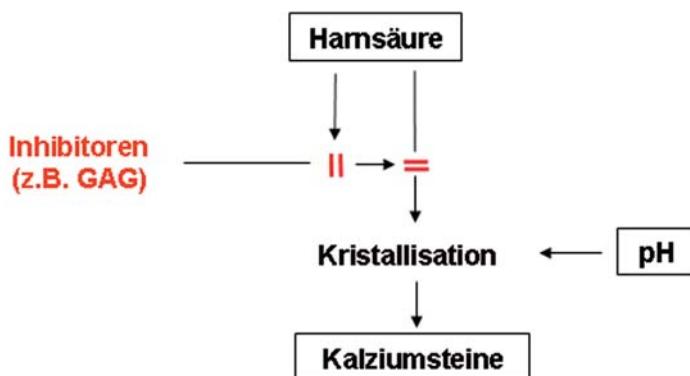


Abbildung 6-71: Wirkung der Harnsäure bzw. Urat auf inhibitorische Substanzen wie z.B. GAG bei der Harnsteinbildung (Kalziumphosphat-/oxalat).

Bei rezidivierender Kalziumoxalatsteinbildung und erhöhter Harnsäureausscheidung ist daher die Applikation von Allopurinol zur Senkung des Urinspiegels angezeigt.

Anwendung von Magnesium in der Metaphylaxe bei Kalziumoxalatsteinträgern

Magnesium führt zu einem Abfall der Ionenaktivität von Oxalat und dessen Supersaturation. Fernerhin bewirkt der Anstieg von Magnesium im Urin die Inhibition von Kalziumphosphatkristallen [123]. Die Anwendung von Magnesium bei idiopathischen Kalzium(-oxalat)steinen wird aber aufgrund von Studien kontrovers diskutiert [45, 92, 105]. Während Smith und Schwille die Indikation eher als sinnvoll ansehen und zu entsprechenden Studien raten, sehen andere Autoren, wie z.B. Knapworst, keinen Vorteil im Vergleich zur Anwendung von Alkalizitrat [68, 118, 123]. Eine abschließende Meinung zur sinnvollen Anwendung von Magnesium in der Metaphylaxe von Kalziumoxalatsteinen existiert derzeit wegen fehlender Langzeitstudien nicht [136].

Magnesiumpräparate enthalten Magnesiumoxid oder -hydroxid. Die Dosierung beträgt 450 mg/Tag bzw. 210 mg.

Diätetische Maßnahmen zur Prophylaxe und Metaphylaxe bei Patienten mit rezidivierendem Kalziumoxalatsteinleiden

Angaben aus der Literatur [95] und eigene Untersuchungen [77, 78] zeigen, dass durch entsprechende Nahrungsumstellung (z.B. Mischkost, Reduktion von Proteinen entsprechend den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährung – DGE) und durch harnalkalisierende Getränke der pH-Wert des Urins auf ~ 6,5 angehoben werden kann und sich dadurch die Zitratausscheidung erhöht, die Kalzium- und Harnsäureausscheidung gesenkt bzw. die Harnsäure in Lösung gehalten wird [17, 131]. Bestimmte alkalisierende Mineralwässer wie Fachinger oder Adelheidquelle sind bikarbonatreich. Zitrusäfte als organische Säuren bewirken ebenfalls eine Alkalisierung.

Bei Kalziumoxalatsteinträgern sollte generell auf die Kalzium- und Oxalataufnahme mit der Nahrung geachtet werden. Nahrungsmittel mit hohem Oxalatgehalt sollten daher gemieden oder zumindest reduziert werden. Hier ist beispielsweise auch an Kakao und Nüsse zu denken (siehe dazu auch Diätempfehlungen im Anhang). Für die Kalziumaufnahme werden 800-1000 mg/24h empfohlen [147]. Eine Restriktion ist wegen der Gefahr der verstärkten Oxalatresorption nicht empfehlenswert (siehe oben!). Generell sind aber vor gezielten diätetischen Maßnahmen – insbesondere den Kalziumstoffwechsel betreffend – flankierende bzw. vorausgehende diagnostische Maßnahmen erforderlich (siehe unter Hyperkalziurie). So könnten durchgreifende Restriktionen bei falscher Indikation zu Osteoporose führen (siehe Diagnostikschema Abbildung 6-60 und die verschiedenen Tests im Anhang).

Von Bedeutung für die Diätetik rezidivierender Kalziumoxalatsteinerkrankungen ist fernerhin die Einschränkung der Proteinzufluhr; das betrifft vor allem tierisches Eiweiß. Ein hoher derartiger Proteinanteil in der Nahrung (Affluenz) führt zu einer pH-Senkung,

Hypozitraturie sowie einer Zunahme der Kalzium-, Oxalat- und Harnsäureausscheidung. Empfohlen werden deshalb ca. 0,8 g Protein pro kg Körpergewicht.

Schließlich ist auch der Einfluss von raffiniertem Zucker („Süßigkeiten“), der heute z.T. in größerer Menge konsumiert wird, zu erwähnen. Durch ihn wird die Kalziumausscheidung gesteigert.

Diese Ausführungen zeigen insgesamt, dass durch die Ernährung Einfluss auf das rezidivierende Kalziumoxalatsteinleiden genommen werden kann. Sicherlich sind aber auch hierbei, wie bei anderen metaphylaktischen Maßnahmen, die Einsichtsfähigkeit und Konstanz des betroffenen Patienten von großer Bedeutung.

Zusammenfassung

Eine vergleichbar gute Auflösung wie bei den Harnsäuresteinen ist bei den Kalziumoxalatsteinen nicht möglich. Die komplexe Pathogenese der Kalziumoxalatsteine macht zur Einleitung der Metaphylaxe (bei Rezidiv-Steinbildnern) zunächst eine sorgfältige Diagnose mit Erfassung der Steinbildungsfaktoren (Oxalat, Kalzium, Harnsäure, pH) und der inhibitorischen Substanzen wie Zitrat erforderlich. Darüber hinaus sind entsprechende Tests (Oxalsäureresorption, Kalzumbelastung und eventuell Ammonchloridbelastung) notwendig.

Hilfreich für die Metaphylaxe bei Kalziumoxalatsteinpatienten ist die Bestimmung der Kristallisationsneigung des Urins, z.B. mit Hilfe des Bonn-Risk-Index (BRI). Die „Risikoformel“ wird zu Beginn der Behandlung und zur Verlaufskontrolle eingesetzt. Die Korrektur von pathologischen Werten der Risikofaktoren durch medikamentöse und diätetische Maßnahmen bzw. die Regulierung der Flüssigkeitsaufnahme lässt sich durch den BRI kontrollieren.

Die Metaphylaxe mit Alkalizitrat kann durch die Veränderung des Urin-pH und des Zitratspiegels die Kalziumlöslichkeit verbessern, vor allem auch in Hinsicht auf die bei der modernen Steinbehandlung (ESWL) nicht selten zurückbleibenden kleinen Konkremeente und auf das daraus resultierende neue Steinwachstum (Rezidivsteine) [36].

Die Wirksamkeit von Magnesium bei rezidivierender Kalziumoxalatsteinerkrankung wird kontrovers diskutiert. Wir sehen deshalb von seiner Anwendung derzeit ab (siehe dazu auch weiter oben den Abschnitt „Pathogenese“).

Eine Phosphat-(Orthophosphat-)Medikation erscheint uns speziell mit Blick auf die Nebenwirkungen nicht sinnvoll.

Zur Metaphylaxe empfiehlt sich neben diätetischen Maßnahmen (Proteinreduktion) die Steigerung der Harndilution und die Gabe von Alkalizitrat [18, 136].

Mit Rücksicht auf das multifaktorielle Geschehen der Kalziumoxalatsteinbildung ist bei Rezidivsteinträgern auch auf eine Hyperoxalurie (z.B. Behandlung mit Kalzium, Diät und eventuell Einnahme von Vitamin B₆) bzw. auf eine Hyperurikosurie (Diät, Allropurinol) zu achten.

Bei Rezidivsteinträgern und Hyperkalziurie ist deren Klassifizierung notwendig, um davon ausgehend über die Behandlung (z.B. mit Thiaziden) zu entscheiden (siehe Osteocalcin-Reaktionstest im Anhang) [103].

Kalziumphosphatsteine

Bei den Phosphatsteinen (Apatit bzw. Brushit) ist zu bedenken, dass es selten reine Konkremente sind. Im Allgemeinen kommen die Phosphate in Mischsteinen vor. Dabei ist man übereingekommen, von einem Phosphatstein dann zu sprechen, wenn andere Bestandteile < 20 % der Steinmasse ausmachen [115].

Darüber hinaus ist festzuhalten, dass Phosphatanteile in einer großen Anzahl von Harnsteinen enthalten sind. In der Tabelle 6-12 sind Harnsteinminerale mit Phosphatgehalt aufgeführt.

Name	Mineralogische Bezeichnung	Chemische Formel
Magnesiumammoniumphosphat-Hexahydrat	Struvit	$\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$
Kalziumphosphat	Apatit	$\text{Ca}_5(\text{F} \mid \text{PO}_4)_3$
Pentakalziumhydroxylphosphat	Hydroxylapatit	$\text{Ca}_5[(\text{OH}) \mid (\text{PO}_4)]_3$
Kalziumkarbonatapatit	Dahllit	$\text{Ca}_{10}[(\text{PO}_4, \text{CO}_3)_6(\text{OH}, \text{CO}_3)_2]$
β -Trikalziumphosphat	Whitlockit	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
Kalziumhydrogenphosphat-Dihydrat	Brushit	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Tabelle 6-12: Phosphathaltige Harnsteinminerale.

In unserem Harnsteinkrankengut nehmen diese Konkremente insgesamt einen Anteil von 7 % ein (siehe Abbildung 6-47).

Pathogenese

Brushitsteine (Kalziumhydrogenphosphat) können nur in einem sehr engen Urin-pH-Bereich von 6,5-7,2 gebildet werden (siehe Abbildung 6-72). Bei höheren Urin-pH-Werten wandeln sie sich in Apatit (Kalziumphosphat) um [96, 98]. Brushitharnsteine sind nicht Infekt-assoziiert und haben ein hohes Rezidivrisiko.

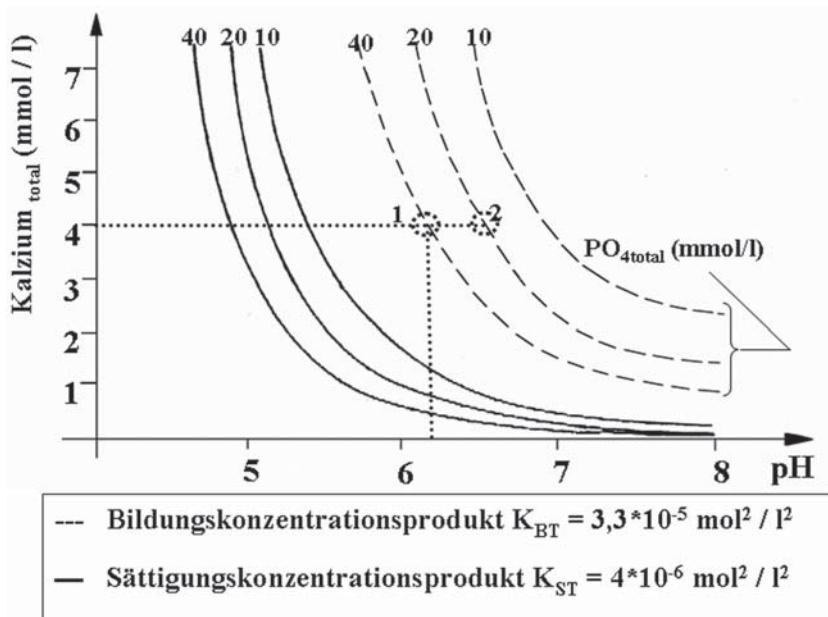


Abbildung 6-72: Sättigungsbereiche für Brushit bei verschiedenen Phosphatkonzentrationen ($n = 2$) in Abhängigkeit vom pH-Wert und der Kalziumkonzentration.

Nach Pak ist der erste Schritt bei der Entstehung eines Phosphatsteines die Bildung eines Brushit-Nidus. Der entstehende Kern kann als Brushitstein weiterwachsen oder durch Hydrolyse in Apatit umgewandelt werden. Häufiger lagern sich an dem Brushit-Nidus CaOx-Kristalle an und bilden dann einen Kalziumoxalatstein mit Phosphatkern [96]. (Zum Prozess der Nukleation von Brushit siehe auch Kapitel 4, Pathogenese der Harnsteine.)

Der Bildungsbereich für Apatit erstreckt sich von Urin-pH 6,4 bis über 8 (bei Infekten). Sie sind häufiger als Brushitsteine.

Der in den Harnsteinen analytisch nachgewiesene Apatit besteht meist aus einer Mischung aus Trikalziumphosphat, das wegen seiner schlechten Kristallinität als „amorphes Kalziumphosphat“ bezeichnet wird, aus Hydroxylapatit, Karbonatapatit und aus Octakalziumphosphat. „Harnsteinapatite“ können innerhalb der Apatitkristallstruktur sehr hohe Anteile an Karbonationen enthalten (Karbonatapatit).

Für die **Pathogenese der Phosphatsteine** ist der Phosphatstoffwechsel von Bedeutung. Die überwiegende Menge an Phosphat im Körper ist in den Knochen gebunden. Nach Rutishauser beträgt der Gesamtgehalt an Phosphat 800 Gramm. Unter Vitamin-D₃- bzw. Parathormon-Wirkung wird Phosphat im Jejunum resorbiert [115].

Am Knochen bewirkt das Parathormon (PTH) eine Mobilisierung von Kalzium und Phosphat. Der Kalzium- und Phosphatspiegel im Blut wird durch das Parathormon reguliert

und so eine Plasmakonzentration von 2,5 mmol/l bzw. 1,3 mmol/l aufrechterhalten (siehe Abbildung 6-72).

Für die Phosphatsteinbildung spielt Kalzium eine erhebliche Rolle. Als Ursache der Hyperkalziurie kommen eine verstärkte Resorption aus dem Knochen bzw. eine insuffiziente tubuläre Resorption in Frage.

Festzuhalten ist, dass eine gesteigerte Kalziumzufuhr nur selten zu einer Hyperkalziurie führt, da das mit der Nahrung zugeführte Kalzium größtenteils im Stuhl ausgeschieden wird. (Zur Pathogenese der Hyperkalziurieformen siehe Abschnitt „Kalziumoxalatsteinbildung“.)

Anders sind die Verhältnisse beim Phosphat, das eine deutlich bessere Absorption aus der Nahrung aufweist und in einer hohen Konzentration im Urin ausgeschieden wird. Nach Baumann [6] ist normalerweise die Ausscheidung von Phosphat 10-mal höher als bei Kalzium und etwa 100-mal höher als bei Oxalat. Es bleibt in diesem Zusammenhang zu erwähnen, dass es trotz der erheblichen Ausscheidungsmenge nur bei erhöhtem Urin-pH bzw. bei Hyperkalziurie zur Phosphatsteinbildung kommt [6].

Für die Phosphatsteingene seien physikalisch/chemische Aspekte eine Rolle. Dabei kommt es durch die Verbindung von Kalzium- und Phosphationen zur Ausbildung von Kalziumphosphat, das bei hohen Konzentrationen und bei Überschreitung der Löslichkeitsgrenze kristallisiert [6].

Abbildung 6-72 soll die Zusammenhänge erläutern: horizontal ist der Urin-pH und vertikal die Kalziumkonzentration aufgetragen. Die Parabeln geben den zu verschiedenen Phosphatkonzentrationen gehörenden Sättigungskonzentrationsverlauf und den Bildungskonzentrationsverlauf wieder. In Punkt 1 ist eine Kalziumkonzentration von 4 mmol/l bei einer erhöhten Phosphatkonzentration von 40 mmol/l und einem pH-Wert von 6,2 dargestellt. Ein weiterer Anstieg der Konzentrationen oder des pHs würde zu einer Überschreitung der Bildungskonzentrationsgrenze (Löslichkeitsgrenze) und damit zur spontanen Kristallbildung führen. Bei „normaler“ Phosphatkonzentration wird diese Grenze erst bei pH 6,9 erreicht (Punkt 2).

Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT), erhöhte exogene Zufuhr von Phosphat und gesteigerte Absorption können zu pathologisch gesteigerter Phosphatausscheidung führen, die einen Steinbildungsfaktor darstellt. Festzuhalten ist allerdings, dass eine alleinige Übersättigung des Urins mit Phosphat nicht in jedem Fall eine Harnsteinbildung zur Folge hat. Weitere Faktoren müssen hinzukommen.

So spielt neben der Phosphaturie vor allem ein alkalischer Urin-pH eine Rolle (> 6,5). Alkalische Urin-pH-Werte (> 6,5) finden sich bei Harnwegsinfektionen und unterstützen damit die Phosphatsteinbildung. Hier ist auch die renale tubuläre Azidose (RTA), insbesondere in ihrer distalen Form, mit Ausbildung eines alkalischen Urins und der Tendenz zur Phosphatsteinbildung zu nennen.

Für das Verständnis der Harnsteinbildung ist fernerhin von Bedeutung, dass zwischen der Kalziumoxalat- und Kalziumphosphatkristallisation Beziehungen in sofern bestehen, als die Kristalle ihre Ausfällung und Aggregation gegenseitig fördern.

Neben der Phosphaturie und dem alkalischen Urin-pH kommt häufig eine Hypozitraturie als weiterer Steinbildungsfaktor hinzu. Infolge des Zitratmangels im Urin und der daraus resultierenden Komplexbildung von Kalzium und Phosphat wird die Harnsteinbildung gefördert. Zitrat wirkt durch die Bindung von Kalzium als Inhibitor.

Für die Pathogenese der phosphathaltigen Harnsteine sind weitere Inhibitoren wie Pyrophosphat und Glykosaminoglykane (GAG) zu erwähnen. Bei der Bildung phosphathaltiger Harnsteine sind Kristallisationsvorgänge im Urin wesentlich. Ob es bei einer Übersättigung des Urins mit Phosphaten zu einer Steinbildung kommt, wird vom Vorhandensein von Kristallisationsinhibitoren abhängen. Substanzen wie Pyrophosphat, Zitrat und GAG behindern eine Ausfällung von Kristallen bzw. deren Aggregation (Kristallisation von Kalziumphosphat oder Kalziumoxalat).

Es wird angenommen, dass die Inhibitoren vor allem für den Beginn eines Kristallisationsprozesses von Bedeutung sind. Auf diese Weise verhindern sie die Größenzunahme kleiner Kristallisationen und ermöglichen deren leichtere Ausschwemmung. Bei Fixation von Kristallisationskeimen, z.B. an der Papille, kann es eher zum Wachstum von Kristallkernen kommen, da hier eine Ausschwemmung deutlich erschwert ist [6].

In entsprechenden In-vitro-Experimenten konnte gezeigt werden, dass die genannten Substanzen eine hohe inhibitorische Wirkung auf die Kristallaggregation von Kalziumoxalat bzw. Kalziumphosphat aufweisen. Urin von Harnsteinpatienten hat eine deutlich niedrigere inhibitorische Wirkung auf die Aggregation von Kalziumoxalatkristallen als Urin von Normalpersonen [6].

Aus experimentellen Untersuchungen geht hervor, dass Pyrophosphat sich an Kalziumphosphat anlagert und so die Kristallisation blockiert. Baumann [6] vermutet, dass Pyrophosphat auf diese Weise die Oberfläche von Kristallgittern besetzt und so die Adhäsion weiterer Substanzen und letztlich das Kristallwachstum hemmt (siehe Abbildung 4-7 in Kapitel 4, Pathogenese der Harnsteine). Nach Fleisch macht Pyrophosphat allerdings nur einen kleinen Teil der totalen Hemmwirkung im Vergleich zu Makromolekülen im Urin aus [47]. Schwille u.a. konnten im Urin von rezidivierenden Steinträgern keinen erniedrigten Spiegel an Pyrophosphat feststellen (siehe auch Kapitel 4, Pathogenese der Harnsteine) [114].

Pak berichtet andererseits, dass eine erhöhte Konzentration von Pyrophosphat im Urin das Löslichkeitsprodukt von Kalziumphosphat erhöht und damit den metastabilen Bereich vergrößert [96]. Diese Befunde stimmen überein mit der Ansicht, dass den Inhibitoren, hauptsächlich aber den niedermolekularen Komplexoren, erst bei deutlicher Spiegelerhöhung im Urin Wirkung zukommt (siehe Seite 78).

Diagnostik

Der Labordiagnostik kommt neben der Darstellung der Konkremente durch die bildgebenden Verfahren zur Lokalisation des Steins und zur Erfassung der Abflussverhältnisse eine wichtige Rolle zu.

nisse bzw. eventueller Fehlbildungen der ableitenden Harnwege eine besondere Bedeutung zu, auch im Hinblick auf einen möglichen primären Hyperparathyreoidismus.

Harnsteinanalyse:	Häufig Phosphatsteine mit anderen Anteilen (z.B. CaOx) Brushit und Apatit
Urinstatus:	Biochemie: wichtig pH!, Messung über mehrere Tage; bei Werten über 5,8-6 Verdacht auf RTA (→ Ammoniumchloridbelastung, siehe Anhang). Mikroskopische (Leukozyten?) und Mikrobiologische Untersuchung.
Serum:	Kalzium (ionisiertes), Phosphat, Harnsäure, Kreatinin.
Sammelurin (24-Stunden):	Kalzium, Phosphat, Harnsäure, Zitrat, Glykosaminoglykane.

Therapie

Ausgehend von der Pathogenese der Phosphatsteine stellt sich die Frage nach Möglichkeiten der **Metaphylaxe**.

Grundsätzlich muss bei der Metaphylaxe von Phosphatsteinen auf die Mitbeteiligung anderer Steinarten (Mischsteine) geachtet werden. Der Steinanalyse kommt daher für die Prophylaxe große Bedeutung zu. Reine Apatit- bzw. Brushitsteine sind selten. Die Metaphylaxe bei den Phosphatsteinen ist aufgrund der erheblichen Unterschiedlichkeit in der Zusammensetzung und der verschiedenen pathophysiologischen Bedingungen schwierig.

Als wesentliche Steinbildungsfaktoren sind zusammenfassend zu nennen: Hyperkalziurie, erhöhter Urin-pH (z.B. durch Infekt oder RTA), Hyperurikosurie sowie Inhibitormangel. Möglichkeiten der Behandlung der Hyperkalziurie ergeben sich ausgehend von einer entsprechenden Diagnostik:

Bei Hyperkalziurie kommen diätetische Maßnahmen, eventuell Thiazide in Betracht. Eine Hyperurikosurie erfordert Diät bzw. den Einsatz von Allopurinol. Hier spielt wahrscheinlich die Blockierung der GAG durch Urate eine Rolle (vergleiche Abbildung 6-71) [6, 43, 109] (siehe auch unter Hyperurikosurie im Kapitel 6 D, Kalziumoxalatsteine).

Das Vorliegen eines Inhibitormangels (Zitrat, GAG bzw. Pyrophosphat) und somit auch die Einflussnahme auf ein Defizit an Kristallisationshemmkörpern sind problematisch.

Bei reduzierter GAG-Ausscheidung (< 5-6 mg/24h) ist ein Versuch mit Glykosaminpräparaten (z.B. Dona 200S®³⁰) zu erwägen [21]. Die Zitratsubstitution kann diätetisch mit Zitrusfrüchten versucht werden (das zugeführte Zitrat wird allerdings weitestgehend verstoffwechselt!), die sich daraus entwickelnde Urinalkalisierung ist aber problematisch [74].

Dem Pyrophosphat kommt, wie bereits oben erwähnt, für die Phosphatsteinbildung eine Bedeutung zu. Die Substanz ist auch in niedriger Konzentration im Experiment ein effektiver Kristallisierungshemmkörper.

Für die Metaphylaxe wurden orthophosphathaltige Präparate verwendet (Reducto®³¹ in der Dosierung von 3 Drag./d). Orthophosphat geht dabei in das im Urin wirksame Pyrophosphat über.

Eine Phosphattherapie mit Kaliumdihydrogenphosphat bzw. Natriummonohydrogenphosphat (Reducto®) ist von den biochemischen Grundlagen her richtig. In erster Linie wird dadurch Kalzium an Phosphat gebunden (Kalziumphosphat). Diese Substanz ist im Darm schwer löslich und wird deshalb größtenteils über den Stuhl ausgeschieden. Darüber hinaus steigt die Ausscheidung von Pyrophosphat im Urin an. Die inhibitorische Wirkung von Pyrophosphat ist zwar experimentell nachgewiesen, aber nach Auswertung entsprechender klinischer Studien fraglich [6].

Nachteilig ist, dass die Behandlung hohe Dosen der phosphathaltigen Präparate erfordert (~ 600 mg), die erheblich belastende Nebenwirkungen, insbesondere Magen-Darm-Beschwerden, verursachen. Fernerhin ist eine Phosphattherapie bei Harnwegsinfekten (Cave Harnwegsobstruktion) kontraindiziert. Mit Rücksicht auf die Nebenwirkungen wird deshalb heute von der Anwendung der Orthophosphatmedikation bei Kalziumphosphat- und Kalziumoxalatsteinen abgesehen.

Die seltenen reinen Brushitsteine haben ein hohes Rezidivrisiko und bedürfen bereits bei der ersten Episode einer speziellen Metaphylaxe (Ansäuerung, Diurese). Sie setzt aber die Suche nach einem Harnwegsinfekt bzw. einer renalen tubulären Azidose (RTA) voraus. Eine Ansäuerung z.B. mit Acimol®³² oder Methionin-ratiopharm®³³ ist zwar bei reinen Brushitsteinen und beim Infekt hilfreich, bei RTA aber kontraindiziert.

Die reinen Apatitsteine kommen häufig bei Harnwegsinfekt vor. Ihre Metaphylaxe muss das berücksichtigen: Infektbehandlung, reichlich Flüssigkeit, pH-Manipulation (5,8-6,2).

Zusammenfassung

Die Metaphylaxe besteht bei den Kalziumphosphatsteinen (die häufig Bestandteil von Mischsteinen sind, z.B. in Verbindung mit Kalziumoxalat!) in einer Senkung der Hyperkalzurie, Anhebung der Zitratausscheidung und, abhängig vom Harnsäurespiegel im Urin, einer Allopurinol-Medikation. Die reinen Kalziumphosphatsteine (Brushit, Apatit) erfordern eine pH-Manipulation (Ansäuerung bzw. Behandlung einer eventuellen Hyperkalzurie).

Aufgrund der verschiedenen pathogenetischen Faktoren ist eine Metaphylaxe der Phosphatsteine kompliziert und erfordert eine sorgfältige Labordiagnostik.

31 Temmler-Werke, 35039 Marburg Lahn

32 Pfeifer, 96045 Bamberg

33 ratiopharm, 89079 Ulm

Infektinduzierte Harnsteine

In den Industrieländern entstehen ca. 10 bis 15 % der Harnsteine infolge von Harnwegsinfektionen. In unserer Klinik wurden 4.400 Patienten mit Harnsteinen in den Jahren von 1991 bis 2000 behandelt, davon hatten 510 Patienten Infektsteine (ca. 12 %) (Tabelle 6-13).

Jahr	Harnsteine (insgesamt)	Infektsteine	Prozentualer Anteil [%]
1991	343	47	13,7
1992	464	77	16,6
1993	434	50	11,5
1994	457	54	11,8
1995	441	51	11,6
1996	437	44	10,1
1997	467	57	12,2
1998	481	46	9,6
1999	489	46	9,6
2000	388	38	9,8
Gesamt	4401	510	11,6

Tabelle 6-13: Harnsteine in der Klinik für Urologie in Tübingen von 1991 bis 2000, Anteil der Infektsteine [13, 14].

Pathogenese

Ursache für die bakteriellen Infektionen können z.B. Harnabflussstörungen oder Fehlbildungen des Harntrakts sein. Handelt es sich bei den Bakterien um Keime, die das Enzym Urease produzieren (Urease positiv), so kann es durch die Spaltung von Harnstoff in Ammoniak und CO₂ und die damit verbundene Änderung des Urin-pH zur Bildung von Infektsteinen kommen [13]. Sie entstehen bei Übersättigung des Urins z.B. mit Magnesiumammoniumphosphat und Kalziumphosphat im Rahmen eines Urease positiven Harnwegsinfekts.

Die wichtigsten Erreger von Harnwegsinfekten, die das Enzym Urease synthetisieren (Ureasebildner), sind: *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* [14].

In der Tabelle 6-14 sind die bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfekten nachgewiesenen Keime aufgeführt (siehe auch im folgenden Kapitel 6 E, Behandlung der Harnwegsinfektionen, S. 289).

Keim	Summe (N)	Urease positiv (N)	Urease positiv (%)
<i>Proteus</i> spp	54	54	100
<i>Klebsiella</i> spp	31	26	84
<i>Staphylococcus</i> spp	67	37	55
<i>E.coli</i>	142	2	1,4
<i>Pseudomonas</i> spp	20	1	5
<i>Providencia</i> spp	1	1	100
<i>M.morganii</i>	1	1	100
Gesamtzahl	423	122	28,8

Tabelle 6-14: Häufigkeit von Urease positiven Keimen in unserem Untersuchungsgut von Patienten mit kompliziertem Harnwegsinfekt (HWI) [14].

Ursächlich ist in erster Linie der Urease positive Harnwegsinfekt mit alkalischem Urin. Hypernatriurie, Hyperurikosurie und niedriges Harnvolumen sind weitere begünstigende Faktoren [137].

Infektsteine sind durch ein überaus schnelles Steinwachstum gekennzeichnet [63]. Für die Bildung eines Infektsteines können schon 4 bis 6 Wochen ausreichen [9]. Die Pathogenese der Infektsteine wird in der folgenden Abbildung 6-73 dargestellt.

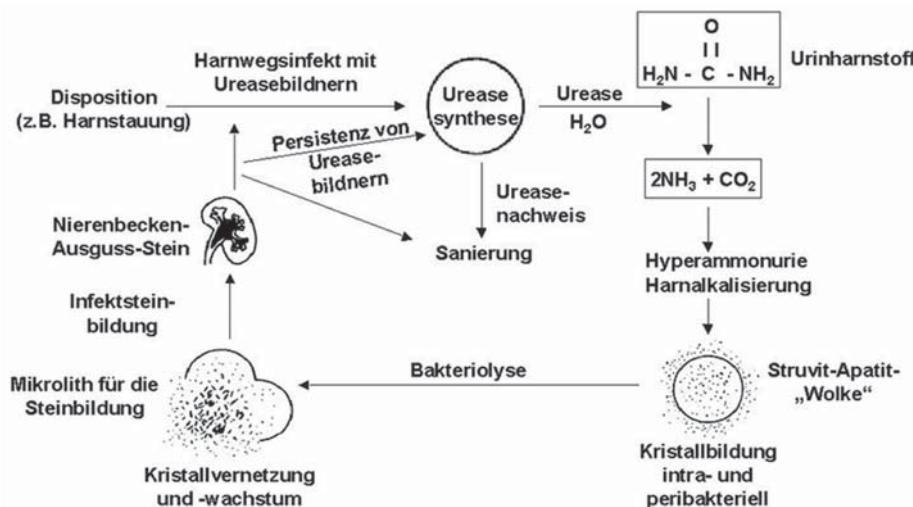


Abbildung 6-73: Pathogenese der Infektsteinbildung durch Urease bildende Keime.

Die Infektsteine bestehen aus **Struvit** (Magnesiumammoniumphosphat) und/oder **Karbonatapatit** bzw. **Monoammoniumurat**, wobei Struvit und Karbonatapatit die beiden wichtigsten Infektsteinkomponenten sind (siehe Abbildung 6-46, a und b). Sie kommen häufig zusammen vor.

Karbonatapatit beginnt ab einem Urin-pH-Wert von 6,6 zu kristallisieren. Struvit fällt erst ab pH 7,2 aus [117]. Wird der Urin saurer, kann Struvit nicht weiter ausfallen und beginnt sich wieder aufzulösen. Das Löslichkeitsprodukt von Struvit beträgt $2,5 \times 10^{-13}$ (mol/l)² [90]. Jeder Harnstein, der Struvit oder Karbonatapatit bzw. beides enthält, ist in Folge eines Harnwegsinfektes entstanden.

Ammoniumuratsteine entstehen bei einer Übersättigung des Urins mit Harnsäure bei alkalischem Urin. Das Löslichkeitsprodukt von Ammoniumurat beträgt $7,2 \times 10^{-4}$ (mol/l)² [90]. Uratsteine treten ebenfalls im Zusammenhang mit Urease positiven Harnwegsinfekten (siehe auch Struvitsteine) auf. Daher kommen auch Kombinationen mit Struvit vor. Ferner können bei einer ausgeprägten Hypernatriurie und Hyperurikosurie auch Natriumuratsteine entstehen. Das Löslichkeitsprodukt von Natriumurat beträgt $1,3 \times 10^{-3}$ (mol/l)² [90].

Risikofaktoren

Infekte, und damit die Infektsteinbildung, werden begünstigt durch Risikofaktoren wie Harnwegsobstruktionen, Urinableitungen durch Katheter, endourologische Manipulationen, neurogene Blasenentleerungsstörungen, Urinableitungen mit Darmanteilen (Ileum-Conduit, Ersatzblasen) sowie durch die distale renale tubuläre Azidose (dRTA) und die Markschwammniere [117, 55, 13]. Als Obstruktionen sind Ureterabgangsstenosen, entzündliche Verengungen des Harnleiters bzw. Verletzungen zu nennen [144, 13].

Harnabflussbehinderungen können bereits im Kindesalter zu rezidivierenden Harnwegsinfekten und zur Infektsteinbildung führen. Für das reifende Nierenparenchym des Kindes stellt die Harnabflussbehinderung eine besondere Gefahr dar: Die Harnstauung bewirkt einerseits direkt eine Druckschädigung, andererseits indirekt eine ausgeprägte Infektdiathese (Abbildung 6-74).

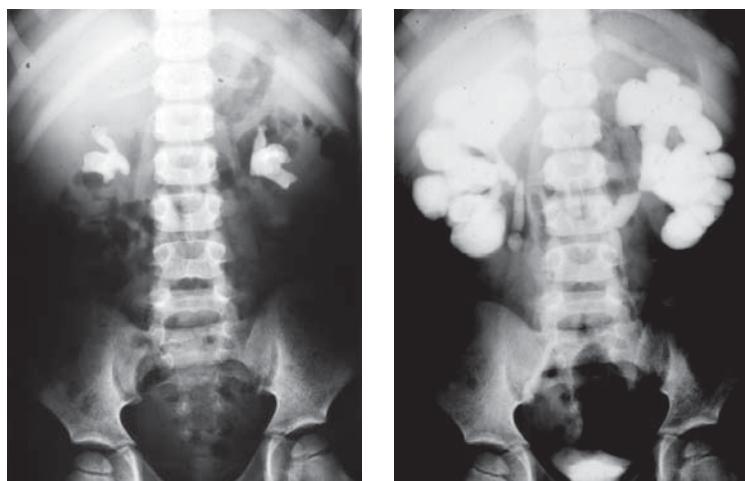


Abbildung 6-74: Nierenbeckenausgusssteine beidseitig (4 Jahre, ♂). AUR: Konkremente beiderseits und Abflussbehinderung.

Dazu folgendes Patienten-Beispiel:

Der vierjährige Junge litt an beidseitigen Ureterabgangsstenosen, die zu einer persistierenden Abflussbehinderung des Urins führten. Nach einer Infektion mit Urease produzierenden Keimen bildeten sich beiderseits große Nierenbeckensteine aus. Das Ausscheidungsurogramm (AUR) zeigte gestaute und stark dilatierte Nierenkelchsysteme. Beide Konkremeante konnten in offenen Operationen vollständig entfernt werden, gleichzeitig wurden die Obstruktionen beseitigt (Abbildung 6-75).



Abbildung 6-75: Beide Nierenbeckensteine nach operativer Entfernung. Steingröße jeweils ca. 2 x 3 cm. Polarisationsmikroskopische Harnsteinanalyse: Karbonatapatit, Struvit.

Die instrumentelle urologische Diagnostik ist mit der Möglichkeit einer iatrogenen Infektion der Harnwege verbunden. Die Keimeinschleppung auf ein Minimum zu reduzieren, gehört daher zu den Grundprinzipien der Instrumentation. Zu den urologischen Manipulationen gehört auch das Katheterisieren [9] (siehe auch Kapitel 6 E, Behandlung der Harnwegsinfektionen).

Neurogene Harnblasenentleerungsstörungen können zu Restharnbildung bzw. Urinaufstau der oberen Harnwege führen. Sie stellen somit begünstigende Faktoren für die Ausbildung von Harnwegsinfekten und für die Entstehung von Infektsteinen dar (Abbildung 6-76).

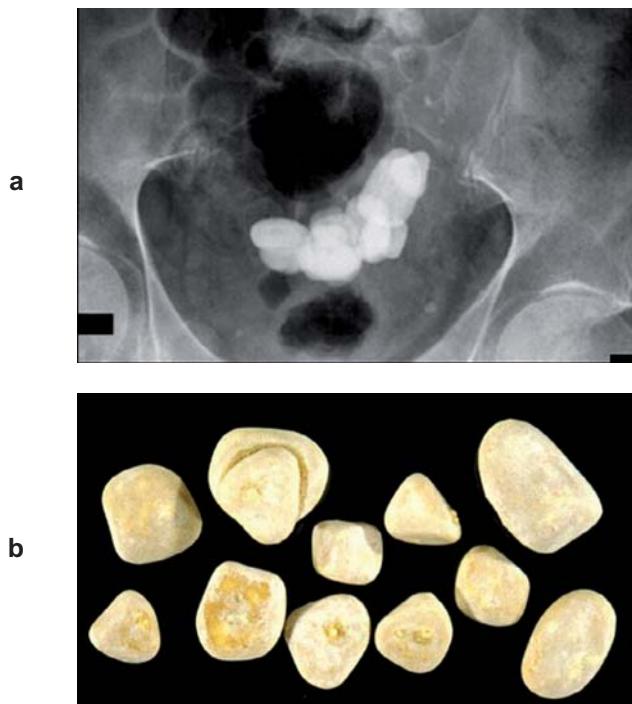


Abbildung 6-76: Multiple Harnblasensteine bei neurogener Blasenentleerungsstörung (69 Jahre, ♂). a) Das Röntgenbild zeigt die multiplen Konkremente in Projektion auf die Blase; b) die entfernten Konkremente.

Im Bereich des Nierentubulus kann es infolge pyelonephritischer Veränderungen (tubulointerstitielle Nephritis) oder angeborener Insuffizienzen zu Defekten kommen. Derartige Veränderungen im distalen Tubulus führen zu Störungen der Azidifizierung. Das daraus entstehende Krankheitsbild der **renalen tubulären Azidose (RTA)** ist gekennzeichnet durch die Störung der H^+ -Ionen-Sekretion bzw. HCO_3^- -Resorption. Es liegt dann ein Unvermögen vor, im distalen Tubulus einen H^+ -Ionen-Gradienten aufzubauen und diesen aufrechtzuerhalten. Der daraus resultierende alkalische Urin sowie eine Hypozitraturie, z.T. eine Hyperkalziurie und Phosphaturie begünstigen die Bildung von Kalziumphosphatkonglomeren bei der distalen RTA (dRTA) [15, 18].

Die multiple Steinbildung kann ihrerseits die Harnwegsinfektbildung bzw. den Unterhalt derartiger Entzündungen unterstützen.

Abbildung 6-77 zeigt eine linksseitige Harnsteinbildung bei Harnwegsinfekt und distaler renaler tubulärer Azidose (dRTA).



Abbildung 6-77: Links: Die Nierenleeraufnahme zeigt den Nierenbeckenausgussstein. Rechts: Operativ entfernter Harnstein. Analyse: Struvit/Karbonatapatit. Positive NH₄Cl-Belastung: dRTA.

Die distal-tubuläre Azidifizierungsfähigkeit der Niere wird mit der Ammoniumchloridbelastung geprüft (siehe Anhang) [15, 145].

Die inkomplette renale tubuläre Azidose vom distalen Typ weist eine eingeschränkte Säuresekretionskapazität auf, die aber im Allgemeinen nicht zu einer metabolischen Azidose führt. Man unterscheidet davon die komplettete RTA, die durch niedrigen HCO₃⁻-Blutspiegel gekennzeichnet ist und einen Ausgleich der metabolischen Azidose (mit Hydrogenkarbonat) erfordert (Abbildung 6-78).

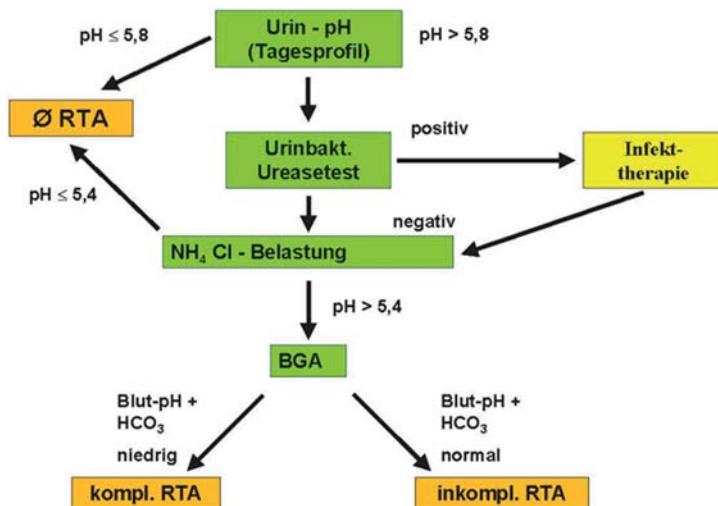


Abbildung 6-78: Schema des Ammoniumchloridbelastungstests bei Verdacht auf eine renale tubuläre Azidose (RTA), BGA (Blutgasanalyse).

Markschwammnieren können insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen einer renalen tubulären Azidose Ursache multipler bzw. rezidivierender Infektsteinbildung sein, es handelt sich dabei um angeborene Störungen im Bereich der Sammelrohre [144]. Die Diagnose wird im Allgemeinen durch Erfassung der typischen radiologischen Veränderungen im Pyramidenbereich der Niere bewerkstelligt. Häufig sind beide Nieren von der Erkrankung befallen. Patienten mit Markschwammnieren können viele Jahre unauffällig bleiben [35]. Die Krankheit manifestiert sich durch rezidivierende Harnwegsinfekte und immer wieder auftretende Harnsteinbildung. Das klinische Bild ist symptomatisch geprägt von rezidivierenden Nierenkoliken und Dysurie. Die Abbildung 6-79 zeigt die radiologisch erfassbaren Veränderungen sowie schematisch dargestellt die Lokalisation der Konkremente in den zystischen Erweiterungen der Sammelrohre. Patienten mit Markschwammnieren haben zu einem hohen Prozentsatz eine renale tubuläre Azidose, die durch den alkalischen Urin-pH und die Hypozitraturie die rezidivierende Harnsteinbildung unterhält. Bei der Harnsteinanalyse werden überwiegend Struvit, Karbonatapatit und Kalziumoxalat gefunden.

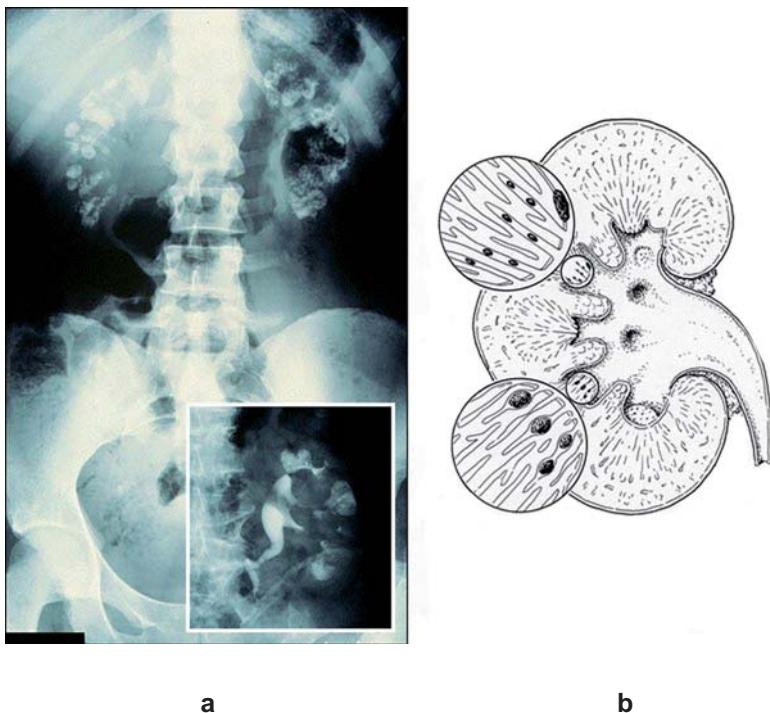


Abbildung 6-79: a) Markschwammniere mit den typischen radiologischen Veränderungen im Pyramidenbereich der Niere (43 Jahre, ♀). b) Schematische Darstellung der medullären Kalzifizierung. Ausschnitt 1: Randall'sche Plaques und kleine Konkremente im Tubulus und in den Sammelrohren. Ausschnitt 2: Medullär-zystische Veränderungen der Sammelrohre mit Nierensteinen.

Diagnostik

1. Ausgehend von der Harnsteinanalyse ergeben sich folgende labormedizinische Untersuchungen:

Urinstatus: Biochemie (pH!), Mikroskopische (Leukozyten-)Untersuchung. Mikrobiologische Untersuchung des Urins:

Für die Behandlung des Harnwegsinfekts ist eine mikrobiologische Untersuchung mit Keimbestimmung und Antibiotika-Testung dringend erforderlich. Insbesondere in der operativen Phase, aber auch im weiteren Verlauf, sind Kontrolluntersuchungen zur Erfassung erneuter Harnwegsinfekte notwendig, um eine gezielte antibiotische Behandlung durchführen zu können.

Der Nachweis von bakterieller Urease [10, 55] im Urin kann mit einem Test von bioMérieux (Harnstoff-Indol-Medium) erfolgen. Das Nährmedium enthält einen Indikator, der durch einen Farbumschlag von gelb nach rot die Alkalisierung durch die Urease anzeigt.

Darüber hinaus sind Urease-Schnelltests im Handel, die auch für die *Helicobacter pylori*-Diagnostik eingesetzt werden.

Serum: Kreatinin, Elektrolyte (Natrium, Kalzium), Harnsäure.

Bei Verdacht auf renale tubuläre Azidose (RTA):

Urin-pH-Messung über mehrere Tage, Ammoniumchloridbelastung bei Werten stetig über 5,8 (siehe Anhang).

2. Zur Erfassung von weiteren Risikofaktoren bei der Infektsteinbildung spielen neben der Anamnese bildgebende Verfahren und die Urodynamik eine Rolle.

Zu den Risikofaktoren gehören:

Harnwegsobstruktionen, neurogene Blasenentleerungsstörungen, distale renale tubuläre Azidose (dRTA), Markschwammnieren, Urinableitungen (auch mit Darmanteilen: Ileum-Conduit, Ersatzblasen), Zustand nach Endoskopie bzw. Katheterisierung [13, 117].

Therapie

Drei Punkte können bei der Behandlung der Infektsteine als Hauptziele manifestiert werden:

- möglichst vollständige Entfernung der Harnsteine
- antibiotische Behandlung des Harnwegsinfektes
- Metaphylaxe bzw. Prophylaxe.

Die Entfernung der Konkremente (anzustreben ist Steinfreiheit) ist der erste Schritt der Therapie, gefolgt von einer Harnsteinanalyse (durch Röntgendiffraktometrie, Polarisationsmikroskopie oder Infrarotspektroskopie) und damit auch die Einleitung der Rezidiv-

prophylaxe bzw. Metaphylaxe [72, 73]. Zur Harnsteinentfernung bieten sich heute in erster Linie die ESWL und die endoskopischen Methoden an. Offenoperative Verfahren sind bei Harnabflussstörungen angezeigt. Zur Behandlung der Nierenbeckenausgussteine wird die ESWL mit auxillärer Litholapaxie kombiniert (siehe auch Kapitel 6 C, Indikationen und Methoden der Steinentfernung).

Von großer Wichtigkeit bei der Behandlung des Infektsteines der ableitenden Harnwege ist die antibiotische Therapie (gezielte Langzeitbehandlung für Wochen und Monate, um den Keim zu eradizieren) (siehe hierzu auch das Kapitel 6 E, Behandlung der Harnwegsinfektionen). Beginnend vor jeder apparativen oder instrumentellen Manipulation, während der Behandlung und in der postoperativen Phase ist Infektfreiheit zu erzielen. Eine von manchen Autoren vorgeschlagene antibiotische Suppressionsbehandlung (über Monate niedrige Antibiotikagabe) zur Unterdrückung eventuell noch vorhandener Keime halten wir nicht für angebracht.

Neben der antibiotischen Therapie und einer ausreichenden Flüssigkeitsaufnahme, um die Urinausscheidung zu erhöhen, ist die Möglichkeit der Urin-Azidifizierung im Rahmen der Metaphylaxe zu nennen. Es bleibt festzuhalten, dass Struvit in saurem Urin nicht ausfällt und ein saurer Urin gleichzeitig das Keimwachstum behindert.

Für die Azidifizierung eignet sich Ammoniumchlorid (kurzzeitig) bzw. Methionin (Acimol®³⁴, Methionin-ratiopharm®³⁵). Ammoniumchlorid (3 x 1-2 g/d) oder L-Methionin (2-3 x 500 mg/d). Die Effektivität der Azidifizierung ist allerdings nicht erwiesen. Für alle genannten Ansätze liegen keine randomisierten Studien vor.

Die Gabe von Vitamin C wird beschrieben, hierbei ist aber zu bedenken, dass es sich um eine organische Säure handelt, die einen alkalisierenden Effekt auf den Urin hat. Voraussetzung einer Ansäuerung des Urins ist aber der vorherige Ausschluss einer renalen tubulären Azidose (RTA).

Der Einsatz von Ureaseinhibitoren (z.B. Acetohydroxamsäure – AHA) zeigte in kontrollierten Studien eine Hemmung des Steinwachstums und ein signifikant gesenktes Rezidivrisiko, aber bei 20 % der behandelten Patienten traten neurologische bzw. hämatologische Nebenwirkungen sowie Hautreizungen auf [13, 69, 70, 71]. Da auch bei längerem Gebrauch ein deutliches Nachlassen der Wirkung beobachtet wird, ist der Behandlungszeitraum der Medikamente eingeschränkt. Vor allem mit Rücksicht auf die erheblichen Nebenwirkungen wird heute von den Ureaseinhibitoren kein Gebrauch mehr gemacht. Sie werden zwar in den Europäischen Leitlinien für einzelne Fälle empfohlen, in Deutschland sind die Medikamente aber nicht zugelassen.

Zu erwähnen ist die lokale Auflösung von Struvitkristallen (Chemolitholyse) mit Hilfe von Lösungen aus Zitronensäure, Magnesiumoxid und Natriumkarbonat. Die bekannt-

34 Acimol: Pfleger

35 Methionin-ratiopharm: ratiopharm

testen Zubereitungen sind die Solution G bzw. Renacidin®³⁶. Sie werden mit Hilfe von Kathetern zur ständigen Spülung in das Nierenbecken eingebracht. Renacidin ist z.T. identisch mit Suby's Solution G, enthält aber zusätzlich Magnesium und D-Glukose. Wir verwenden die Chemolitholyse bei rezidivierenden Infektsteinbildungen in ausgesuchten Fällen und unter stationären Bedingungen.

Die Behandlung der renalen tubulären Azidose umfasst die Harnsteinsanierung und die antibiotische Therapie. Unterstützend können auch Schleifendiuretika (z.B. Furosemid) eingesetzt und im Rahmen einer „forcierten Diurese“ sollte die Trinkmenge deutlich erhöht und die Substitution von Zitrat versucht werden.

Die Behandlung der rezidivierenden Harnsteinbildung bei Markschwammnieren muss zum einen die für die renale tubuläre Azidose gegebene Behandlung, zum anderen aber die multiple Steinbildung in den Sammelrohren bedenken und die erhebliche Rezidivneigung berücksichtigen. In Einzelfällen ist eine gezielte ESWL-Therapie vertretbar (Obstruktion). Darüber hinaus wird man sich aber auf die Infektbehandlung und „forcierte Diurese“ bzw. auf die Beseitigung der obstruierenden Konkremente im Nierenbecken und im Harnleiter beschränken müssen.

Zystinstein

Der Zystinsteinbildung liegt eine pathologische Ausscheidung der Substanz im Urin zu grunde. Die Erkrankung ist selten. Der Anteil am Gesamtkrankengut der Harnsteinpatienten beträgt 1-3 % bei Erwachsenen und 6-8 % der kindlichen Steine (vergleiche Abbildung 6-47) [94]. Der Verlauf der Erkrankung ist schicksalhaft eine schwere Belastung für die Patienten, da eine kausale Behandlung fehlt, eine große Rezidivneigung besteht und lebenslange Therapie erforderlich ist.

Neben der Steinentfernung mit Hilfe der entsprechenden apparativen (ESWL) bzw. endoskopischen Maßnahmen sind zur Behandlung der Zystinstein vor allem auch Methoden der Metaphylaxe notwendig.

Pathogenese

Der Zystinurie liegt eine angeborene Störung des Aminosäuretransports zugrunde (autosomal rezessiv). Es findet sich eine gestörte intestinale Resorption von Zystin sowie eine verstärkte renale Ausscheidung. Ursache sind Veränderungen des Dünn darmepithels und/oder des proximalen Nierentubulus. In der Schleimhaut des Darms und im Nierentubulusepithel sind Transportsysteme für Aminosäuren in der apikalen (lumenzugewandten) und in der basolateralen Membran vorhanden [54]. Die Aminosäuren werden über Carrier im Cotransport mit Natrium von der Tubuluszelle resorbiert. Man unterscheidet einen apikal, basolateral bzw. Lyosomenmembran gebundenen Resorptionsdefekt (Abbildung 6-80). Dabei ist festzuhalten, dass nicht nur die intestinale

Resorption und die renale Reabsorption von Zystin, sondern auch die von Lysin, Arginin und Ornithin betroffen sind.

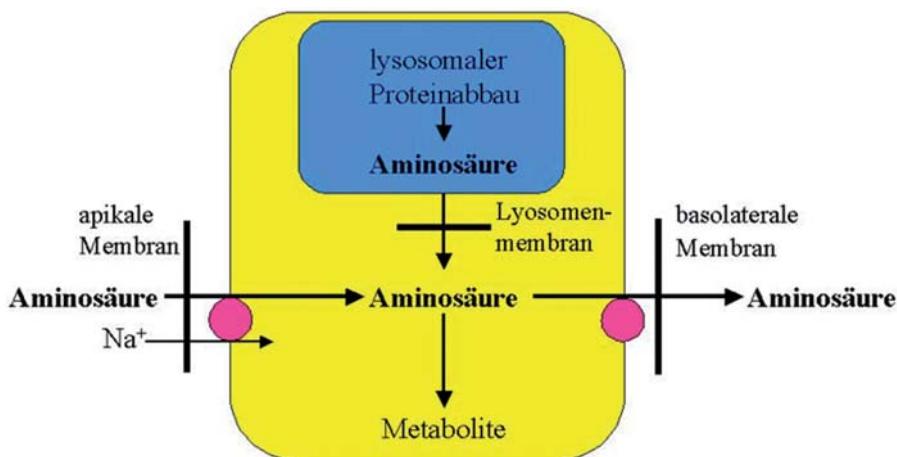


Abbildung 6-80: Prinzip der primären Störung (Blockaden) des Aminosäurestoffwechsels (mod. nach Häusinger [54]).

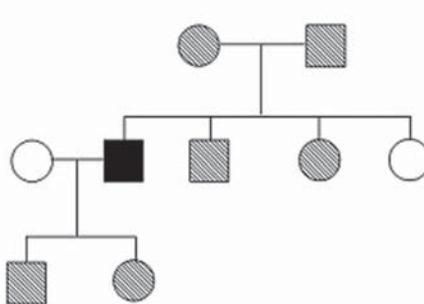


Abbildung 6-81: Schematische Darstellung der Vererbung der Zystinurie (Typ I) (n. Rose). Leere Symbole = keine Zystinurie; volle Symbole = zwei rezessive Zystinurie-Gene = Zystinurie; gestrichelte Symbole = 1 Zystinurie-Gen = normale Zystinurie.

Bei der Zystinurie bzw. den anderen oben genannten Diaminomonokarbonsäuren handelt es sich um eine angeborene, isolierte Störung des Aminosäuretransports im Bereich der apikalen Membran. Der genetische Defekt (monogen) manifestiert sich in verschiedenen Zystinuriertypen (Abbildung 6-81). Folgende Formen kommen vor:

Klassische Zystinurie:

- Typ I, rezessiv – Chromosom 2p 21
- Typ II, inkomplett rezessiv – Chromosom 19q13.1
- Typ III inkomplett rezessiv – Chromosom 19q13.1

Bei Typ I ist das abnormale Gen rezessiv, die heterozygoten Nachkommen sind phänotypisch normal (d.h. mit normaler Zystinausscheidung, < 0,45 mmol/24h). Die Homozygoten sind dagegen Zystinuriker.

Bei Typ II ist das abnormale Gen inkomplett rezessiv, die Heterozygoten sind „semizystinurisch“ mit mäßiger Reabsorption von Zystin. Komplette Zystinurie tritt hier nur auf, wenn beide Elternteile Semizystinuriker sind [112].

Typ III Zystinurie ist keine homogene Gruppe; sie wird unterteilt in zwei Untergruppen mit unterschiedlicher Aminosäureresorption bzw. -ausscheidung.

Diese Klassifikation ist heute aber umstritten, insbesondere wegen der unterschiedlichen Aminosäureausscheidung bei Heterozygoten. So ist eine Differenzierung zwischen Typ II und III Zystinurie schwierig. Die Klassifikation bedarf voraussichtlich einer weiteren Modifikation.

Für den Typ I der Zystinurie wurde auf dem Chromosom 2p21 ein Transporter (rBAT) für dibasische Aminosäuren gefunden und zwar auf der gleichen Lokalisation wie der Zystinurie Locus SLC 3A1. Alle bisher gefundenen rBAT-Mutationen sind rezessiv und zeigen bei den Heterozygoten eine normale Zystin-Ausscheidung, was dem Typ I der Zystinurie entspricht (siehe oben).

Der Typ III der Zystinurie lokalisiert sich auf dem Chromosom 19q13.1 (SLC 7A9). Der Typ II der Zystinurie findet sich auf dem gleichen Locus des Chromosoms 19q13.1. Auch das non-type-I Zystinurie-Gen ist auf diesen Locus zu projizieren. Die eigentliche Rolle des SLC 7A9 Gen ist noch unbekannt, man glaubt aber, dass es in Beziehung steht zu Aminosäure-Transportern (rBAT). Es ist zu hoffen, dass weitere Aufklärung der Genetik zu präventiven oder eventuell therapeutischen Maßnahmen bei der Zystinurie führt.

Bedeutsam ist, dass die genetischen Erkenntnisse in Beziehung zur Klinik gesetzt werden können, um therapeutische Maßnahmen zu optimieren. Beispielsweise konnte bei zystinurischen Kindern durch Identifizierung ihres SLC 3A1 Genstatus und den Altersbezug des ersten Steinauftretens die Erkenntnis gezogen werden, dass 50 % der Kinder mit zwei SLC 3A1 Mutationen (Homozygot Typ I Zystinurie) zumindest einen Stein innerhalb der ersten Lebensdekade entwickeln. So steht zu hoffen, dass mit derartigen genetischen Untersuchungen eine Voraussage über das Steinrisiko und eventuell einzuschlagende therapeutische Schritte möglich werden [94].

Von der klassischen Zystinurie ist eine isolierte Form zu unterscheiden, die extrem selten vorkommt. Auch bei dieser Form wird Zystin vermindert resorbiert. Die Lokalisation liegt in der Niere, d.h. im proximalen Tubulus, und fraglich im Darm. Klinisch fällt die Erkrankung ebenfalls durch eine Zystin-Nephrolithiasis auf.

Die aufgeführten Störungen des Aminosäuretransports manifestieren sich im Allgemeinen im Säuglingsalter. Bei der Zystinurie können aber Symptome auch erst später (2. bis 3. Lebensjahrzehnt) auftreten. Klinisch macht sich die Zystinurie durch rezidivierende Harnsteinbildung bemerkbar.

Nicht alle Zystinuriker sind allerdings Harnsteinbildner. Erhöhte Zystinausscheidung findet sich bei 1-2 % der Bevölkerung. Es besteht ein Unterschied zwischen heterozygoten und homozygoten Zystinurikern. Letztere haben wesentlich häufiger Zystinsteine.

Die Pathogenese der Zystinsteinbildung wird neben der genetisch bedingten Zystinurie vom Urin-pH und der Löslichkeit von Zystin mit beeinflusst. Ein Urin-pH von < 7 fördert die Harnsteinbildung. Fernerhin ist die eingeschränkte Löslichkeit für Zystin zu beachten. Sie beträgt maximal 0,83 mmol/l (200 mg/l) in destilliertem Wasser bei 37°C. Für Urin werden unterschiedliche Werte von 0,45 mmol/l (109,6 mg/l) bis 1,33 mmol/l (320 mg/l) angegeben [91]. Die Therapiegrenze liegt bei > 0,8 mmol/l (192 mg/l). Bei homozygoten Zystinurikern kann diese Menge um das 3-Fache und höher sein (> 5,82 mmol/l (1400 mg/l)).

Diagnostik

Anamnese:

Familie!, Zeitpunkt des Krankheitseintritts, Kindesalter?

Labormedizinische Untersuchungen:

Harnsteinanalyse:

Röntgendiffraktometrie, Polarisationsmikroskopie oder Infrarotspektroskopie (siehe Abbildung 6-46, c und d)

Urinstatus: Biochemie (von besonderer Wichtigkeit ist die pH-Bestimmung), Mikroskopie, Mirkobiologie

Zystinnachweis im Urin:

Semiquantitativer Schnelltest (Berg, Jena) bzw. quantitative Aminosäurebestimmung aus 24h-Sammelurin (Normwert der Zystinausscheidung im Urin: 0,17-0,33 mmol/24h) (zur Bestimmung von Zystin siehe Anhang)

Zur Zystinbestimmung während der Metaphylaxe mit MPG, D-Penizillamin bzw. Vitamin C ist es erforderlich, eine chromatographische Bestimmungsmethode zu verwenden, da die oben genannten Medikamente leichter lösliche Komplexe mit Zystin bilden oder Zystin in Zystein umwandeln (Vitamin C). Beide werden aber bei der üblichen Zystinbestimmung miterfasst.

Serum: Kreatinin

Bildgebende Verfahren: Sonographie und Röntgenuntersuchungen (AUR)

Therapie

Ziel der **Behandlung** (Metaphylaxe) ist die Minimierung der Zystinurie. Die Metaphylaxe bei Patienten mit Zystinsteinen muss sich in erster Linie um eine signifikante Harn-dilution bemühen. Das Urinvolumen sollte 3 Liter oder mehr in 24h betragen. Es ist

von besonderer Wichtigkeit, den Patienten zu dieser deutlich erhöhten Trinkmenge zu motivieren. Dabei muss Tag und Nacht getrunken werden. Speziell ist zu bedenken, dass bei erhöhten Außentemperaturen der Schweißverlust bei der Trinkmenge berücksichtigt werden muss. Zum Beispiel kann die Dilution in folgender Weise durchgeführt werden: 2 Gläser Wasser alle zwei Stunden, zusätzlich zwei Gläser vor dem Schlafengehen und zwei Gläser in der Nacht. Daraus kann eine Harnausscheidung von 3 bis 4 Litern pro Tag resultieren. Die Patienten sollten angehalten werden, ihre Harnmenge zu messen, um eine Kontrolle der Ausscheidung zu gewährleisten. Besondere Schwierigkeiten bereitet die lebenslange Motivation der Patienten zu diesen metaphylaktischen Maßnahmen. (Zur medikamentösen Senkung des Zystinspiegels im Urin siehe unten.) Für die Metaphylaxe bei Zystinsteinträgern (Senkung des Zystinspiegels im Urin) kommen auch medikamentöse Maßnahmen in Frage. Hier ist die Gabe von Ascorbinsäure zu nennen, die über eine Reduktion Zystin in das besser lösliche Zystein überführt (Abbildung 6-82) [4].

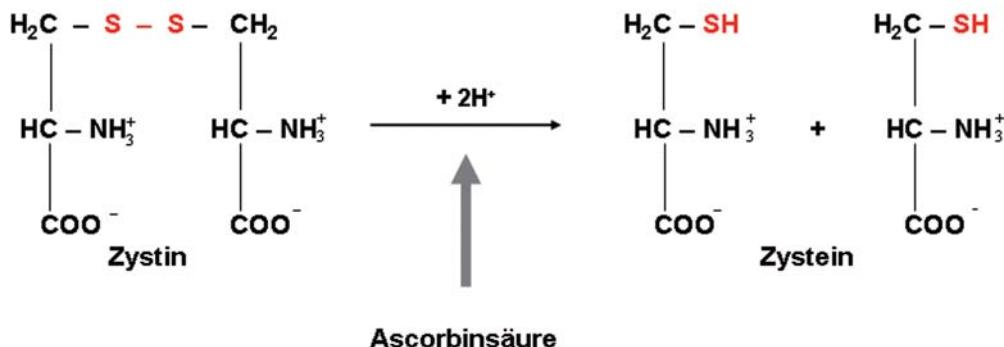


Abbildung 6-82: Wirkungsweise von Ascorbinsäure bei Zystinurie (Reduktion von Zystin zu besser löslichem Zystein).

Vitamin C (Ascorbinsäure) kann bei einer Zystinurie unter 3-3,5 mmol/d gegeben werden, bei höherer Zystinausscheidung ist diese Behandlung aber nicht mehr wirksam. Als Dosis hat sich hier eine Menge von 5 x 1 g pro 24h bewährt. Dabei ist allerdings festzuhalten, dass diese Therapie im Allgemeinen nicht über längere Zeit von den Patienten toleriert wird (Auftreten gastritischer Beschwerden!). Die medikamentöse Therapie bedarf daher eines Wechsels in der Anwendung der Substanzen.

Eine weitere medikamentöse Einflussnahmemöglichkeit auf die harnsteinbildende Zystinurie stellen Substanzen wie D-Penizillamin oder α -Mercaptopropionylglycin (MPG) dar. Diese komplexbildenden Substanzen mit freier SH-Gruppe spalten Zystin zu Zystein und bilden damit Komplexe, die besser wasserlöslich sind als Zystin (Abbildung 6-83). Bei höherer Zystinausscheidung als 3,5 mmol/d können diese Substanzen verwendet werden.

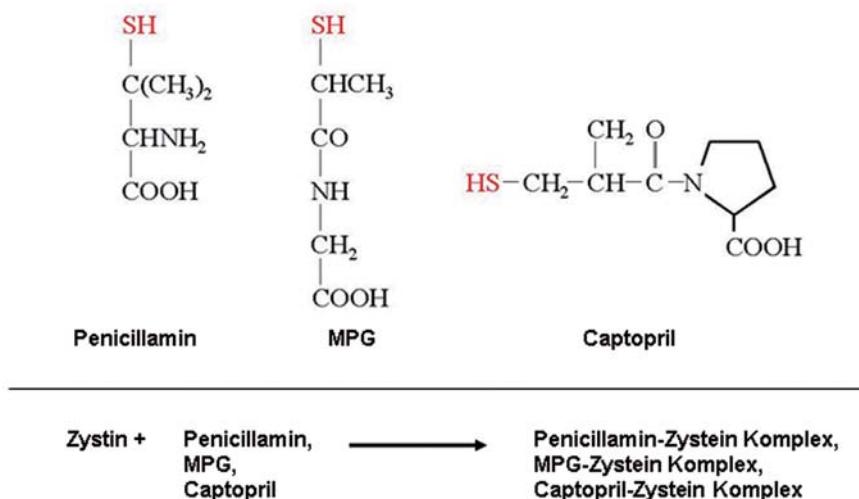


Abbildung 6-83: Zystein-Komplexbildung mit Penicillamin, MPG oder Captopril (Substanzen mit freier SH-Gruppe).

Bei D-Penizillamin handelt es sich um ein Analogon von Zystin (3,3-Dimethylzysteine). Bei der oralen Gabe und Ausscheidung im Urin werden seine SH-Gruppen an das aus Zystin entstandene Zystein gekoppelt, sodass ein Penicillamin-Cystein-Komplex entsteht, der deutlich wasserlöslicher ist als Zystin. Nachteilig sind bei der Anwendung von D-Penizillaminen die Nebenwirkungen: Fieberschübe, Granulozytose und Proteinurie (Nephrotisches Syndrom ?). Es muss allerdings festgehalten werden, dass die Nebenerrscheinungen relativ selten sind. Bei Verwendung von D-Penizillamin sollte mit geringen Dosen (150 mg/8-stündig ansteigend bis zu 450 mg/8 h) begonnen werden.

Ebenfalls eine Komplexbildung mit Zystin entsteht bei der Anwendung von α-Mercaptopropionylglycin (MPG). Hierzu ist eine Mindestdosis von 7 bis 10 mg/kg Körpergewicht/d, maximal 20 bis 50 mg/kg/d, oder bei Tiopronin (Captimer®³⁷) 250-2000 mg/d je nach Körpergewicht erforderlich. Mercaptopropionylglycin ist etwa 1,5-mal effektiver in der Komplexbildung von Zystein als D-Penicillamin. Insbesondere bei der medikamentösen Metaphylaxe hat sich für uns ein Wechsel der verschiedenen Substanzen (Ascorbinsäure bzw. Komplexbildner) bewährt.

Eine Spaltung von Zystin und Komplexbildung mit Zystein kann auch durch Captopril (Mercaptomethylpropionyl-Prolin), einem Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor (siehe Abbildung 6-83), durchgeführt und damit eine Senkung der Zystinurie (Dosis: 75-150 mg/d) erreicht werden. Ursache ist die im Captopril enthaltene freie SH-Gruppe, die Zystin in Zystein spaltet. Der sich bildende Captopril-Zystein-Komplex ist um ein Vielfaches löslicher als Zystin. Vor allem Patienten mit gleichzeitig behandlungsbedürftigem

Hochdruck und Zystinurie sind für eine Behandlung mit Captopril®³⁸ geeignet. Für diese komplexbildenden Medikamente liegen aber keine randomisierten Studien vor.

Zu erwähnen ist fernerhin eine lokale Chemolitholyse von Zystinsteinen. Während Versuche mit Penicillamin bzw. MPG bei lokaler Anwendung keine Erfolge brachten, wird über erfolgreiche Spülbehandlung mit N-Acethyl-L-Cystein (1%ige Lösung über Ureterkatheter oder Nephrostomie instilliert) berichtet [85].

Bei der Metaphylaxe von Zystinsteinen ist fernerhin die Einflussnahmemöglichkeit auf die Zystinausscheidung durch Diät zu erwähnen. Eine entsprechende Nahrungsumstellung berücksichtigt die Umwandlung von Methionin in Zystin im intermediären Stoffwechsel. Eine Einschränkung dieser Aminosäure in der Ernährung stellt daher eine Möglichkeit der Reduzierung des Zystinspiegels im Urin dar. Eine derartige Diät ist für den einzelnen Patienten allerdings belastend (wenig schmackhaft und schwer verträglich!). Jedoch kann die Diät unter Umständen bei Nichtanwendbarkeit der medikamentösen Möglichkeiten (siehe oben) eine Hilfe für den Patienten sein.

Fernerhin ist es erforderlich, den Urin-pH auf Werte zwischen 7 und 8 einzustellen, da die Löslichkeit von Zystin in diesem pH-Bereich deutlich erhöht ist. Eine Möglichkeit zur Behandlung besteht in der oralen Gabe von Bikarbonat (beispielsweise 2 g viermal am Tag Sodiumbikarbonat), um den entsprechenden alkalischen Urin-pH-Bereich zu erreichen.

Bei uns hat sich zur Alkalisierung des Urins die Gabe von Alkalizitratpräparaten bewährt (Blanel®, Rebasit®). Beim Zystinuriker bzw. Zystinsteinträger ist die Anwendung dieser Präparate unter pH-Kontrolle erforderlich ($\text{Urin-pH} \leq 7,5$). Die Alkalisierung des Urins muss aber einhergehen mit der oben beschriebenen Dilution. Die Kombination dieser zwei Behandlungsfaktoren kann auch durch Anwendung entsprechender Heilwässer gewährleistet werden. Dabei sollte die hohe Gesamttrinkmenge etwa 2 Liter Mineralwasser beinhalten. Alkalisierende Mineralwässer sind z.B. Fachinger, Adelheidquelle oder andere (siehe auch Anhang).

Das Schema in Abbildung 6-84 zeigt die verschiedenen Angriffsmöglichkeiten zur Metaphylaxe bei Zystinurikern bzw. -steinträgern.

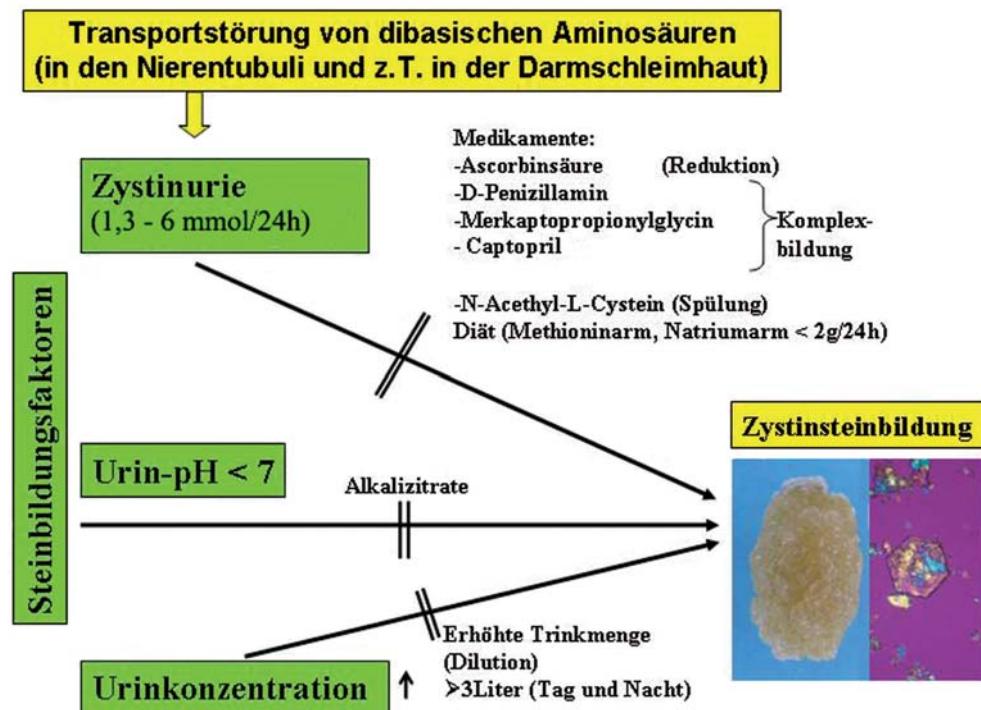


Abbildung 6-84: Pathogenese und Metaphylaxe des Zystinstein.

Harnsteinbildung durch Medikamente

Pathogenese

Verschiedene Medikamente können die Ausscheidung von Steinbildungsfaktoren bewirken (z.B. Allopurinol verursacht Xanthinurie) oder den Urin-pH verändern und dadurch die Steinbildung verursachen. Z.B. Carboanhydrasehemmer – Acetazolamide (Diamox®) bewirken eine Azidose und daraus folgernd eine Hyperkalziurie und Hyperphosphaturie. Es können daraus Kalziumoxalat- bzw. Phosphatsteine entstehen [93]. Im Weiteren können Medikamente eine Kristall- bzw. Steinbildung durch ihre Auskristallisation hervorrufen, und zwar entweder als „de novo“-Bildung oder durch Auskristallisieren (z.B. Sulfonamide, Indinavir) bzw. Anlagern an einen bereits bestehenden Stein.

Die Tabelle 6-15 gibt eine Übersicht über die verschiedenen Medikamente, ihre Wirkungen und entsprechende Steinbildung.

Ein zur Behandlung des erworbenen Immunmangelsyndroms (acquired immune deficiency syndrom = AIDS) verwendetes Medikament ist das Indinavirsulfat. Es handelt sich dabei um den bei dieser Erkrankung am häufigsten angewandten Protease-Inhibitor. Unter der Indinavir-Medikation wurden bei etwa 10 % der Patienten Indinavirkristalle im Urin festgestellt [40, 66, 146].

Pathogenetisch ist festzuhalten, dass die Löslichkeit der Substanz pH-abhängig ist, und zwar im sauren Milieu löslicher als im alkalischen.

Symptomatisch für die Bildung von Indinavirkonkrementen sind Koliken. In der Sonografie bzw. im Spiral-CT sind die röntgennegativen Konkremente feststellbar.

Diagnostik

Wichtig ist die Erhebung einer eingehenden Anamnese mit Erfassung der Medikamente sowie der Steinanalyse (z.B. Röntgendiffraktometrie).

Therapie

Die Metaphylaxe bzw. Prophylaxe bei medikamentenbedingten Harnsteinen besteht in erster Linie in der Steigerung der Diurese und in der steinartgerechten Therapie. Bei indinavirbedingten Steinen ist erforderlich, bereits bei Einnahme des Medikaments bzw. Stunden danach reichlich Flüssigkeit aufzunehmen.

Im Einzelfall ist die pH-Abhängigkeit der Auskristallisation der Medikamente zu bedenken. Beispielsweise ist eine Ansäuerung des Urins bei Indinavir-Steinen sinnvoll, wird aber im Allgemeinen schlecht vertragen. Bei entsprechender Alkalisierung (z.B. durch Mineralwässer, Diät oder Na-K-Zitrat) bzw. Ansäuerung ist die Kontrolle des Urin-pH erforderlich. Letztendlich ist es aber am besten, falls die Möglichkeit besteht, das betreffende Medikament abzusetzen bzw. auszutauschen.

1. Medikamente, die die Ausscheidung von Harnsteinpromotoren bewirken und dadurch Konkremente bilden		
Medikament	Entstehung / Wirkung	Harnsteinart
Acetazolamide Carboanhydrasehemmer (z.B. Diamox)	Acidose Hyperkalziurie Hyperphosphaturie	CaOx, CaPhos
Kalzium-Antacida Vitamin D - Calciferol	Hyperkalziurie	CaOx
Glykokortikide Theophylline Schleifendiuretika (z.B. Phosphatbindende Antacida)	Hyperkalziurie	CaOx
Urikosurika	Erhöhte Kristallisationsneigung von Harnsäure	Harnsäuresteine
Chemotherapie	Hyperurikosurie	Harnsäuresteine
Allopurinol	Hypoxanthinurie	Xanthin
Vitamin C	Hyperoxalurie Hyperurikosurie	CaOx
Pyridoxilate	Glyoxalat -> Oxalat	CaOx
2. Harnsteinbildung durch Auskristallisieren von Medikamenten		
Medikament	Entstehung / Wirkung	Harnsteinart
Triamteren (Antihypertonikum)	Hydroxytriamteren	Mischsteine mit HS und CaOx
Antacida (Magnesium-trisilikat)	Silikat	Silikatkristalle
Sulfonamide (Sulfamethoxazol u. Sulfadiazin)	Die Chemotherapeutika Sulfamethoxazol und Sulfadiazin werden im Körper acetyliert, wobei schlecht lösliche Metabolite entstehen, die bei niedriger Urinproduktion und niedrigem Urin-pH Konkremente bilden können.	Sulfonamidkristalle
Aciclovir (Virustatikum)	Nukleosid zur Behandlung von Herpes simplex Ausscheidung unverändert im Urin. Bei Niereninsuffizienz oder rascher i.v. Applikation Kristallbildung in der Niere.	Aciclovirkristalle
Indinavir (Virustatikum)	Bei HIV-Patienten, die mit dem Protease-Inhibitor Indinavir behandelt werden, können Indinavirsulfat-haltige Harnsteine auftreten.	Indinavirsulfatkristalle
Methyldopa (Antihypertonikum, α_2 -Rezeptor Agonist)	70 % Ausscheidung über die Niere	Methyldopakristalle
Phenacetin		Phenacetinkristalle
Anthrancilsäure-Derivate (nichtsteroidales Antiphlogistikum)	Mefenaminsäure	Anthrancilsäure wurde in glukuronierter Form als Nebenbestandteil von Harnsteinen gefunden.

Tabelle 6-15: Harnsteinbildung durch Medikamente.

Restfragmente nach Stoßwellenanwendung, endoskopischer bzw. offener Harnsteinentfernung

Restfragmente nach ESWL bedürfen der besonderen Beachtung. Für alle Steinarten erhöhen sie das Rezidivrisiko beträchtlich [31]. Im Grunde handelt es sich nicht um ein Rezidiv, sondern um Steinwachstum, das von Restfragmenten ausgeht. Die Restkonkremente werden als clinical insignificant residual fragments (CIRF) bezeichnet, wenn sie aufgrund ihrer Größe als spontan abgangsfähig anzusehen sind. Im weiteren Verlauf der Harnsteinbehandlung können die CIRF klinische Relevanz dadurch erlangen, dass sie Ursache einer Harnwegsobstruktion sind.

Die Metaanalyse der Literatur zeigt, dass es nicht gerechtfertigt ist, die Klassifikation von Residualfragmenten als CIRF nur aufgrund ihrer Größe vorzunehmen [79]. Vielmehr muss auch die Morphologie des Harntrakts berücksichtigt werden. Harnsteinpatienten mit CIRF nach ESWL verlangen daher eine engmaschige Verlaufskontrolle und gegebenenfalls Therapie. Alle genannten Aspekte unterstreichen die klinische Bedeutung der Residualfragmente und legen nahe, den irreführenden Begriff CIRF in Frage zu stellen.

Bei Patienten mit Restfragmenten sollte eine spezielle Metaphylaxe in Abhängigkeit von der Steinart erfolgen, um durch die zu erwartende Verkleinerung der Restfragmente ihren Abgang zu erleichtern und ein erneutes Steinwachstum zu reduzieren [36]. Besonders hoch ist das Risiko bei den Infektsteinen [7]. Bei ihnen ist eine Langzeitantibiotikatherapie bzw. eine eventuelle Ansäuerung des Urins angezeigt (siehe Abschnitt „Infekt-induzierte Harnsteine“).

Bei Kalziumoxalat- bzw. Harnsäuresteinen ist die Applikation von Alkalizitrat sinnvoll [36].

Literatur

1. Allison MJ, Dawson KA, Mayberry MR, Foss JG: Oxalobacter formigenes gen. Nov., sp. Nov.: oxalate-degrading anaerobes that inhibit the gastrointestinal tract. Archives of Microbiology 141: 1-7, 1985.
2. Allison MJ, Cook HM, Milne DB, Gallagher NM, Clayman RV: Oxalate degradation by gastrointestinal bacteria from humans. Journal of Nutrition 116: 455-460, 1986.
3. Asper R: Harnsteinanalytik. Habilitationsschrift, Universität Zürich 1982.
4. Asper R, Schmucki O: Erfahrungen bei der Cystinurie-Vitamin C-Therapie. In: Vahlensieck W und Gasser G (Hrsg.): Pathogenese und Klinik der Harnsteine VIII. Steinkopff, Darmstadt, 1981, 412-427.
5. Asper R, Schmucki O: Diagnostik und Therapie der 2,8-Dihydroxyadenin-Lithiasis. In: Vahlensieck W und Gasser G (Hrsg.): Pathogenese und Klinik der Harnsteine IX. Steinkopff, Darmstadt 1982.

6. Baumann JM: Pathophysiologie und medikamentöse Therapie der Phosphatsteinerkrankung. In: Vahlensieck W: Das Harnsteinleiden. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 419-444, 1987.
7. Beck EM, Riehle RA Jr.: The fate of residual fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy of infection stones. *J. Urol.* 145: 6-10, 1991.
8. Bichler K-H: Behandlung des Harnstein, Eigenverlag 1993.
9. Bichler K-H: Das urologische Gutachten, 2. Auflage Springer Verlag, Berlin 2004.
10. Bichler K-H, Behrendt WA, Haussmann A, Schulze HS, Harzmann R: Nachweis harnstoffspaltender Keime im Urin bei Steinpatienten. *Urol Intern* 35: 421-426, 1980.
11. Bichler K-H, Dölle W und Bröring S: Oxalsäureausscheidung und rezidivierende Urolithiasis bei Patienten mit Dünndarmerkrankungen. In: Gasser G und Vahlensieck W (Hrsg.): Pathogenese und Klinik der Harnsteine VII. Steinkopff, Darmstadt 1979.
12. Bichler K-H, Eipper E, Götz T, Lahme S, Hohneder A: Behandlung des Harnsteinleidens. *Med. Monatschrift für Pharmazeuten* 26: 272-277, 2003.
13. Bichler K-H, Eipper E, Naber K: Infektinduzierte Harnsteine. *Urologe A* 42: 47-55, 2003.
14. Bichler K-H, Eipper E, Naber K, Braun V, Zimmermann R, Lahme S: Urinary infection stones. *Intern J Antimicrobial Agents* 19: 488-498, 2002.
15. Bichler K-H, Henzler B, Strohmaier WL, Stahl C, Korn S: Die Bedeutung von Zitrat, Uromucoid und GAG für die Diagnostik der renalen tubulären Azidose bei Harnsteinpatienten. *Urologe A* 34: 437-443, 1995.
16. Bichler K-H, Ideler V, Bröring S: Erfahrungen mit einer enzymatischen Methode der Oxalatbestimmung im Urin. In: Vahlensieck W und Gasser G (Hrsg.): Pathogenese und Klinik der Harnsteine VI. Steinkopff, Darmstadt 1978.
17. Bichler K-H, Korn S: Urin-Alkalisierung durch Fachinger Wasser bei Patienten mit harnsaurer Diathese. *Urologe B* 24: 20-22, 1984.
18. Bichler K-H, Lahme S, Mattauch W, Strohmaier WL: Metabolische Evaluation und Metaphylaxe von Harnsteinpatienten. *Aktuel. Urol.* 31: 283-293, 2000.
19. Bichler K-H, Naber K, Matouschek E, Korn S, Harzmann R: Untersuchungen zur Pathogenese der Urolithiasis im Kindesalter. Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Urologie, 33. Tagung. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 266-270, 1981.
20. Bichler K-H, Strohmaier WL, Mittermüller B: Kalziumstoffwechseluntersuchungen bei Patienten mit Hyperkalziurie. *Urologe A*, 35: 408-412, 1996.
21. Bichler K-H, Strohmaier WL, Nelde HJ, Korn S, Keil R: Glykosaminoglykane. Substanzen mit urothelprotectiver und litho-inhibitorischer Wirkung. *TW Urologie Nephrologie* 3(6): 350-362, 1991.
22. Bichler K-H, Strohmaier WL, Wilbert DM, Mittermüller B, Eipper E: Harnsteinmetaphylaxe – heute noch aktuell? *TW Urologie Nephrologie* 8: 44-52, 1996.

23. Blum HE: Purin- und Pyrimidinstoffwechsel. In: Siegenthaler W (Hrsg.): Klinische Pathophysiologie. Thieme, Stuttgart 2001.
24. Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A: Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: A 5-year randomized prospective study. *J. Urol.* 155: 839-843, 1996.
25. Borghi L, Meschi T, Guerra A, Novarini A: Randomized prospective study of a nonthiazide diuretic, indapamide, in preventing calcium stone recurrences. *J Cardiovascular Pharmacol.* 22 (suppl. 6): 78-86, 1993.
26. Bröring S, Bausch W, Bichler K-H: Wertigkeit quantitativer Harnsteinanalysen (Polarisationsmikroskopie und Röntgendiffraktion). *Fortschr Urol Nephrol* 14: 312-314, 1979.
27. Buddecke E: Pathobiochemie. 2., neubearb. Auflage, de Gruyter Berlin, New York 1983.
28. Butz M: Zur Bedeutung von Zitrat für die Entstehung und Prophylaxe von Kalzium-harnsteinen. *Extracta Urologic Suppl*: 61-73, 1985.
29. Butz M: Alkalzitrattherapie bei rezidivierender Kalzium-Urolithiasis. *Urologe B*, 27: 95-99, 1987.
30. Campieri C, Campieri M, Bertuzzi V: Reduction of oxaluria after an oral course of lactic acid bacteria at high concentration. *Kidney Int* 60: 1097-1105, 2001.
31. Carr LK, Honey RJD, Jewett MAS, Ibanez D, Ryan M, Bombardier C: New stone formation: A comparison of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy. *J. Urol.* 155: 1565-1567, 1996.
32. Cartier P, Hamet M: Une nouvelle maladie métabolique: le déficit complet en adénine phosphoribosyltransferase avec lithiase de 2.8-dehydroxyadenine. *Acad. Sci. Paris* 279: 883, 1974.
33. Caspary WF: Erworbene Hyperoxalurie und Nephrolithiasis bei gastroenterologischen Erkrankungen. *Dtsch. Med. Wschr.* 100: 1509-1513, 1975.
34. Caspary WF, Tönissen I: Intestinale Oxalsäureresorption bei gastroenterologischen Erkrankungen. *Klin. Wschr.* 56: 607-615, 1978.
35. Cattell WR: Medullary sponge kidney and renal tubular acidosis. In: Wickham JEA, Buck AC (eds): Renal tract stone. Metabolic basis and clinical practice. Churchill Livingstone, New York, 1990.
36. Cicerello E, Merlo F, Gambaro G, Maccatrazzo L, Fandella A, Baggio B, Anselmo G: Effect of alkaline citrate on clearance of residual stone fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy in sterile calcium and infection nephrolithiasis patients. *J. Urol.* 151: 5-9, 1994.
37. Coe FL: Nephrolithiasis. Year book medical publishers, Chicago 1978.
38. Coe FL, Lowton RL, Goldstein RB, Tembe V: Sodium urate accelerates precipitation of calcium oxalate in vitro. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 149: 926-29, 1975.
39. Curhan GC, Curhan SH: Diet and urinary stone disease, *Current Opinion in Urology* 7: 222-225, 1997.

40. Daudon M, Esteba L, Viard J-P, Jungers P: Indinavir crystalluria in HIV-positive patients treated with indinavir sulphate, In: Rodgers et al. (edit): Proceedings Urolithiasis 2000, University of Cape Town, Cape Town 2000.
41. Dent CE, Philpot GR: Xanthinuria: Inborn error (or deviation) of metabolism. Lancet 1: 182, 1954.
42. Drooff K, Kammerer S: Rat und Hilfe bei Gicht. 2. Auflage Südwest, München 1999.
- 42a. Eipper E: Quantitative röntgenographische Bestimmung von Harnsteinen. Diplomarbeit, Universität Tübingen, 1991.
43. Ettinger B: Does hyperuricosuria play a role in calcium oxalate lithiasis? J. Urol 141: 731-737, 1989.
44. Ettinger B, Tang A, Citron JT, Livermore B, Williams T: Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. N Engl J Med 315: 1386-9, 1986.
45. Fetner CD, Barilla DE, Townsend J. et al.: Effects of magnesium oxide on the crystallization of calcium salts in urine in patients with recurrent nephrolithiasis. J Urol 120: 399, 1978.
46. Finlayson B, Smith A: Stability of first dissociable proton of uric acid. J. Chem. Eng. Data 19: 94, 1974.
47. Fleisch. In: Vahlensieck W und Gasser G (Hrsg.): Pathogenese und Klinik der Harnsteine IV. Steinkopff, Darmstadt 1974.
48. Frayha RI, Salti IS, Arnaout A, Khatchadurian A and Uthman SW: Hereditary xanthinuria. Report on 3 patients and short review on the literature. Nephron 19: 328, 1977.
49. Gault MH, Simmonds HA, Snedden W, Dow D, Churchill DN, Penney H: Urolithiasis due to 2,8-dihydroxy adenine in an adult. New Engl. J. Med. 305: 1570-1572, 1981.
50. Greene ML, Fujimoto WY, Seegmiller JE: Urinary xanthine stones –A rare complication of allopurinol therapy. New England Journal of Medicine 280: 426-427, 1969.
51. Griffith DP, Osborne CA: Infection (urease) stones. Mineral Electrolyte Metabol 13: 278-285, 1987.
52. Gudzent F: Physikalisch-chemische Untersuchungen über das Verhalten harnsaurer Salze in Lösungen. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 60: 38, 1909.
53. Harrison AR und Rose GA: Reversal of chronic renal failure from primary hyperoxaluria on treatment with pyridoxine. In: Vahlensieck W und Gasser G (Hrsg.): Pathogenese und Klinik der Harnsteine VI. Steinkopff, Darmstadt 1978.
54. Häusinger D, Fromm M und Tauber R: Proteinstoffwechsel. In: Siegenthaler W: Klinische Pathophysiologie. Thieme, Stuttgart, 2001.
55. Haussmann A, Behrendt WA, Bichler K-H, Harzmann R: Nachweis harnstoffspaltender Keime im Urin bei Urolithiasis. Therapiewoche 31: 1285-1289, 1981.
56. Herring LC: Observations on the analysis of ten thousand urinary calculi. J Urol 88: 545, 1962.

57. Hess B, Casez JP, Takkinen R, Ackermann D, Jaeger P: Relative hyperparathyroidism and calcitriol upregulation in hypercalcuric calcium renal stone formers. Impact of nutrition. *Am.J.Nephrol.* 13: 18-26, 1993.
58. Hesse A, Bach D: Harnsteine – Pathobiochemie und klinisch-chemische Diagnostik. In: Breuer H, Büttner H, Stamm D (Hrsg.): *Klinische Chemie in Einzeldarstellungen*. Band 5. Thieme Stuttgart – New York 1982.
59. Hesse A, Brändle E, Wilbert D, Köhrmann KU, Alken P: Aktuelle Daten zu Prävalenz und Inzidenz des Harnsteinleidens in Deutschland. Poster auf DGU-Tagung 2002.
60. Hesse A, Jähnen A, Klocke K, Nolde A, Scharrel O: Nachsorge bei Harnsteinpatienten. Fischer Jena 1994.
61. Hesse A, Sanders G: *Infrarotspektrenatlas zur Harnsteinanalyse*. Thieme Stuttgart – New York 1988.
62. Hesse A, Siener R, Heynck H, Vahlensieck W: Diät und Diätberatung beim Harnsteinleiden. *Urologe B* 31: 135-139, 1991.
63. Hinman F: Directional growth of renal calculi. *J Urol* 121: 700-705, 1979.
64. Jaeger P: Calcium Metabolism and Urolithiasis. In: Bichler K-H, Mattauch W (eds.): *Urolithiasis. Attempto* Tübingen 1996.
65. Kaelin A, Nguyen QV, Casez JP, Jaeger P: Deficient vitamin B-6 metabolism and hypersensitivity to dietary protein in idiopathic calcium stone formers: Causal relationship? In: Rodgers A, Hibbert B, Hess B, Khan S, Preminger G (eds.): *Proceedings of the 9th International Symposium of Urolithiasis*. 2000: 458-460.
66. Kalaitzis C, Toulopidis S, Patris E, Lehrich K, Kuntz RM: Indinavir-Urolithiasis bei HIV-positiven Patienten. Behandlung und Prophylaxe. *Urologe A*, springerlink: <http://www.springerlink.com/media/7PEDYGTOML4W70LXGN>.
67. Kasidas GP, Rose GA: More on mild (but clinically significant) metabolic hyperoxaluria and its response to pyridoxine. In: Gasser G und Vahlensieck W (Hrsg.): *Pathogenese und Klinik der Harnsteine XIII*. Steinkopff, Darmstadt, 1987.
68. Knapworst A, Geist M und Duggen P: Zur Steigerung der Zitratausscheidung im Harn. In: Vahlensieck W und Gasser G (Hrsg.): *Pathogenese und Klinik der Harnsteine VIII*. Steinkopff, Darmstadt, 1981.
69. Kobashi K, Hase J, Uehara K: Specific inhibition of urease by hydroxamic acid. *Biochim Biophys Acta* 65: 380, 1962.
70. Kobashi K, Kumaki K, Hase J: Effect of acyl residues of hydroxamic acids on urease inhibition. *Biochim Biophys Acta* 227: 429, 1971.
71. Kobashi K, Takebe S, Numata A: Specific inhibition of urease of N-acylphosphoric triamides. *J Biochem* 98: 1681, 1985.
72. Korn S, Bausch W, Bichler K-H: Wertigkeit quantitativer Harnsteinanalysen. *Therapiewoche* 31: 1280-1283, 1981.
73. Korn S, Bichler K-H, Eipper E, Henzler B, Schreiber M: Methodischer Vergleich von Harnsteinanalysen. *Urologe A*, Springer Berlin, Heidelberg 32: 232-236, 1993.

74. Kuyper AC, Mattill HA: Some aspects of citric acid metabolism. *J. Biol. Chem.* 103: 51-60, 1933.
75. Laerum E, Larsen S: Thiazide prophylaxis of urolithiasis. A double-blind study in general practice. *Acta Med Scan*, 215: 383-389, 1984.
76. Lahme S: Ernährungsberatung für Harnsteinpatienten – Einfluss auf Steinpromotoren und -inhibitoren im Urin. *Urologische Nachrichten* 11, 2001.
77. Lahme S, Bichler K-H, Götz T, Krech EM, Völkerrath N, Feil G: Effect of dietary advice on urinary risk factors in stone forming patients. In: European Urolithiasis Meeting, Rotterdam October 2001.
78. Lahme S, Bichler K-H, Krech EM, Völkerrath N: Management of urinary risk factors by dietary advice of stone patients. In: Rodgers AL, Hibbert BE et al. (eds): *Urolithiasis 2000*, University of Cape Town, 2000.
79. Lahme S, Wilbert DM, Bichler K-H: Zur Bedeutung der “clinical insignificant residual fragments” nach ESWL. *Urologe A* 36: 226-230, 1997.
80. Laube N, Hergarten S, Hesse A: Comparison of Laser-probe and photometer-based determinations of the urinary crystallization risk of calcium oxalate. *Clin Chem Lab Med* 40: 595-599, 2002.
81. Laube N, Hergarten S, Hoppe B, Schmidt M, Hesse A: Determination of the Calcium Oxalate Crystallization Risk from the Urine Samples: the Bonn-Risk Index in Comparison to other Risk Formulas. *J. Urol.* 172: 355-359, 2004.
82. Laube N, Schmidt M, Hesse A: Überwachung des Behandlungserfolgs der Kalziumoxalatsteinmetaphylaxe mit dem Bonn-Risk-Index. *Urologe A* 42: 243-249, 2003.
83. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie (1999); *Urologe A*; AWMF-Leitlinien-Register, Nr. 043/026; Leitlinie zur Metaphylaxe des Harnsteinleidens.
84. Lingeman JE, Smith LH, Woods JR, Newman DM: Medical evaluation and treatment of the stone patient. In: Lingeman JE et al.: *Urinary Calculi*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1989.
85. Lingeman JE, Smith LH, Woods JR, Newman DM: Chemolysis of renal calculi. In: Lingeman JE et al.: *Urinary Calculi*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1989.
86. Löffler G, Petrides PE: Biochemie und Pathobiochemie. Springer, Berlin, 1998.
87. Löffler G: Stoffwechsel der Purine und Pyrimidine. In: Löffler G und Petrides PE: Biochemie und Pathobiochemie, Springer, Berlin 1998.
88. Madore F, Stampfer MJ, Rimm EB, Curhan GC: Nephrolithiasis and the risk of hypertension. *Am. J. Hypertens* 11: 46-53, 1998.
89. Marangella M, Bruno A, Vitalo C, Cosseddu D, Tricerri A, Linari F: The occurrence of chronic renal insufficiency in calcium nephrolithiasis. In: Vahlensieck W, Gasser G, Schöneich G: *Urolithiasis*, Excerpta Medica, Amsterdam, 15-18, 1990.
90. Marshall RW, Robertson WG: Nomogramms for the estimation of the saturation of urine with calcium oxalate, calcium phosphate, magnesium ammonium phosphate, uric acid, sodium acid urate, ammonium acid urate and cystine. *Clin chim. Acta* 72: 253, 1976.

91. Matouschek E, Huber RD: Urolithiasis – Pathogenese, Diagnostik, Therapie. Schattauer, Stuttgart – New York 1981.
92. Melnick I, Landes RR, Hoffman AA: Magnesium therapy for recurring calcium oxalate urinary calculi. *J Urol* 105: 119, 1971.
93. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M: Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2001.
94. Ng Ch.S, Streem St.B: Medical and surgical therapy of the cystine stone patient. *Curr Opin Urol* 11: 353-358, 2001.
95. Nolde A, Hesse A, Scharrel O, Vahlensieck W: Modellprogramm zur Nachsorge bei rezidivierenden Harnsteinpatienten. *Urologe B* 33: 148-154, 1993.
96. Pak CYC: Quantitative Assessment of various Forms of therapy for nephrolithiasis. In: Cifuentes DL: Urinary calculi. Int. Symp. Renal stone Res. Madrid 1972. Karger, Basel 1973.
97. Pak CYC: Calciumurolithiasis Plenum. Medical book, New York, 1978.
98. Pak CYC: Physicochemical basis for formation of renal stones of calcium phosphate origin: calculation of the degree of saturation of urine with respect to brushite. *J. clin. Invest.* 48: 1914-22, 1996.
99. Pak CYC: Alkaline Therapy of Nephrolithiasis: Current Status and Future Trends. In: Tiselius KG: Renal Stones. Proceeding of the sixth European Symposium on Urolithiasis. Akademityck AB, Edsbruk, 1996.
100. Pak CYC, Fuller C, Sakhaei K, Preminger GM, Britton F: Long-term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. *J Urol*, 134: 11, 1985.
101. Pak CYC, Kaplan R, Bone H, Townsend J, Waters D: A simple test for the diagnosis of absorptive and renal hypercalciurias. *New England Journal Med.* 292: 497-500, 1975.
102. Pak CYC, Tolentino R, Stewart A, Galosy RA: Enhancement of renal excretion of uric acid during long-term thiazide therapy. *Invest. Urol.* 16: 191, 1978.
103. Pearle MS, Roehrborn CG, Pak CYC: Meta-analysis of randomised trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. *J Endourol* 13: 69-85, 1999.
104. Pfleiderer W: Synthese, Struktur und Eigenschaften der Harnsäure sowie ihrer N-Methylderivate. *Liebigs Ann. Chem.* 2030, 1974.
105. Prien EL and Gershoff SF: Magnesiumoxid therapy for recurrent calcium oxalate calculi. *J Urol* 112: 509, 1974.
106. Raabflaub J: Komplexchemische Grundlagen der Harnsteingenese. *Helv Med Acta* 30: 724, 1963.
107. Robertson WG: Is it possible to motivate patients with recurrent stones to adhere to their treatment regimen? In: Rodgers AL, Hibbert BE, Hess B, Khan SR, Preminger GM (eds.): *Urolithiasis 2000*, Cape Town 624-627, 2000.

108. Robertson WG, Nordin BEC: Activity Products in Urine. In: Hodgkinson A, Nordin BEC: Renal Stone (Leeds). Churchill, London, 1969.
109. Robertson WG, Nordin BEC: Pysico-chemical factors governing stone formation. In: Williams D.I., Chisholm G.D. (Hrsg.): Scientific Foundation of Urology. Vol I., 1976.
110. Robertson WG, Peacock M et al.: Risk factors in calcium disease of the urinary tract. Br.J.Urol. 50: 449-454, 1978.
111. Rohde M, Zilliken F: Biochemische Aspekte der Succinimid Vitamin B₆-Oxalat-Steinprophylaxe. In: Vahlensieck W und Gasser G (Hrsg.): Pathogenese und Klinik der Harnsteine IV. Steinkopff, Darmstadt, 1975.
112. Rose GA: Urinary Stones: clinical and laboratory aspects. MTP Press, Lancaster England 1982.
113. Rose GA: The medical treatment of renal lithiasis. In: Wickham JEA: Urinary calculous disease. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1979.
114. Rümenapf G, Wölfel G, Schwille PO: The excretion of pyrophosphate in daily, fasting and postprandial urine of patients with recurrent urolithiasis and in healthy controls. In: Gasser G und Vahlensieck W (Hrsg.): Pathogenese und Klinik der Harnsteine XIII. Steinkopff, Darmstadt 1987.
115. Rutishauser G: Ursachen und Bedeutung der Phosphatsteinerkrankung. In: Vahlensieck W: Das Harnsteinleiden. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York; 416-419, 1987.
116. Schmidt K, Hagmaier V, Hornig D und Rutishauser G: Absorption und Metabolisierung als limitierende Faktoren bei der Oxalatbildung aus Ascorbinsäure. In: Vahlensieck W und Gasser G (Hrsg.): Pathogenese und Klinik der Harnsteine VIII. Steinkopff, Darmstadt, 1981.
117. Schwartz BF, Stoller ML: Nonsurgical management of infection-related renal calculi. Urol Clin North Am 26: 765-778, 1999.
118. Schwille PO, Fan J, Manoharan M: Overview on the clinical significance of a number of promoters and inhibitors of Stone. In: Bichler K-H, Strohmaier WL et al.: Urolithiasis. Attempto, Tübingen, 1996.
119. Schwille, In: Vahlensieck W und Gasser G (Hrsg.): Pathogenese und Klinik der Harnsteine XXVI. Steinkopff, Darmstadt, 1988.
120. Sidhu H, Allison MJ, Chow JM: Rapid reversal of hyperoxaluria in a rat model after probiotic administration of oxalobacter formigenes. J Urol 166: 1487-1491, 2001.
121. Simmonds HA, Van Acker KJ, Cameron JS and Snedden W: The identification of 2.8-dehydroxyadenine, a new component of urinary stones. Biochem. J., 157: 485, 1976.
122. Simmonds HA, Rose GA, Williams DI, Van Acker KJ, Potter CF, Cameron JD, Barratt TM, Arkell DG: Adenosine phosphoribosyltransferase deficiency presenting with suppose 'uric acid' stones: pitfalls of diagnosis. J. R. Soc. Med., 71: 791, 1978.

123. Smith LH: Basic considerations of urinary stone formation. In: Lingeman JE et al. (eds): Urinary calculi. Lea & Febiger, Philadelphia 1989.
124. Snapper I, Gechman E: Medical management of renal calculus disease due to abnormal calcium and phosphorus excretion. In: Butt AJ: Treatment of urinary lithiasis. Thomas, Springerfeld 1960.
125. Strohmaier WL: Harnsteingenese. Urologe B 33: 6-9, 1993.
126. Strohmaier WL: Hyperkalziurie bei Steinpatienten – Risikofaktor Kalzium. TW Urologie Nephrologie 6(5): 276-280, 1994.
127. Strohmaier WL: Volkswirtschaftliche Aspekte des Harnsteinleidens und der Harnsteinmetaphylaxe. Urologe A 39: 166-170, 2000.
128. Strohmaier WL: Course of calcium stone disease without treatment. What can we expect? Eur. Urol. 37: 339-344, 2000.
129. Strohmaier WL: Metaphylaxe beim Harnsteinleiden. Notfallmedizin 27, 2001.
130. Strohmaier WL, Bichler K-H, Kalchthaler M: Kalziumstoffwechseluntersuchung bei Normalpersonen und Hyperkalziurikern unter Therapie mit dem Ballaststoffpräparat Farnolith. Urologe A 28: 11-14, 1989.
131. Strohmaier WL, Bichler K-H, Kalchthaler M, Schreiber M: Harnalkalisierung mit Mineralwasser bei Kalziumoxalatsteinpatienten. In: Gasser G und Vahlensieck W (Hrsg.): Pathogenese und Klinik der Harnsteine XIII. Steinkopff, Darmstadt 243-246, 1987.
132. Strohmaier WL, Bichler K-H, Korn S: Wirkung von Fachinger Wasser bei Patienten mit harnsaurer Diathese und Harnsäuresteinen. Fortschr. Urol. Nephrol 23: 182-184, 1985.
133. Strohmaier WL, Schlee-Giehl K, Bichler K-H: Osteocalcin response to calcium restricted diet: A helpful tool for the Workup of hypercalciuria. European Urology 30: 103-107, 1996.
134. Strohmaier WL, Schmidt J, Lahme S, Bichler K-H: Arterial blood pressure following different types of urinary stone therapy. Eur. Urol. 38: 753-757, 2000.
135. Strohmaier WL, Schreiber M, Bichler K-H: Osteocalcin levels in calcium urolithiasis. In: Proc 1st European Symp Urolithiasis, Excerpta Medica, Amsterdam 1990.
136. Tiselius HG: Epidemiology and medical management of stone disease. BJU Int. 91: 758-767, 2003.
137. Tiselius HG: Rational Evaluation of the Stone Forming Patient. In: Bichler K-H, Strohmaier WL, Wilbert DM, Mattauch W (eds): Urolithiasis. Attempto, Tübingen, 1996.
138. Tiselius HG: Lithogenic Risk Factors and Usefulness of Risk Indices. In: Jungers P, Daudon M (eds): Proceedings of the 7th European Symposium on Urolithiasis. Elsevier, Gap, 1997.

139. Tiselius HG: Comprehensive metabolic evaluation of stone formers is cost effective. In: Rodgers AL, Hibbert BE, Hess B, Khan SR, Preminger GM (eds.): *Urolithiasis 2000*, Cape Town 349-355, 2000.
140. Urietzky M, Santa-Ana T, Smith AD: Plasma osteocalcin levels in stone disease. A potential aid in the differential diagnosis of calcium urolithiasis. *J Urol* 139: 12-14, 1988.
141. Vahlensieck W: Epidemiologie und Kausalfaktoren. In Vahlensieck W (Hrsg.): *Das Harnsteinleiden Ursachen-Diagnose-Therapie*. Springer Berlin 1987.
142. Watts RWE: Xanthinuria and xanthine stone formation. In: Williams DI and Chrisholm GT (eds): *Scientific Foundations of Urology*. Heinemann, London Ch. 44, 1976.
143. Werness PG, Brown CM, Smith LH, et al.: EQUIIL2: a basic computer program for the calculation of urinary saturation. *J Urol* 134: 1242, 1985.
144. Wong HY, Riedl CR, Griffith DP: Medical management and prevention of struvite stones. In: Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM (eds): *Kidney stones: Medical and surgical management*. Raven Press, New York; 941-950, 1996.
145. Wrong O, Davis HEF: The excretion of acid in renal disease. *Quarterly J Med*; 28: 259-313, 1959.
146. Wu DS-H, Stoller ML: Indinavir Urolithiasis. *Curr Opin Urol* 10: 557-561, 2000.
147. Ziegler R: Kalzium- und Knochenstoffwechsel. In: Siegenthaler (Hrsg.): *Klinische Pathophysiologie*. 8. Auflage; Thieme Stuttgart 2001.

E. Behandlung der Harnwegsinfektionen

Harnwegsinfektionen spielen für die Pathogenese der Harnsteinbildung eine wichtige Rolle. Deshalb darf ihre direkte bzw. indirekte Beteiligung an der Harnsteinbildung nicht übersehen werden. Sie sind eine wesentliche Voraussetzung für die Bildung der „Infektsteine“ (siehe Kapitel 4, Pathogenese der Harnsteine, und 6 D, Metaphylaxe). Darüber hinaus ist an die unterschiedlichen Schädigungen des Nierentubulus durch pyelonephritische Prozesse (interstitielle Nephritis) mit ihren Auswirkungen auf die Urinzusammensetzung zu erinnern. Vor allem die schwerwiegenden Komplikationen in Form der renalen tubulären Azidose (RTA) sind für die Steinpathogenese wichtig (siehe auch dort). Es ist deshalb notwendig, das Krankheitsbild „Harnwegsinfektion – Pyelonephritis“ in seiner Bedeutung für das Harnsteinleiden und insbesondere seine Behandlung zu berücksichtigen. Andererseits ist die Harnwegsobstruktion durch Konkremente ein ernster pathogenetischer Faktor für die Entstehung von Harnwegsinfektionen, die manchmal in kurzer Zeit eine lebensbedrohliche Urosepsis auslösen können [5]. Bakterielle Harnwegsinfektionen (HWI) kommen sowohl bei ambulanten als auch bei stationären Patienten häufig vor.

Einteilung der Harnwegsinfektionen

Zur Behandlung ist eine genaue Diagnose und Einteilung der Harnwegsinfektionen (HWI) und der sonstigen urologischen Infektionen erforderlich. Aus klinischer Sicht hat sich folgende Einteilung bewährt:

1. unkomplizierter unterer HWI (unkomplizierte Zystitis)
2. akute unkomplizierte Pyelonephritis
3. komplizierter HWI
4. asymptomatische Bakteriurie
5. rezidivierender HWI
6. sonstige urologische Infektionen: Urethritis, Balanitis, Prostatitis, Vesiculitis, Epididymitis, Orchitis

Unkomplizierter Harnwegsinfekt

Man spricht von unkompliziertem HWI immer dann, wenn keine anatomischen oder funktionellen Veränderungen im Harntrakt vorliegen, die die urodynamischen Abläufe wesentlich beeinträchtigen, keine Nierenfunktionsstörungen vorhanden sind und/oder keine sonstigen Erkrankungen vorliegen, die zum HWI disponieren, z.B. schwer einstellbarer Diabetes mellitus etc.

Die unkomplizierten unteren HWI treten meist bei Frauen in der Form der akuten Zystitis auf. Die Patientinnen klagen über Dysurie, Pollakisurie und imperativen Harndrang, wobei eine Leukozyturie und Bakteriurie festgestellt werden kann. Als häufigster **Erreger** findet sich *Escherichia coli*, im größeren Abstand gefolgt von *Proteus mirabilis* und Staphylokokken, meist *Staphylococcus saprophyticus*. Andere Erreger, wie Klebsiellen, sind selten.

Epidemiologie

In einer Studie wurde die Inzidenz der Zystitis bei jungen, sexuell aktiven Studentinnen einer Universität in Seattle und bei altersentsprechenden sonstigen weiblichen Personen mit 0,5 bzw. 0,7 pro Person und Jahr berechnet [12].

Pathogenese

Bei rezidivierenden HWI spielen sowohl extrinsische als auch intrinsische Faktoren eine Rolle. Hierbei werden drei Gruppen von Frauen unterschieden: Frauen in der Prämenopause, gesunde Frauen in der Postmenopause und ältere Frauen in Pflegeheimen. Extrinsische Faktoren für HWI bei prämenopausalen Frauen sind der Gebrauch von Diaphragma oder Spermiziden, mehr als viermal Geschlechtsverkehr pro Monat und ein neuer Sexualpartner während des letzten Jahres. Intrinsische Risikofaktoren sind rezidivierende HWI der Mutter und die Erstmanifestation einer HWI vor dem Alter von 15 Jahren. Bei gesunden Frauen in der Postmenopause sind auch anatomische Faktoren, wie Inkontinenz, das Vorliegen einer Zystozele, eine erhöhte Restharnbildung und die Erstmanifestation einer HWI in der Prämenopause, für die Entwicklung rezidivierender HWI von Bedeutung [21, 28]. Frauen mit Diabetes mellitus zeigen im Vergleich zu gesunden Frauen eine signifikant erhöhte Rate an asymptomatischen HWI (26 % vs. 6 %). Die Risikofaktoren unterscheiden sich abhängig vom Diabetes-Typ. Bei Frauen mit Typ I Diabetes sind die Dauer des Diabetes mellitus, das Vorliegen einer peripheren Neuropathie oder Zystopathie und eine Makroalbuminurie von Bedeutung. Bei Frauen mit Typ II Diabetes mellitus sind Alter, Makroalbuminurie, Übergewicht und eine HWI im vergangenen Jahr Risikofaktoren [11].

Therapie

Bei der akuten Zystitis hat sich die Kurzzeittherapie (bis zu drei Tagen) bewährt. An oralen Antibiotika kommen für die Kurzzeittherapie Trimethoprim, Cotrimoxazol, Fluorochinolone und für die Einzeith therapie Fosfomycin-Trometamol in Frage. Die *Escherichia coli*-Empfindlichkeit gegenüber Cotrimoxazol kann in verschiedenen Gegen- den unterschiedlich sein. Deshalb sind epidemiologische Studien wichtig. Betalaktam- Antibiotika, wie z.B. Amoxicillin und klassische orale Cephalosporine, sind für die Kurz- zeittherapie nicht so gut geeignet. Für neuere orale Cephalosporine liegen jedoch zum Teil günstigere Studienergebnisse vor.

Prophylaxe

Bei rezidivierender Zystitis, d.h. bei mehr als zwei Episoden pro Halbjahr bzw. mehr als drei Episoden pro Jahr, sollte eine Prophylaxe erfolgen. Die in Tabelle 6-16 aufgeführten Antibiotika können zur Langzeitprophylaxe eingesetzt werden. Es wird eine niedrige Dosierung (Tabelle 6-16) einmal pro Tag (abends) empfohlen. Alternativ ist bei Assoziation zum Geschlechtsverkehr eine einmalige Antibiotika-Gabe nach dem Geschlechtsverkehr gleichfalls effektiv [20].

Patienten wollen oft Antibiotika vermeiden, sodass alternative Therapien berücksichtigt werden müssen. Studien mit Preiselbeersaft zur Senkung der Rate von rezidivierenden HWI ergaben unterschiedliche Ergebnisse [1, 14, 15]. In den letzten Jahren wurden auch verschiedene Impfungen untersucht, jedoch war die klinische Effizienz niedriger als bei der Antibiotikadauerprophylaxe [3, 4, 13, 30]. Direkte Vergleichsuntersuchungen fehlen aber. Probiotika können erfolgreich eine Candida Vaginitis verhindern. Die Rolle in der Prävention von HWI ist jedoch noch nicht geklärt [29]. Sind exogene Faktoren, wie z.B. der Gebrauch von Spermiziden, für die rezidivierenden HWI verantwortlich, so sollte in diesen Fällen auf eine alternative Kontrazeption umgestellt werden. In der Postmenopause kann allein durch die lokale intravaginale Anwendung von Estriol (z.B. Estriol 0,5-1 mg supp. 2 x Woche) die Rezidivhäufigkeit signifikant gesenkt werden [27].

Diagnose	Häufigste Erreger	Kalkulierte Initialtherapie	Therapiedauer
Zystitis unkompliziert	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Escherichia coli</i> • <i>Klebsiellen</i> • <i>Proteus spp.</i> • Staphylokokken 	<ul style="list-style-type: none"> • Trimethoprim ± Sulfonamid (3 d) • Fluorchinolon*(3 d) • Fosfomycintrometamol (1 d) • Pivmecillinam (7 d) • Nitrofurantoin (5-7 d) 	1-3-7 Tage
Pyelonephritis akut, unkompliziert	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Escherichia coli</i> • <i>Proteus spp.</i> • <i>Klebsiella spp.</i> • andere Enterobakterien • Staphylokokken 	<ul style="list-style-type: none"> • Fluorchinolon* • Cephalosporin Gr.2/3° <p><u>alternativ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aminopenicillin/BLI • Aminoglykosid (max. 3 d, dann Alternativen) 	7-10-14 Tage
HWI mit Komplikationen nosokomiale HWI	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Escherichia coli</i> • Enterokokken • <i>Pseudomonas spp.</i> • Staphylokokken • <i>Klebsiella spp.</i> • <i>Proteus spp.</i> • <i>Enterobacter spp.</i> • andere Enterobakterien • (<i>Candida spp.</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fluorchinolon* • Aminopenicillin/BLI • Cephalosporin Gr.3° • Carbapenem Gr.2 <p><u>bei Versagen der Initialtherapie innerhalb von 1-2 Tagen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pseudomonaswirksames Acylaminopenicillin/BLI • Cephalosporin Gr.3b/4 • Carbapenem Gr.1 <p><u>bei Candida:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluconazol • Amphotericin B 	3-5 Tage nach Entfieberung bzw Beseitigung des komplizierenden Faktors
Pyelonephritis akut, kompliziert			2-3 Tage nach Entfieberung bei Patienten mit Blasendauerkathetern
Reinfektionsprophylaxe bei rezidivierenden unkomplizierten HWI bei Frauen	Prophylaxe wird nach erfolgreicher Therapie einer akuten HWI-Episode begonnen, d.h. der Urin ist zu Beginn der Prophylaxe keimfrei	<ul style="list-style-type: none"> • Trimethoprim: 50-100 mg/d • Cotrimoxazol: 40/200 mg/d • Nitrofurantoin: 50-100 mg/d <p><u>bei Durchbruchinfektionen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Norfloxacin: 200 mg/d • Ciprofloxacin: 125 mg/d <p><u>in der Schwangerschaft:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cephalexin: 125-500 mg/d 	3-6 Monate, ggf. auch länger

* = Fluorchinolon (siehe Tabelle 6-17); BLI = Betalaktamaseinhibitor; Cephalosporin- und Carbapenem-Gruppeneinteilung siehe Tabelle 6-18

Tabelle 6-16: Übersicht der Empfehlungen zur empirischen Antibiotikatherapie von Harnwegsinfektionen (modifiziert nach Naber KG et al. 2000 [24] und Naber KG et al. 2004 [25]).

Akute unkomplizierte Pyelonephritis

Die akute unkomplizierte Pyelonephritis tritt ebenfalls am häufigsten bei Frauen, insbesondere in der Schwangerschaft und im Wochenbett, auf.

Symptomatik und Diagnostik

Die Patientinnen klagen über Flankenschmerzen und Fieber, wobei dysurische Beschwerden wie bei der Zystitis gleichzeitig vorhanden sein können. Bei der Untersuchung fällt die Klopftypfindlichkeit des Nierenlagers, eine Leukozytose, eine Leukozyturie und Bakteriurie auf. Für das therapeutische Vorgehen und die Prognose ist es wichtig zu unterscheiden, ob eine unkomplizierte oder komplizierte Pyelonephritis vorliegt. Ein unauffälliger Nierenbefund in der Sonographie und eine restharnfreie Blasenentleerung sprechen für eine unkomplizierte akute Pyelonephritis. Als **häufigste Erreger** findet man *Escherichia coli*, gefolgt von *Proteus mirabilis*; andere Erreger sind selten (siehe Tabelle 6-16).

Pathologisch gesehen handelt es sich bei der Pyelonephritis um eine tubulointerstitielle Nephritis. Die verschiedenen Formen und ihre Komplikationen bzw. prädisponierenden Faktoren sind in Abbildung 6-85 und in Tabelle 6-17 dargestellt [5, 6].

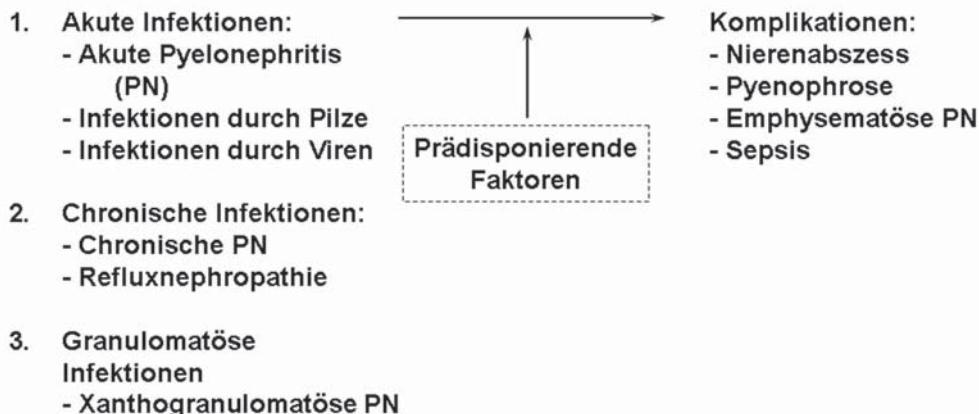


Abbildung 6-85: Einteilung der tubulointerstitiellen Nephritis.

- Obstruktionen der Harnwege (Stenosen, Harnsteine, Anomalien)
- Vesikoureteraler Reflux
- Blasenfunktions-/Blasenentleerungsstörungen
- Abgeschwächtes Immunsystem durch <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabetes mellitus (Störung der Phagozytose, Agranulozytose) ▪ Hohes Lebensalter (Atrophie der lymphoretikulären Organe, reduzierte Immunantwort) ▪ Niereninsuffizienz/Urämie (Proteinurie, Granulozyten-/Lymphozytenfunktion vermindert) ▪ Konsumierende Erkrankungen (Proteinverlust, Antikörpermangel) ▪ Immunsuppression/Chemotherapie (Elimination lymphoider Zellen, reduzierte Immunantwort)

Tabelle 6-17: Prädisponierende Faktoren.

Therapie

Die Erregeridentifikation und -empfindlichkeitstestung kann in der Regel, für den Beginn der Therapie, nicht abgewartet werden, da der frühe Einsatz einer **effektiven Antibiotikatherapie** nicht nur für den klinischen Verlauf, sondern auch für eine eventuelle Beeinträchtigung der Nierenfunktion bzw. für die Narbenbildung der Nieren eine Rolle spielt. Der klinische Zustand der Patientin (Übelkeit, Erbrechen, hohes Fieber) erzwingt zu Beginn oft eine parenterale Therapieform. Dazu eignen sich Fluorochinolone, Cephalosporine der Gruppe 3, Aminopenicilline in Kombination mit einem Betalactamase-Inhibitor und Aminoglykoside (siehe Tabellen 6-16, 6-18, 6-19). Nach wenigen Tagen kann die Therapie oral fortgesetzt werden, wenn sich der klinische Zustand der Patientin gebessert hat. Eine Änderung der antibiotischen Therapie kann auch nach Vorliegen der Erregeridentifikation und Empfindlichkeitstestung angezeigt sein.

In der **Schwangerschaft** sind nach der 14. Schwangerschaftswoche folgende Antibiotika erlaubt, die auch für die Therapie von HWI in Frage kommen: Ampicillin und Amoxicillin (auch im ersten Trimenon unbedenklich), Cephalosporine der Gruppen 2, 3a/b. Keine ausreichende Erfahrung besteht bei neueren (oralen) Cephalosporinen und Kombinationen mit Betalactamase-Inhibitoren. Kontraindiziert sind Fluorochinolone, Tetrazykline, Doxycyclin, Trimethoprim im ersten Trimenon und Sulfonamide im letzten Trimenon [24] sowie Gentamicin [32].

Komplizierte und im Krankenhaus erworbene Harnwegsinfekte (nosokomiale)

Komplizierte HWI liegen also immer dann vor, wenn sich anatomische oder funktionelle Veränderungen finden, die die urodynamischen Abläufe wesentlich beeinträchtigen. Ebenso gehören HWI bei Markschwammnieren, beim Vorliegen einer distalen renalen tubuläre Azidose (dRTA) oder bei anderen Nierenfunktionsstörungen zu den komplizierten HWI. Viele Infektsteinpatienten fallen in diese Gruppe.

Bakterielle Virulenzfaktoren auf der einen Seite und die Integrität der körpereigenen Abwehrmechanismen auf der anderen Seite bestimmen den Verlauf der Infektion. Wenn die Abwehrmechanismen infolge genetischer oder erworbener Faktoren gestört sind, können Spätkomplikationen oder Folgeschäden auftreten.

Bei den komplizierten HWI ist das Erregerspektrum deutlich breiter als bei den unkomplizierten. Es umfasst sowohl Gram-negative als auch Gram-positive Erreger, die zudem häufig multiresistent sind (siehe Tabelle 6-16).

Bei komplizierten und im Krankenhaus erworbenen (nosokomialen) HWI muss man je nach klinischer Situation und umgebendem Keimreservoir mit einer noch größeren Bandbreite möglicher Erreger rechnen, die häufig auch multiresistent sein können (siehe Tabelle 6-16). Zusätzlich müssen klinische Aspekte und die Art der komplizierenden Faktoren im Harntrakt mitberücksichtigt werden, wie z.B. Abflusshinderisse verschiedener Art, **Urolithiasis**, entzündliche und tumoröse Stenosen, Katheter, Schienen. Eine entsprechende weiterführende Diagnostik ist deshalb bei diesen Patienten meistens erforderlich. Daneben spielt die antibiotische Vorbehandlung und bei stationären Patienten das Keimreservoir der Abteilung eine Rolle, vor allem dann, wenn Kreuzinfektionen nicht sicher ausgeschlossen werden können. Die ideale Situation liegt dann vor, wenn der Erreger und seine Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika bekannt sind. Häufig muss aber eine kalkulierte antibiotische Therapie eingeleitet werden, z.B. bei fieberhaften HWI, drohender Urosepsis oder vor interventionellen Eingriffen in den Harnwegen [5].

Während bei der Therapie der unkomplizierten HWI im Wesentlichen eine empirische antimikrobielle Therapie zum Einsatz kommt (siehe Tabelle 6-16), müssen bei den komplizierten HWI die beeinflussenden Faktoren (z.B. obstruierender Harnstein) mitbehandelt werden. Die individualisierte antibiotische Therapie, d.h. auf den einzelnen Patienten bezogen, muss insbesondere bei nosokomialen, d.h. im Krankenhaus oder in sonstigen Behandlungseinrichtungen erworbenen HWI, die in der Regel kompliziert sind, durchgeführt werden. Da nosokomiale HWI meistens bei Patienten mit Harndauerkatheterableitungen oder nach urologischen Interventionen auftreten, ist der sorgfältige Umgang mit Dauerkathetern und die perioperative Antibiotikaprophylaxe zu beachten.

Durch den Umstand, dass komplizierte HWI eine sehr heterogene Patientengruppe betreffen, was die Beschaffenheit des Harntraktes und das Erregerspektrum anbelangt, sind allgemeine Therapieempfehlungen problematisch. Hierzu gehören auch Patienten mit Infektsteinen, die durch Infektionen mit Urease bildenden Erregern hervorgerufen werden. Man unterscheidet solche uropathogenen Erreger, die praktisch immer (> 98 %) Urease bilden (obligate Ureasebildner), von solchen, bei denen nur ein Teil der Stämme Urease bildet (fakultative Ureasebildner), und solche, die praktisch nie (< 5 %) Urease bilden:

Obligate Ureasebildner (> 98 %):

- *Proteus spp.*
- *Providencia rettgeri*
- *Morganella morganii*
- *Corynebacterium urealyticum*
- *Ureaplasma urealyticum*

Fakultative Ureasebildner:

- *Klebsiella spp.*
- *Enterobacter gergoviae*
- *Staphylokokken*

Keine Ureasebildner (0-5 %):

- *Escherichia coli*
- *Enterokokken*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Providencia alcalifaciens*

Bei HWI mit Biofilm³⁹ kann nur von Fluorchinolonen und dazu noch in sehr hoher Dosierung ein klinischer Effekt, wenn überhaupt, erwartet werden (siehe Tabelle 6-18). Werden Fluorchinolone miteinander verglichen, so unterscheiden sie sich in der Pharmakokinetik und oft auch in der antibakteriellen Aktivität. Die Angaben äquivalenter Dosierungen sind deshalb schwierig. Klinische Studien, die verschiedene Fluorchinolone direkt miteinander vergleichen, enthalten oft (bewusst) eine hohe Dosierung der Standardsubstanz und vergleichen diese mit einer niedrigen Dosierung der neuen Substanz. Die so erhaltenen Ergebnisse sagen wenig über die Dosisäquivalenz aus.

39 Biofilm: von Bakterien abgesonderte schleimige Substanzen (Schleimschicht), die ihre Haftung an Grenzflächen ermöglichen.

Niedrige Dosierung	Norfloxacin Enoxacin Ofloxacin Ciprofloxacin	2 x täglich 400 mg 2 x täglich 200 mg 2 x täglich 100 mg 2 x täglich 100 mg
Standarddosierung	Enoxacin Ofloxacin Ciprofloxacin Levofloxacin	2 x täglich 400 mg 2 x täglich 200 mg 2 x täglich 250 mg 1 x täglich 250 mg
Hohe Dosierung	Ciprofloxacin* Levofloxacin*	2 x täglich 500 mg 1 x täglich 500 mg

* Dosierung kann bei Bedarf noch erhöht werden

Tabelle 6-18: Äquivalente Tagesdosierungen oraler Fluorchinolone, die bei der Therapie von Harnwegsinfektionen empfohlen werden [23].

Antibiotikumgruppe	Substanz	Dosierung	
		oral	i.v./i.m.
Aminopenicillin + BLI	Ampicillin/Sulbactam	2 x 750 mg	3 x 0,75-3 g
	Amoxicillin/Clavulansäure	3 x 500/125 mg 2 x 875/125 mg	3 x 1,2-2,2 g
Acylureidopenicillin + BLI	Piperacillin/Tazobactam	-	3 x 2,5-4,5 g
	Piperacillin/Combactam	-	3 x 5 g
Cephalosporin Gr. 1	Cephalexin	nur Prophylaxe	-
Cephalosporin Gr. 2	Cefuroximaxetil	2 x 250-500 mg	-
	Cefuroxim	-	3 x 0,75-1,5 g
Cephalosporin Gr. 3	Cefotiam	-	2-3 x 1-2 g
	Cefpodoximproxetil	2 x 200 mg	-
Cephalosporin Gr. 3a	Ceftibuten	1 x 200-400 mg	-
	Cefotaxim	-	2-3 x 1-2 g
Cephalosporin Gr. 3b	Cetriaxon	-	1 x 1-2 g
	Ceftazidim	-	2-3 x 1-2 g
Cephalosporin Gr. 4	Cefepim	-	2 x 2 g
Carbapenem Gr. 1	Imipenem	-	3 x 500 mg
	Meropenem	-	3 x 500 mg
Carbapenem Gr. 2	Ertapenem	-	1 x 400 mg

Tabelle 6-19: Einteilung und Dosierung ausgewählter Betalactamantibiotika, die für die Therapie von Harnwegsinfektionen empfohlen werden.

Die Bestimmung der urinbakteriziden Titer (UBT) kann man hier als Vergleichsparameter heranziehen, wenn man davon ausgeht, dass die Wirksamkeit von Fluorchinolonen mit der maximalen Konzentration (Cmax) über der minimalen Hemmkonzentration (MHK) (Cmax/MHK) und der Zeit-Konzentrationsfläche über der MHK (AUC/MHK) korreliert. Die direkte Übertragung der absoluten Plasmawerte, die bei systemischen Infektionen mit dem Therapieerfolg korrelieren, kann auf Infektionen im Harntrakt nicht ohne Weiteres übertragen werden, da die antibakterielle Aktivität der meisten Fluorchinolone im Urin abgeschwächt ist und bei komplizierten HWI Biofilm-infektionen eine große Rolle spielen können. Die UBTs, die mit der Urinkonzentration über der minimalen bakteriziden Urinkonzentration korrelieren und damit etwa der Cmax/MHK „vor Ort“ entsprechen, dürften wahrscheinlich der bessere pharmakokinetisch-pharmakodynamische (PK/PD) Parameter für den Therapieerfolg sein. Vergleicht man die UBTs von Ciprofloxacin und Levofloxacin, so werden insgesamt nach gleichen Einzeldosen vergleichbare maximale UBTs erzielt. Wegen der unterschiedlichen Pharmakokinetik halten jedoch die UBTs nach Gabe von Levofloxacin länger an, was im Regelfall die zweimalige Gabe für Ciprofloxacin und die Einmalgabe pro Tag für Levofloxacin gerechtfertigt erscheinen lässt. In der Zwischenzeit wurde auch für Ciprofloxacin eine „slow release“-Form (Ciprofloxacin XR) entwickelt, die die Einmalgabe pro Tag möglich macht (siehe Tabelle 6-18).

Katheter-assozierter HWI

Die Vermeidung Harnwegskatheter-assozierter HWI umfasst folgende Punkte [19]:

- unnötige Katheterisierungen vermeiden
- Alternativen zum transurethralen Katheter
- aseptische Anlagetechnik
- geschlossene, adäquate Drainagesysteme
- sicherer Urinabfluss
- hygienischer Umgang mit Kathetersystemen
- neue Kathetermaterialien und Technologien.

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass schon beginnend in der Notaufnahme bis zu 50 % der Harnwegskatheterisierungen unnötig erfolgen bzw. im weiteren Verlauf die Katheter unnötig lange verbleiben. Wenn dies kontrolliert reduziert wird, könnte die Zahl der Harnwegskatheter-assoziierten HWI gesenkt werden. Die Inzidenz Katheter-assozierter HWI konnte in drei Notaufnahmen in einer Größenordnung von 17-45 %, je nach Fachrichtung, gesenkt werden [9].

Alternativen zum transurethralen Katheter sind z.B. suprapubische Katheter, oder, falls keine subvesikale Obstruktion besteht, ein Kondomurinal. Verschiedene Studien, v.a. aus dem Bereich der Allgemeinchirurgie, haben eine Reduktion der HWI-Rate durch die Verwendung von suprapubischen Kathetern im Vergleich mit transurethralen Kathetern gezeigt [7, 31], was aber in einer neueren Arbeit nicht bestätigt werden konnte [2].

Die Versorgung mit einem Kondomurinal, falls keine subvesikale Obstruktion besteht, scheint ebenfalls mit einem niedrigeren HWI-Risiko behaftet zu sein [33].

Katheterisierungen sollten nur von Personen durchgeführt werden, die mit der korrekten Indikationsstellung, Technik und den Erfordernissen der Aseptik und Antiseptik sowie der Katheterhygiene vertraut sind [10]. Es sollten nur geschlossene Kathetersysteme verwendet werden, die die hygienischen Anforderungen an die Probenentnahmestellen für bakteriologische Harnuntersuchungen, an die Rückflusssperre, das Luftausgleichventil, den Ablassstutzen sowie an das Ablassventil erfüllen [10]. Wenn darauf geachtet wird, dass nach Katheteranlage das System in jedem Falle geschlossen bleibt, so kann für einen Zeitraum von bis zu zwei Wochen das Risiko für eine HWI unter 25 % bleiben [19]. Ein ungehinderter Urinabfluss muss gewährleistet sein, d.h. der Katheterschlauch sollte zwischen der Harnblasenoberfläche und der Ebene des Auffangbeutels liegen und der Auffangbeutel sollte sich immer unterhalb der Blasenoberfläche befinden. Wird dies nicht berücksichtigt, so steigt das Risiko für eine HWI signifikant an [18].

Asymptomatische Bakteriurie

Darunter versteht man eine Bakteriurie, die bei einem subjektiv beschwerdefreien Patienten gefunden wird. Sowohl die klinische Untersuchung als auch entsprechende Laborparameter wie C-reaktives Protein (CRP), Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und Blutbild (Leukozyten) sind dabei unauffällig. Bei einem Urinbefund von 10^5 Bakterien/ml Urin und der oben beschriebenen Symptomlosigkeit spricht man von einer asymptomatischen Bakteriurie.

Von Bedeutung bei der Diagnostik ist die sachgerechte Uringewinnung, insbesondere bei Frauen [26]. Mittelstrahlurin ist hierbei aussagekräftiger als durch Katheter gewonnener. Durch den Katheter können sowohl Keime aus der Urethra in die Harnblase gelangen als auch Keime durch das Desinfektionsmittel abgetötet werden. Problematisch ist die Uringewinnung bei Kindern, aber auch hier ist der Versuch, die Bestimmung aus dem Mittelstrahl durchzuführen, angezeigt. Zweifelhafte Befunde sollten kontrolliert werden. Die asymptomatische Bakteriurie findet sich bei Frauen in 3-7 %, bei Schwangeren in 6 % [26]. Von Kass wird angenommen, dass die asymptomatische Bakteriurie eine Frühform des Harnwegsinfekts dargestellt [16, 17, 26].

Eine antibiotische Behandlung der isolierten asymptomatischen Bakteriurie ist unter Kontrollbedingungen (wiederholte Urinuntersuchungen) nicht erforderlich [8, 32].

Rezidivierende Harnwegsinfekte

Bei Harnwegsinfekten, insbesondere den komplizierten, muss in hohem Maße mit Rezidiven gerechnet werden. Rezidive können bereits wenige Wochen nach der Therapie auftreten. Die Beseitigung der Erreger hängt im Wesentlichen davon ab, ob die kompli-

zierenden Faktoren (z.B. Harnsteine) behandelt sind und ein unbehinderter Urinabfluss besteht. Allerdings kann auch nach gutem Operationserfolg (z.B. Steinentfernung) eine Bakteriurie fortbestehen.

Frührezidive treten häufig dann auf, wenn der ursprüngliche Erreger nicht vollständig beseitigt wurde. Hier sind eine weitergehende Abklärung und entsprechende Therapie notwendig. Bei Spätrezidiven handelt sich in 80 % der Fälle um Reinfektionen [25a]. Die Therapie richtet sich nach der Häufigkeit und dem zeitlichen Abstand der Rezidive. Falls die Rezidive nur 3- bis 4-mal pro Jahr auftreten und die Einmaltherapie erfolgreich war, können damit auch die Rezidive behandelt werden. Treten die Rezidive in kurzen Abständen auf, ist eine Reinfektionsprophylaxe über Monate erforderlich (siehe Tabelle 6-16). In jedem Fall sind dabei regelmäßige Kontrolluntersuchungen (alle 4 bis 6 Wochen) angezeigt. Die Chemotherapie wird vor der Kontrolle nicht abgesetzt, da die Medikation beendet bzw. gewechselt werden sollte, wenn trotz Prophylaxe eine Bakteriurie mit sensiblem oder resistentem Erreger nachweisbar ist.

Sonstige urologische Infektionen

Dazu gehören die Infektionen des männlichen Genitaltraktes, d.h. des Penis inklusive der Harnröhre, der Prostata, der Samenbläschen und der Hoden- und Nebenhoden.

Perioperative Antibiotikaprophylaxe

Die perioperative Antibiotikaprophylaxe spielt bei Eingriffen im Harntrakt zur Steinentfernung bzw. Korrektur von Abflussbehinderungen eine Rolle. Sie ist am besten durch Studien bei der transurethralen Resektion der Prostata belegt. Dabei hat sich gezeigt, dass Fluorochinolone (sogar in oraler Form), Cephalosporine der Gruppen 2 und 3 sowie Breitspektrum-Penicilline grundsätzlich dazu geeignet sind.

Die Prophylaxe sollte heute mit einer einzigen Dosis unmittelbar vor OP-Beginn durchgeführt werden, da das Hauptziel der Prophylaxe die Vermeidung einer systemischen Infektion (am schwersten in Form der Urosepsis) während und unmittelbar nach der Operation ist. Eine längere Antibiotikagabe, z.B. bis zur Entfernung des Harnröhrenkatheters, mag zwar zusätzlich die Rate postoperativer Bakteriurien verringern, erhöht damit aber die Gefahr der Selektion resisternter Erreger und sollte deshalb unterbleiben [22].

Literatur

1. Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, Glynn RJ, Choodnowskiy I, Lipsitz LA: Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA* 271: 751-754, 1994.
2. Baan AH, Vermeulen H, van der Meulen J, Bossuyt P, Olszyna D, Gouma DJ: The effect of suprapubic catheterization versus transurethral catheterization after abdominal surgery on urinary tract infection: a randomized controlled trial. *Dig Surg* 20: 290-295, 2003.
3. Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, Bleßmann GSS: Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active *E. coli* fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int. J. Antimicrob. Agents* 19: 451-456, 2002.
4. Bauer HW, Alloussi S, Egger G, Blümlein H-M, Cozma G, Schulman CC: A long-term, multicenter, double-blind study of an *Escherichia coli* extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol*; 47: 542-548, 2005.
5. Bichler K-H, Feil G und Zumbrägel A: Urosepsis. In: Fünfstück R: Niere und Infektionen. Dustri-Verlag, München, 2001.
6. Bichler K-H, Zumbrägel A, Feil G und Michels A: Nierenabszesse – Diagnose und Therapie. Nieren- und Hochdruckkrankheiten, 28(4): 146-151, 1999.
7. Branagan GW, Moran BJ: Published evidence favors the use of suprapubic catheters in pelvic colorectal surgery. *Dis. Colon. Rectum.* 45: 1104-1108, 2002.
8. Brandis M: Therapie der Harnwegsinfekte bei Kindern. In: Bichler K-H und Altwein JE: Der Harnwegsinfekt. Springer, Berlin, 1985.
9. Dumigan DG, Kohan CA, Reed CR, Jekel JF, Fikig MK: Utilizing national nosocomial infection surveillance system data to improve urinary tract infection rates in three intensive-care units. *Clin. Perform. Qual. Health. Care* 6: 172-178, 1998.
10. Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle Katheter-assozierter Harnwegsinfektionen. *Bundesgesundhbl.* 42: 806-809, 1999.
11. Geerlings SE, Stolk RP, Marielle JL, Camps, Paetrick MN, Hoekstra JBL, Bouter KP, Bravenboer B, Collet JT, Arjen RJ, Hoepelmann AIM: Asymptomatic bacteriuria may be considered a complication in women with diabetes. *Diabetes Care* 23: 744-749, 2000.
12. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, Stergachis A, Stamm WE: A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 335: 468, 1996.
13. Hooton TM: Recurrent urinary tract infections in women. *Int. J. Antimicrob. Agents* 17: 259-268, 2001.
14. Howell A, Vorsa N, Marderosian A, Foo L: Inhibition of the adherence of p-fimbriated *E. coli* to uroepithelial-cell surfaces by proanthocyanidin extracts from cranberries. *N Engl J Med* 339: 1085-1086, 1998.
15. Jepson RG, Mihaljevic L, Craig S: Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2: CD001321, 2004.
16. Kass EH: Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Ass Am Phycns* 69: 56-64, 1956.

17. Kass EH: Bacteriuria and pyelonephritis in pregnancy. *Trans Ass Am Phycns* 72: 257-263, 1959.
18. Maki DG, Knasinski V, Tambyah PA: Risk factors for catheter-associated urinary tract infection: a prospective study showing the minimal effects of catheter care violations on the risk of CAUTI. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 21: 165, 2000.
19. Maki DG, Tambyah PA: Engineering out the risk of infection with urinary catheters. *Emerg. Infect. Dis.* 7: 1-6, 2001.
20. Melekos MD, Asbach HW, Gerharz E, Zarakovitis IE, Weingaertner K, Naber KG: Post-intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *J Urol.* 157(3): 935-939, 1997.
21. Molander U, Arvidsson L, Milsom I, Sandberg T: A longitudinal cohort study of elderly women with urinary tract infections. *Maturitas* 34: 127-131, 2000.
22. Naber KG, Hofstetter AG, Brühl P, Bichler K-H, Lebert C: Leitlinien zur perioperativen Prophylaxe bei Eingriffen an den Harnwegen und im männlichen Genitalbereich. *Chemotherapie Journal* 9: 165-170, 2000.
23. Naber KG: Which fluoroquinolones are suitable for the treatment of urinary tract infections? *International Journal of Antimicrobial Agents* 17: 331-341, 2001.
24. Naber KG, Fünfstück R, Hofstetter A, Brühl P, Hoyme U: Empfehlungen zur antimikrobiellen Therapie von Infektionen der Nieren und des Urogenitaltraktes bei Erwachsenen. *Chemotherapie Journal* 9: 193-199, 2000.
25. Naber KG, Fünfstück R, Gatermann S, Hoyme U: Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. 6. Infektionen der Nieren und des Urogenitaltrakts. *Chemotherapie Journal* 13: 78-84, 2004.
- 25a. Naber K: Antibakterielle Chemotherapie von Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen. In: Bichler K-H und Altwein JE: *Der Harnwegsinfekt*. Springer, Berlin, 1985.
26. Peter St: Asymptomatische Bakteriurie beim Kind und bei der Frau. In: Bichler K-H und Altwein JE: *Der Harnwegsinfekt*. Springer, Berlin, 1985.
27. Raz R, Stamm WE: A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *New England Journal of Medicine*, 329: 753-756, 1993.
28. Raz P, Gennesin Y, Wasser J, Stoler Z, Rosebfels S, Rottensterich E, Stamm W: Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *CID* 30: 152-156, 2000.
29. Reid G, Bruce AW, Taylor M: Instillation of Lactobacillus and stimulation of indigenous organisms to prevent recurrence of UTI. *Microecol Ther* 23: 32-45, 1995.
30. Riedasch G, Möhring K: Immunisierungstherapie rezidivierender Harnwegsinfekte der Frau. *Therapiewoche* 6: 896-900, 1986.
31. Shapiro J, Hoffmann J, Jersky J: A comparison of suprapubic and transurethral drainage for postoperative urinary retention in general surgical patients. *Acta Chir. Scand.* 148: 323-327, 1982.
32. Simon C und Stille W: *Antibiotika-Therapie*. Schattauer, Stuttgart, 2001.
33. Warren JW: Urethral catheters, condom catheters, and nosocomial urinary tract infections. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 17: 212-214, 1996.

Anhang

Tests bzw. Bestimmungsmethoden zu Funktionsstörungen des Nierentubulus

- Säurebelastungstest (NH_4Cl)
- Kalziumbelastungstest (nach Pak)
- Osteocalcin-Reaktionstest (nach Strohmaier)
- [$^{13}\text{C}_2$]Oxalatabsorptionstest
- Bestimmung des Steinbildungsrisikos
 - Bonn-Risk-Index (BRI)
- Zitratbelastungstest
- Zystinbestimmung
- Nierenfunktionsproben:
 - Kreatinin-Clearance
 - Inulin-Clearance (u.a. TRP)

Knochendichthemessung

Harnsteinanalyse

Diätvorschriften für Harnsteinpatienten

Tabellen

Tests bzw. Bestimmungsmethoden zu Funktionsstörungen des Nierentubulus

Säurebelastungstest (Ammoniumchlorid, NH₄Cl)

Ziel: Abklärung einer renalen tubulären Azidose vom distalen Typ (dRTA) [2]

Durchführungsvoraussetzung:

Ausschluss bzw. suffiziente Behandlung eines Urease positiven Harnwegsinfektes [1]. Vor dem Test müssen alle Spontanharnproben einen pH > 5,8 haben:

Verdacht auf RTA als Ursache

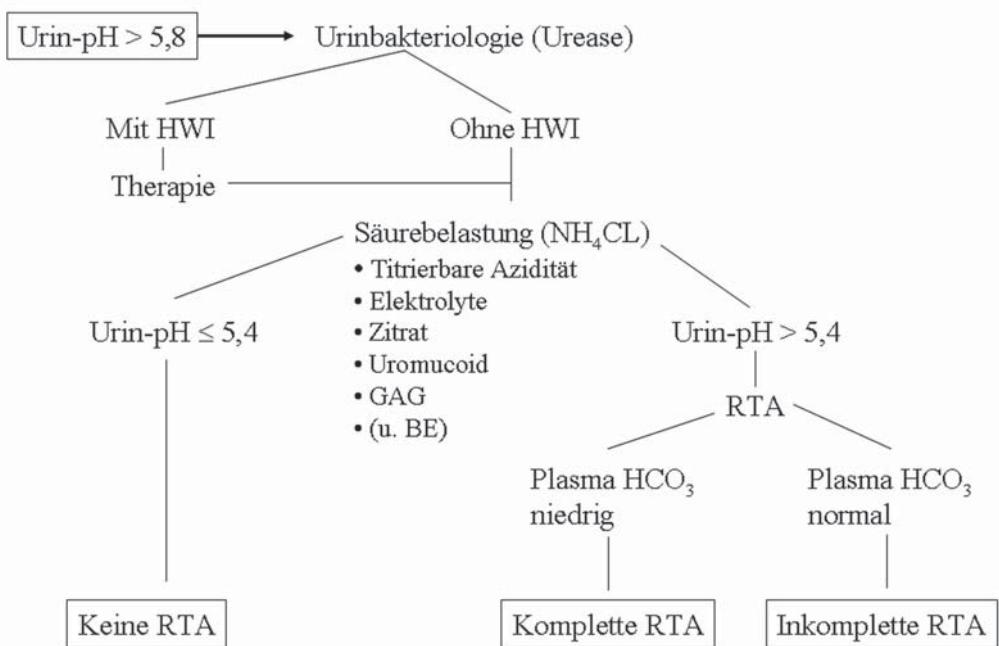


Abbildung A-1: Untersuchungsgang bei Verdacht auf renale tubuläre Azidose vom distalen Typ (dRTA). BE = base excess.

Das Schema in Abbildung A-1 gibt die Durchführung und Bewertung des Ammoniumchloridbelastungstests graphisch wieder.

Testdurchführung:

Am Untersuchungstag bleiben die Patienten nüchtern. Für den Belastungstest wird den Patienten pro kg Körpergewicht 0,1 g Ammoniumchlorid (NH_4Cl) in etwas Flüssigkeit (Kamillentee) verabreicht. Nach der Verabreichung des Ammoniumchlorids werden jeweils stündlich Harnproben gesammelt (1. bis 3. h) und von jeder Probe die titrierbare Azidität (Abbildung A-2) bzw. der pH-Wert gemessen.

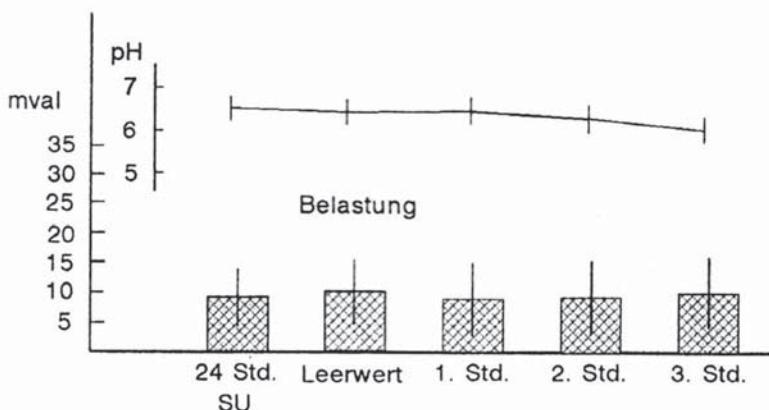


Abbildung A-2: Urin-pH und titrierbare Azidität (TA) unter Säurebelastung bei Patienten mit RTA. (n = 40) (Mittelwerte und Standardabweichungen) [4].

Die Messung der titrierbaren Azidität (TA) wird unter elektrolytischer pH-Kontrolle durchgeführt, wobei mit 0,1 molarer NaOH titriert wird. Es handelt sich dabei um die quantitative Erfassung der im Urin ausgeschiedenen, an Phosphat gebundenen H^+ -Ionen und erlaubt damit eine direkte Beurteilung der endogenen bzw. exogenen Säurebelastung des Organismus. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass mit dieser Methode auch organische Säuren titriert werden und damit die titrierbare Azidität um ca. 25 % überschätzt werden kann [3]. Bei Normalpersonen fällt unter einer solchen Säurebelastung innerhalb von vier Stunden der Urin-pH auf 5,3 oder weniger ab. Patienten mit RTA hingegen sind dazu nicht mehr in der Lage.

Ergebnis:

Sinkt der pH-Wert des Urins nicht unter 5,4, liegt eine RTA vor.

Komplette RTA: Blut-pH und HCO_3 niedrig

Inkomplette RTA: Blut-pH und HCO_3 normal.

Literatur

1. Bichler K-H, Eipper E, Naber K: Infektinduzierte Harnsteine. Urologe A 42: 47-55, 2003.
2. Bichler K-H, Henzler B, Strohmaier WL, Stahl C, Korn S: Die Bedeutung von Zitrat, Uromucoid und GAG für die Diagnostik der renalen tubulären Azidose bei Harnsteinpatienten. Urologe A 34: 437-443, 1995.
3. Kok DJ, Poindexter J, Pak CYC: Calculation of titratable acidity from urinary stone risk factors. Kidney Int 44: 120-126, 1993.
4. Korn S, Bichler K-H: Ausscheidung sogenannter inhibitorischer Faktoren (Uromukoid, Zitrat, GAG) bei Patienten mit renaler tubulärer Azidose. In: Gasser G und Vahlensieck W (Hrsg.): Pathogenese und Klinik der Harnsteine IX. Steinkopff, Darmstadt 1982.

Kalziumbelastungstest nach Pak

Ziel: Zur Klassifikation der idiopathischen Hyperkalziurie stehen Stoffwechselfunktions-
tests zur Verfügung (Kalziumbelastungstest nach Pak und Osteocalcin-Test) [1, 3].

Es ist darauf hinzuweisen, dass der Pak-Test eine ungenügende Reproduzierbarkeit besitzt. Die von Pak postulierten Konstellationen sind nicht sicher nachweisbar [1, 2, 3]. Wir verwenden daher für die Diagnostik der Hyperkalziurie den Osteocalcin-Reaktions-
test (OCR) (siehe unten).

Kalzium-Belastungstest nach Pak

Durchführung:

Der Test differenziert zwischen der absorptiven (Typ 1 und Typ 2), resorptiven und renalen Hyperkalziurie [4]. Die resorative Hyperkalziurie entsteht durch eine vermehrte Freisetzung von Kalzium aus dem Skelett (z.B. beim primären Hyperparathyreoidismus oder primären Knochenerkrankungen). Die absorptive Hyperkalziurie erklärt sich durch eine pathologisch vermehrte Aufnahme von Kalzium im Darm. Die renale Hyperkalziurie hat ihren Ursprung in einer verminderten Kalziumrückresorption in den Tubuli („renal leak“).

Ablauf des Belastungstest nach Pak (Abbildung A-3):

Zu Beginn werden folgende Blutparameter bestimmt: Ionisiertes Kalzium, pH-Wert, Gesamtkalzium, Phosphat, Kreatinin, Parathormon, Calcitonin, Vitamin D und Osteocalcin.

Die Patienten erhalten für drei Tage eine kalziumarme Diät von 400 mg Kalzium pro Tag. Milch und alle Milchprodukte sind zu meiden. Die Patienten sammeln jeweils 24h-Urin.

Anschließend werden sie für 2 Tage stationär aufgenommen. Ab 20.00 Uhr des ersten Tages bleiben die Patienten nüchtern (Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz). Sie erhalten um 20.00 Uhr und um 24.00 Uhr jeweils 300 ml und um 6.00 Uhr 500 ml kalziumarmes Wasser zu trinken. Der 24h-Sammelurin (des ersten stationären Tages) wird am 2. Tag um 7.00 Uhr abgeschlossen.

Kalziumbelastungstest nach Pak

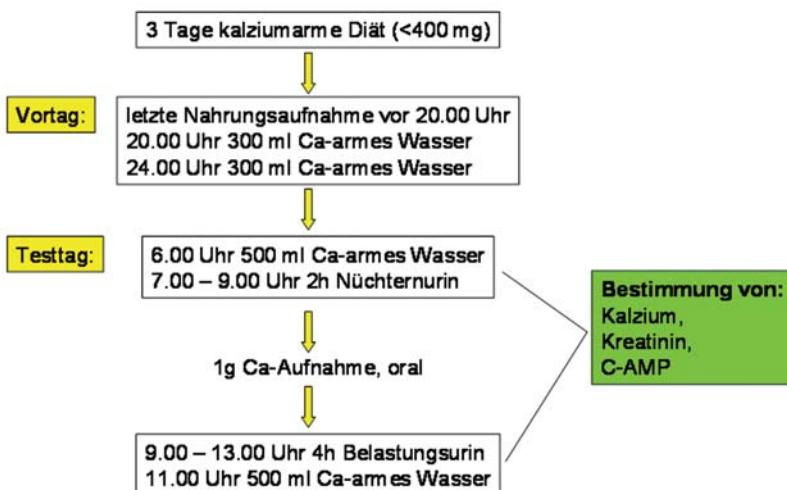


Abbildung A-3: Ablauf der Durchführung des Kalziumbelastungstests nach Pak.

Für 2 Stunden folgt eine „Nüchtern-Urin“-Sammelperiode.

Um 9.00 Uhr werden den Patienten 40 ml Blut abgenommen, Bestimmung der oben angeführten Parameter.

Die Patienten bekommen anschließend 1 g Kalzium verabreicht (Bsp. Brausetablette von Sandoz) sowie ein Diätfühstück.

Von 9 bis 13 Uhr werden die 4h-Belastungsurine gesammelt. Um 11 Uhr erhalten die Patienten nochmals 500 ml kalziumarmes Wasser.

Ergebnis:

Je nach Verlauf der Kalziumausscheidung unter Diät und der Höhe dieser Quotienten lassen sich die vier Formen der Hyperkalziurie klassifizieren:

absorptive Hyperkalziurie:

pathologisch vermehrte Kalziumaufnahme im Darm. Das erhöhte Kalziumangebot an die Niere äußert sich nach Überschreiten des Rücktransportmaximums in einer Hyperkalziurie.

Es treten zwei Typen auf:

Typ I: unabhängig von der Kalziumzufuhr (Kalziumausscheidung unter Diät erhöht)

Typ II: nur bei erhöhter Kalziumzufuhr (Kalziumausscheidung unter Diät normal)

renale Hyperkalziurie:

pathologisch verminderte Kalziumrückresorption im distalen Tubulus der Niere. Der renale Kalziumverlust führt zur Stimulation der Produktion von Parat-

hormon in der Nebenschilddrüse und es entwickelt sich ein sekundärer Hyperparathyreoidismus (sHPT).

resorptive Hyperkalziurie:

übermäßige Freisetzung von Kalzium aus dem Skelett und vermehrte Kalziumaufnahme aus dem Darm infolge eines primären Hyperparathyreoidismus (pHPT).

Die Berechnung und Bewertung der Ergebnisse des Kalziumbelastungstests ist in Abbildung A-4 dargestellt.

Berechnung und Bewertung der Ergebnisse

Berechnung: $\frac{\text{Kalzium (mmol/l)}}{\text{Kreatinin (mmol/l)}}$

	Leerwert	Belastungswert	
normal	$\leq 0,337$	$\leq 0,563$	
absorptive Hyperkalziurie	$\leq 0,337$	$\geq 0,563$	
renale Hyperkalziurie	$\geq 0,338$	$\geq 0,564$	C-AMP erhöht
resorptive Hyperkalziurie	$\geq 0,338$	$\geq 0,564$	Parathormon erhöht

Abbildung A-4: Berechnung und Bewertung der Ergebnisse des Kalziumbelastungstests.

Literatur

1. Bichler K-H, Strohmaier WL, Mittermüller B: Kalziumstoffwechseluntersuchungen bei Patienten mit Hyperkalziurie. Urologe A 35: 408-412, 1996.
2. Bichler K-H, Strohmaier WL, Wilbert DM, Mittermüller B, Eipper E: Harnsteinmetaphylaxe – heute noch aktuell? TW Urologie Nephrologie 8: 44-52, 1996.
3. Strohmaier WL: Hyperkalziurie bei Steinpatienten – Risikofaktor Kalzium. TW Urologie Nephrologie 6(5): 276-280, 1994.
4. Pak CYC, Kaplan R, Bone H, Townsend J and Waters O: A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciuras. N Engl J Med 292: 497, 1975.

Osteocalcin-Reaktions-(Response-) Test (OCR)

Ziel: Der Osteocalcin-Reaktionstest dient zur Bestimmung des Hyperkalziurietyps (subgroups) und der daraus ableitbaren adäquaten Behandlung [1, 2, 4].

Grundlagen:

Osteocalcin ist ein Produkt der Osteoblasten und stellt einen Marker des Knochenaufbaus dar (siehe Abbildung A-5) [3]. Der Test analysiert deren Verhalten unter Normalkost und kalziumarmer Diät.

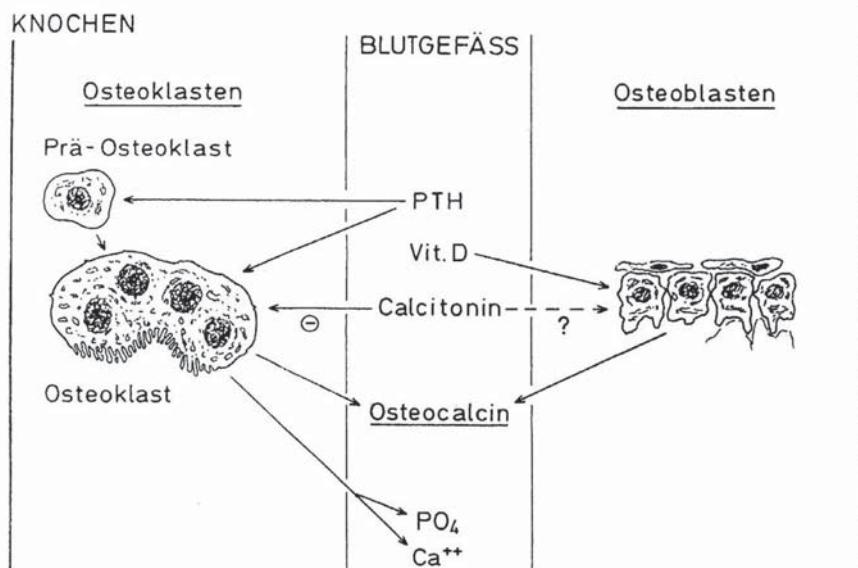


Abbildung A-5: Regulationsmechanismen des Knochenstoffwechsels: Die Formveränderlichkeit der Knochen wird hauptsächlich durch Parathormon (PTH), Vitamin D und Calcitonin reguliert. Das Schema gibt die Wirkungsweise der einzelnen Faktoren wieder.

Methode:

Messung des Osteocalcinspiegels im Blut.

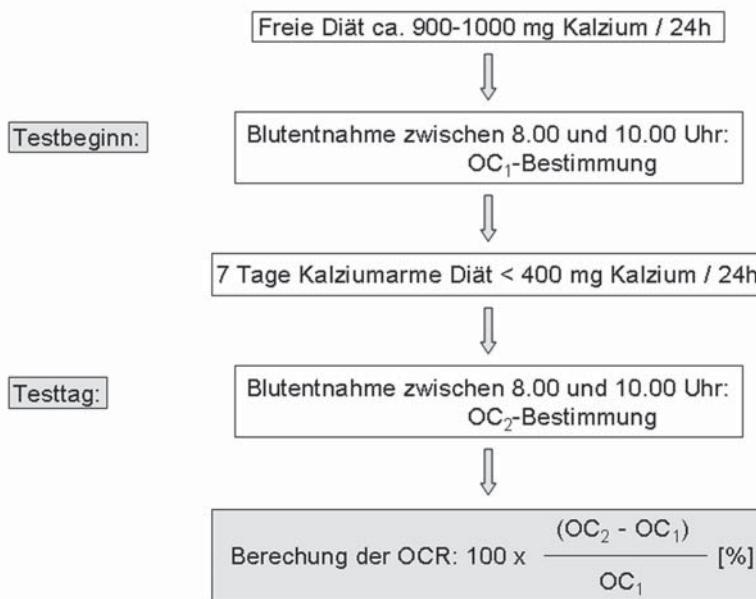
Durchführung (Abbildung A-6):**Osteocalcin-Reaktions- (Response) Test**

Abbildung A-6: Ablaufschema des Osteocalcin-Reaktionstests (OCR).

unter freier Diät (ca. 900-1000 mg Kalzium / 24 Std.) (OC₁)
und nach 7-tägiger kalziumarmer Diät (400 mg / 24 Std.) (OC₂)

Die Blutentnahmen zur Bestimmung von Osteocalcin erfolgen morgens zwischen 8.00 und 10.00 Uhr (mit Rücksicht auf den circadianen Rhythmus [2]).

Die Osteocalcinantwort (%) auf die kalziumarme Diät wird wie folgt berechnet:

$$100 \times \frac{OC_2 - OC_1}{OC_1} [\%]$$

Als positiv wird der OCR bezeichnet, wenn der Osteocalcinvwert um 10 % oder mehr über den Basalwert angestiegen ist (Osteoblastenaktivität).

Ergebnisse:

Bei **negativem OCR** ist eine mäßige Kalziumrestriktion auf 600-800 mg/24 Std. angezeigt (bei gleichzeitiger Proteinrestriktion).

Bei **positivem OCR** ist die Behandlung mit Thiaziden⁴⁰ angezeigt, um eine Osteopenie bei Kalziumverlust durch „renal leak“ zu verhindern.

Literatur

1. Strohmaier WL, Konakci H and Bichler K-H: Osteocalcin response to low calcium diet: a helpful tool for the differential therapy of hypercalciuria. In: Ryall R: Urolithiasis 2. Plenum, New York, 1994.
2. Strohmaier WL, Schlee-Giehl K, Bichler K-H: Osteocalcin response to calcium restricted diet: A helpful tool for the Workup of hypercalciuria. European Urology 30: 103-107, 1996.
3. Ziegler R: Calcium- und Knochenstoffwechsel. In: Siegenthaler (Hrsg.): Klinische Pathophysiologie. 8. Auflage, Thieme Stuttgart 2001.
4. Urivetzky M, Santa-Ana T, Smith AD: Plasma osteocalcin levels in stone disease. A potential aid in the differential diagnosis of calcium urolithiasis. J Urol 139: 12-14, 1988.

40 Thiazide erhöhen die Rückresorption von Kalzium in der Niere.

[¹³C₂]Oxalatabsorptionstest

Ziel: Bestimmung der intestinalen Oxalatabsorption (Hyperoxalurie)

Grundlagen:

Hyperoxalurie ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Harnsteinerkrankung. Schon eine kleine Änderung in der Oxalat-Ausscheidung führt zur Kalziumoxalatkristallbildung [3]. In Abhängigkeit von der Bestimmungsmethode und der Definition leiden bis zu 30 % der Kalziumoxalatsteinpatienten an einer Hyperoxalurie. Für die Behandlung (sowohl Prophylaxe als auch Metaphylaxe) ist es entscheidend, ob eine hyperabsorptive oder eine metabolische Hyperoxalurie vorliegt. Mit dem [¹³C₂]Oxalatabsorptionstest kann die intestinale Oxalatabsorption bestimmt werden und eine gezielte Behandlung wird dadurch möglich [1, 2, 4, 5].

Durchführung (Abbildung A-7):

Die Patienten werden stationär aufgenommen und erhalten über zwei Tage eine standardisierte diätetische Ernährung.

[¹³C₂]Oxalatabsorptionstest

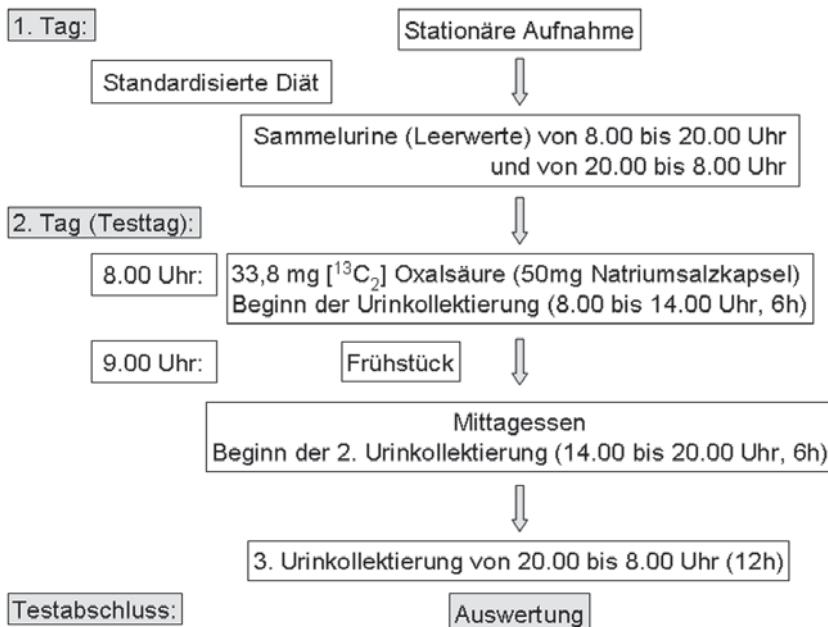


Abbildung A-7: Ablaufschema des [¹³C₂]Oxalatabsorptionstests.

Die Nahrung enthält pro Tag:

- 2400 ml Flüssigkeit, verteilt über den gesamten Tag;
- Nahrungsmittel mit 2400 kcal
 - o 93 g Eiweiß
 - o 96 g Fett
 - o 750 mg Magnesium
 - o 350 g Kohlenhydrate
 - o 800 mg Kalzium
 - o 63 mg Oxalat

Am ersten Tag werden zwei Sammelurinproben von 8.00 Uhr bis 20.00 Uhr und von 20.00 Uhr bis 8.00 Uhr am folgenden Tag kollektiert (Leerurin).

Am zweiten Tag erhalten die Patienten um 8.00 Uhr 33,8 mg [¹³C₂]Oxalsäure in Form von 50 mg Natriumsalzkapsel. Sie beginnen ebenfalls um 8.00 Uhr mit der Sammlung eines fraktionierten Sammelurins. Um 9.00 Uhr erhalten sie ein Frühstück. Um 14.00 Uhr wird die erste Urinkollektierung (6 h) abgeschlossen. Die Patienten erhalten ein Mittagessen.

Der Sammelurin am Nachmittag wird bis 20.00 Uhr (6 h) gesammelt, ab 20.00 Uhr folgt wieder eine Nachtsammlung bis um 8.00 Uhr (12 h) am anderen Morgen.

Auswertung:

Mittels Gaschromatographie werden die [¹³C₂]Oxalat-Konzentrationen der Urinproben quantitativ bestimmt.

Eine Absorption über 10 % [¹³C₂]Oxalat deutet auf eine Hyperoxalurie hin. Normalpersonen haben eine [¹³C₂]Oxalat-Absorption von weniger als 10 %.

Mit dem Test kann zwischen einer **metabolischen** und der **hyperabsorptiven Hyperoxalurie** unterschieden werden.

Literatur

1. Hesse A, Schneeberger W, Engfeld S, von Unruh GE, Sauerbruch T: Intestinal hyperabsorption of oxalate in calcium oxalate stone formers: application of a new test with [¹³C₂] oxalate. J Am Soc Nephrol 10: 329-333, 1999.
2. Hoppe B, Gillen J, Stappenhorst L, von Unruh GE, Michalk D, Hesse A: [¹³C₂] oxalate-absorption Test for the investigation of patients with secondary hyperoxaluria. Urolithiasis 2001.
3. Neuhaus TJ, Belzer T, Blau N, Hoppe B, Sidhu H, Leumann E: Urinary oxalate excretion in urolithiasis and nephrocalcinosis. Arch Dis Child 82: 322-326, 2000.
4. Von Unruh GE, Langer MAW, Paar DW, Hesse A: Mass spectrometric ion monitoring assay for oxalate absorption test applying [¹³C₂] oxalate. J Chromatogr. B 716: 343-349, 1998.
5. Zimmermann D, von Unruh GE, Hesse A: Messung mit dem [¹³C₂]Oxalatabsorptions-test. Urologe [B] 42: 455-456, 2002.

Bestimmung des Steinbildungsrisikos

Bonn-Risk-Index (BRI)

Ziel: Bestimmung des Steinbildungsrisikos bei Kalziumoxalatsteinbildnern [2].

Methode:

Die Ermittlung des Bonn-Risk-Indexes basiert auf einem In-vitro-Kristallisationsverfahren [1]. Dabei wird die unvollständige Bestimmung der einzelnen lithogenen Urinparameter dadurch umgangen, dass in der zu untersuchenden Urinprobe eine Kristallisation künstlich ausgelöst wird. Der Beginn der Kristallisation ist hierbei der wichtige Parameter.

Im Einzelnen wird in einer Sammelurinprobe mit einer ionenselektiven Elektrode die freie Kalziumionenkonzentration (Ca^{2+}) bei 37°C gemessen. Zu einem gut gerührten zweiten Aliquot des Urins wird Ammoniumoxalatlösung (in 0,25 ml-Schritten, bei 200 ml Probenausgangsvolumen) solange hinzutitriert, bis die Kristallisation von Kalziumoxalatkristallen einsetzt. In diesem Moment ändert sich die Anzahl und Größe der im Urin suspendierten Partikel [3]. Der Beginn der Kristallisation kann mit einer Lasersonde ($\lambda = 780 \text{ nm}$) bestimmt werden.

Aus der Ca^{2+} -Ionenkonzentration und der titrierten Menge an Ammoniumoxalat (Ox^{2-}) wird der Quotient (BRI) berechnet:

$$\text{BRI} = \frac{\text{freie Kalziumionenkonzentration} [\text{mmol/l}]}{\text{titriertes Ammoniumoxalat} [\text{mmol/200mlUrin}]} = \frac{\text{Ca}^{2+}}{\text{Ox}^{2-}} [1/l]$$

Durchführung:

Die Patienten kollektieren einen 24h-Sammelurin (besser 2 x 12 h, zur Unterscheidung zwischen Tag- und Nachtrisiko). Der Urin muss während der Kollektion gekühlt gelagert werden, Zusätze sind nicht erforderlich. Nach Abschluss der Sammlung wird der Urin in zwei Proben aufgeteilt. In einem Teil wird die freie Kalziumionenkonzentration (Ca^{2+}) bei 37°C mit einer ionensensitiven Elektrode gemessen. In den anderen Teil (200 ml) wird bei 37°C solange Ammoniumoxalatlösung hinzutitriert, bis die Kristallisation von Kalziumoxalat einsetzt. Aus den beiden Messwerten wird der BRI berechnet.

Ein Wert größer 1 deutet auf ein erhöhtes Risiko zur Steinbildung hin, während ein Wert kleiner 1 auf ein geringes Risiko hinweist.

Die Fa. Raumedic AG⁴¹ bietet für die Bestimmung ein Analysegerät an.

Auswertung:

In Abbildung A-8 wird der Verlauf der Kurve („Best-fit-Hyperbel“) zur Beschreibung des Zusammenhangs zwischen den Parametern $[Ca^{2+}]$ und $[Ox^2]$ dargestellt.

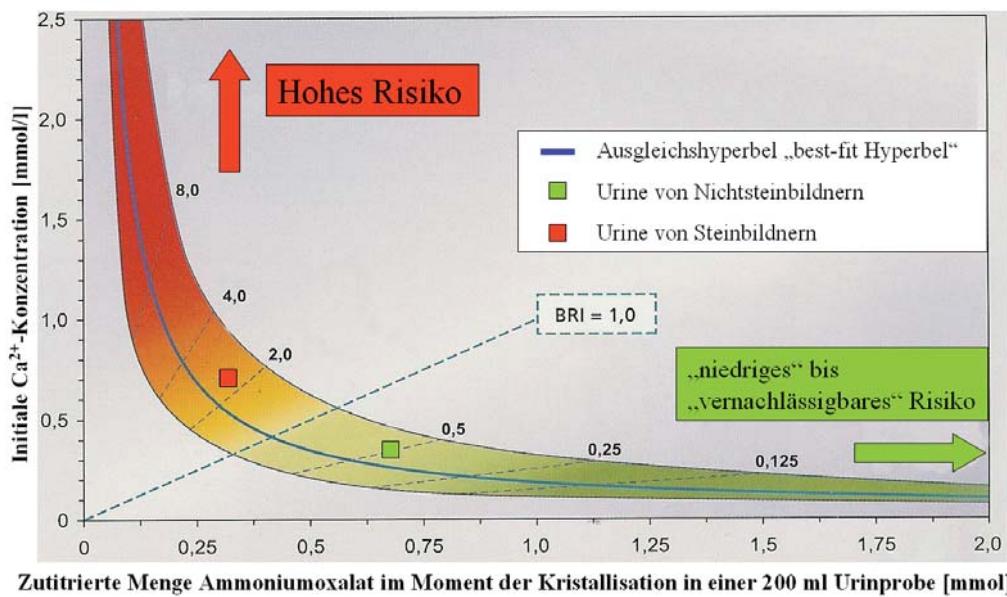


Abbildung A-8: Ausgleichshyperbel „Best-fit-Hyperbel“ für die Risikoformel (Bonn-Risk-Index BRI).

BRI = 1,0 „trennt“ den Bereich Steinbildner von Nichtsteinbildnern.

BRI < 1,0 bedeutet kein oder nur ein geringes Risiko (Abbildung A-8, grüner Bereich).

BRI > 1,0 bedeutet erhöhtes Steinbildungsrisiko (Abbildung A-8, roter Bereich).

Mit steigendem BRI steigt auch das Steinbildungsrisiko (Abbildung A-9) deutlich, wobei aber ein hoher BRI noch nichts über eine tatsächlich eintretende pathologische Harnsteinbildung aussagt.

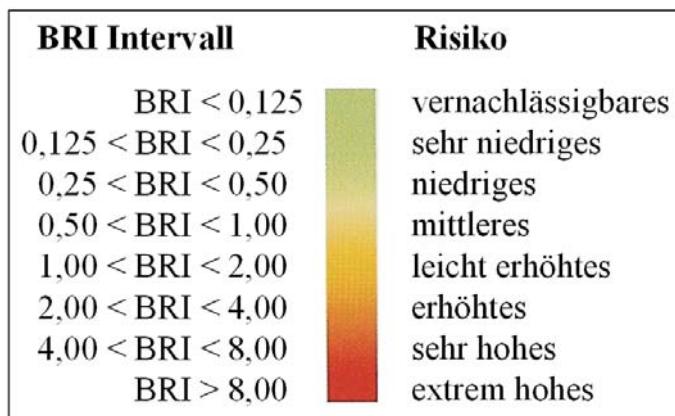


Abbildung A-9: BRI-Skala.

Der Behandlungsverlauf der Kalziumoxalatsteinpatienten kann mit Hilfe des BRI, der Messwerte innerhalb der Kurve, für jeden Patienten individuell beurteilt werden. Gleichzeitig ermöglicht das Ergebnis auch einen Rückschluss auf die Compliance der Patienten.

Metaphylaxemaßnahmen mit Diätberatung bzw. Ernährungsumstellung und Steigerung der Diurese sind anhand der Graphik dem Patienten verständlich zu machen.

Eine genaue diagnostische Untersuchung des Patienten, um den Grund der Harnsteinbildung zu finden, ist aber nach wie vor unerlässlich.

Literatur

1. Laube N, Hergarten S, Hoppe B, Schmidt M, Hesse A: Determination of the Calcium Oxalate Crystallization Risk from the Urine Samples: the Bonn-Risk Index in Comparison to other Risk Formulas. J. Urol. 172: 355-359, 2004.
2. Laube N, Schmidt M, Hesse A: Überwachung des Behandlungserfolgs der Kalziumoxalatsteinmetaphylaxe mit dem Bonn-Risk-Index. Urologe A 42: 243-249, 2003.
3. Laube N, Hergarten S, Hesse A: Comparison of Laser-probe and photometer-based determinations of the urinary crystallization risk of calcium oxalate. Clin Chem Lab Med 40: 595-599, 2002.

Zitratbelastungstest

Ziel: Prüfung der Zitratausscheidung bei Harnsteinpatienten mit Hypozitraturie (< 2,4 mmol/Tag). Belastungstest mit Alkalizitrat.

1. Suche nach Veränderungen im Zitrattransport als Ursache der therapie-resistenten Hypozitraturie [2].

Durchführung (siehe Abbildung A-10):

- 2 Tage vor dem eigentlichen Testtag:

zitratarme Ernährung, Verzicht auf Zitrusfrüchte: Zitronen, Limonen und Orangen bzw. zitronensäurehaltige Fruchtsäfte, keine Vitamin-C-haltigen Präparate oder entsprechende Früchte (z.B. Johannisbeeren) sowie keine Mineralwässer mit hohem Hydrogenkarbonatgehalt (über 500 mg/l).

- Am Vortag des Tests:

Kollektieren eines 24h-Sammelurins (Zitratbestimmung). Ab 22.00 Uhr keine Nahrungsaufnahme mehr.

- Testtag:

Die Patienten erscheinen nüchtern zum Ausscheidungstest. Sie erhalten eine Flasche (0,5 l) hydrogenkarbonatarmes Mineralwasser zu trinken und sammeln für 2 Stunden Urin, aus diesem Urin wird der Leerwert – Zitrat bestimmt. Anschließend erhalten sie 500 ml einer Zitratlösung (8 g Zitrat) zu trinken (Tabelle A-1). Auf Wunsch kann ein Frühstück (zitratarm) eingenommen werden.

Innerhalb der nächsten vier Stunden wird der Urin (Belastungsurin) kollektiert.

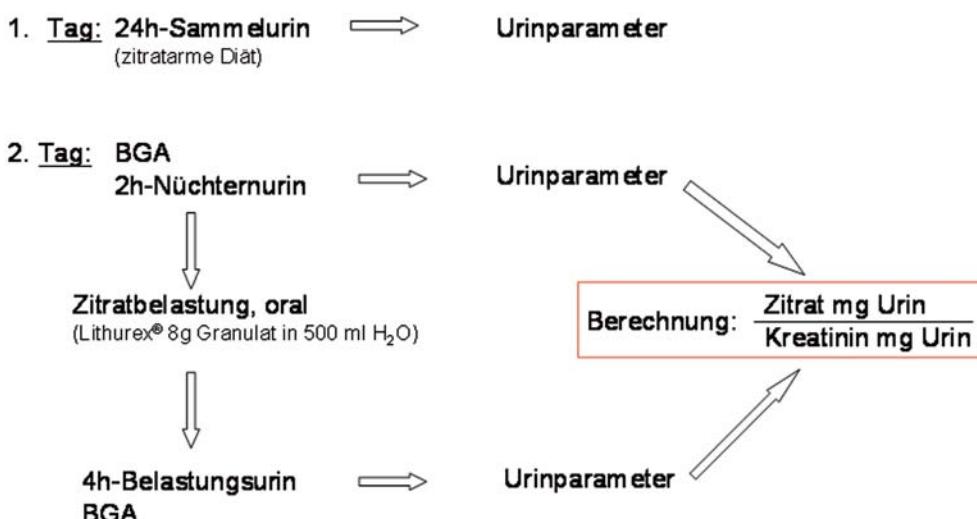


Abbildung A-10: Schema der Testdurchführung der Zitratbelastung.

Zusammensetzung: 1 Beutel enthält	2015 mg
Kaliumzitrat 1H ₂ O	794 mg
Natriumzitrat 2H ₂ O	723 mg
Zitronensäure 1H ₂ O	270 mg
Magnesiumzitrat 5H ₂ O	180 mg
Pyridin-HCl	8 mg
Macrogol	

Tabelle A-1: Zusammensetzung des Zitratpräparates Lithurex®⁴²S (Granulat).Auswertung (siehe Abbildung A-11):

Zeigt sich unter Belastung ein Anstieg der Zitratausscheidung, liegt kein Defekt des Zitattransporters vor. Die Hypozitraturie ist dann ernährungsbedingt.

Steigt die Zitratausscheidung auch unter Belastung nicht an, liegt eine Störung des Zitattransporters vor (hereditär).

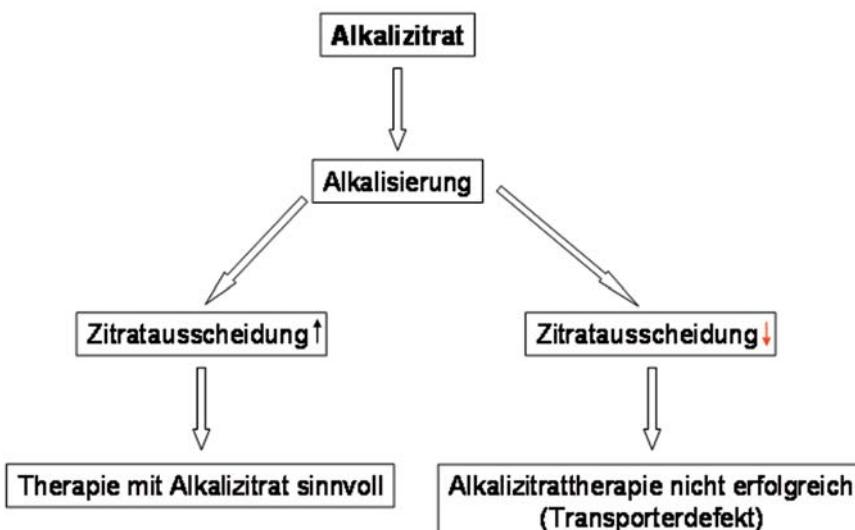


Abbildung A-11: Auswertung des Zitatbelastungstests.

In eigenen Untersuchungen [1] wurde das Verhalten von ionisiertem und Gesamt-Kalzium, von Phosphat sowie Harnsäure im Serum unter der Zitatbelastung gemessen. Es fanden sich keine signifikanten Veränderungen. Zitat zeigte hingegen einen signifikanten Anstieg (Abbildungen A-12 und A-13).

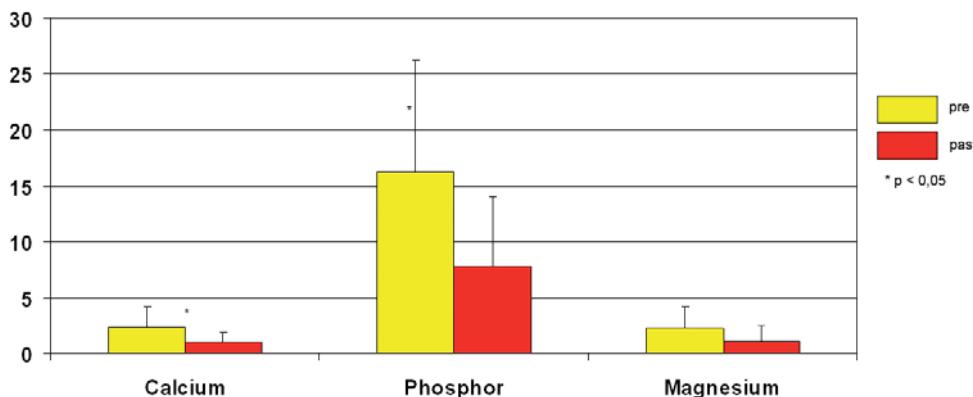


Abbildung A-12: Änderung der Ausscheidung von Kalzium, Phosphor und Magnesium nach Zitratbelastung mit 8 g Zitratgranulat (Lithurex®S) gelöst in 500 ml destilliertem Wasser ($n = 21$).

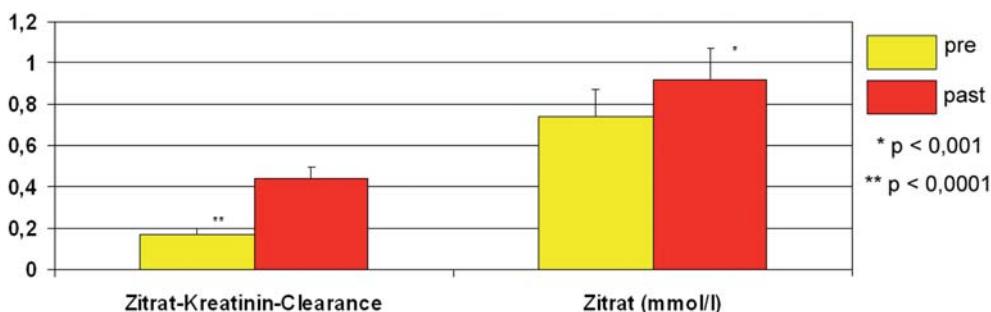


Abbildung A-13: Änderung der Zitrat-Kreatinin-Clearance und der Zitrat-Ausscheidung nach Zitratbelastung mit 8 g Zitratgranulat (Lithurex®S) gelöst in 500 ml destilliertem Wasser ($n = 21$).

Literatur

1. Feil G, Bichler K-H, Eipper E, Lahme S, Zimmermann R, Lang F, Stenzl A: Evaluation of a citrate load test in patients with calcium urolithiasis. In: Sarica K u.a.: Urolithiasis. Re-Ta ofset publ., Gaziantep (Turkey) 2003.
2. Feil G, Bichler K-H, Lahme S, Lang F, Götz T: Citrate load test for detecting possible disordered citrate metabolism in stone formers. In: Kok DJ, Romijn HC, Verhagen PCMS, Verkoelen CF: Eurolithiasis. Shaker, Maastricht, 2001.

Zystinbestimmung

Ziel: Abklärung einer Zystinurie

Methoden:

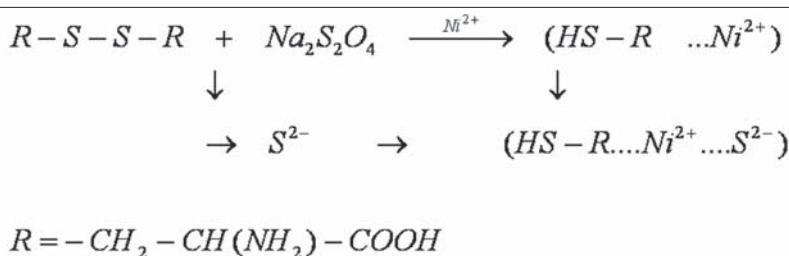
- 1) Semiquantitative Zystinbestimmung mit dem Nickel/Dithionit-Tablettentest (PD Dr. med. W. Berg#)
- 2) Quantitative Zystinbestimmung

Zu 1): Semiquantitative Zystinbestimmung im Urin

Reaktionsprinzip:

Der Nachweis von Zystin beruht auf der Spaltung von Zystin durch die Dithionitionen und Umsetzung des Spaltprodukts Cystein mit Nickelionen zu einem braunen Farbkomplex (siehe Reaktionsgleichung) [1, 2, 3, 4, 5].

Reaktionsgleichung zum Zystinnachweis



Durchführung:

Im Reagenzglas werden 2 ml frischer, abzentrifugierter Urin vorgelegt, dazu wird eine Reaktionstablette gegeben. Diese zerfällt unter Aufschäumen, wobei die Reagenzien mit der Probe vermischt werden. Nach etwa 30 Sekunden wird nochmals durch vorsichtiges Schütteln vermischt. Dies ist nach 2 Minuten zu wiederholen. Die Inkubationszeit beträgt etwa 4 Minuten. Je nach Zystinkonzentration liegt die Farbentwicklung zwischen grünblau bis stark braun.

Auswertung:

Die Farbreaktionen können entsprechend den Zystinkonzentrationen mit Hilfe einer Farbtafel quantifiziert werden:

0 mmol/l	(0 mg/l): grünblau bis grüngelb	negativ
0,42 mmol/l	(100 mg/l): grau	mäßig erhöht
0,83 mmol/l	(200 mg/l): hautfarben	mittelstark erhöht
1,25 mmol/l	(300 mg/l): beige	
1,66 mmol/l	(400 mg/l): hellbraun	stark erhöht
2,08 mmol/l	(500 mg/l): mittelbraun	
> 2,49 mmol/l	(600 mg/l): dunkelbraun	sehr stark erhöht

Literatur

1. Berg W: Labordiagnostik der Cystinurie. Z. Urol. Nephrol. 83: 679-685, 1990.
2. Berg W, Janitzky, V: Zystin-Schnelltest im Urin. NBP 4/1992.
3. Berg W, Kilian O, Brundig P und Beck G: Modifizierter Schnelltest zur semiquantitativen Bestimmung von Cystin im Urin. Z. Urol. Nephrol 79: 373-382, 1986.
4. Berg W und Kilian O: Semiquantitativer Cystein-Schnelltest Möglichkeit zur Verlaufskontrolle der Ascorbinsäuretherapie bei Cystinurie und Cystinolithiasis. J. Clin. Chem. Clin. Biochem 26: 223-227, 1988.
5. Gundlach G, Hoppe-Seyler G und Backes HJ: Quantitative Bestimmung von Cystin im Harn von Cystinurikern. Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 12: 578-579, 1974.

Anschrift von PD Dr. W. Berg:

Universitätsklinikum Jena
Klinik für Urologie
PD Dr. med. Wolfgang Berg
Lessingstraße 1
D-07743 Jena

Zu 2): Quantitative Zystinbestimmung im Urin

Für die quantitative Untersuchung des Urins auf Zystin (photometrisch oder chromatographisch) empfehlen wir eine Probe in das Labor der Fa. **bioscientia** zu schicken.

Probenversand:

Der Urinprobe (ca. 30 ml aus dem 24h-Sammelurin) werden ca. 0,5 ml Eisessig zugesetzt und gut vermischt. Das Volumen des 24h-Urins angeben. Die photometrische Zystin-Bestimmung wird z.B. unter Captimer®-Medikation gestört. Für diese Proben wird die chromatographische Zystin-Bestimmung verwendet.

Die Normalwerte betragen bei der photometrischen Bestimmung:

0,04-0,42 mmol/24h (10-100 mg/24h)

und bei der chromatographischen Zystin-Bestimmung:

Kinder > 4 Jahre:	< 0,133 mmol/24h (32 mg/24h)
Erwachsene:	< 0,125 mmol/24h (30 mg/24h)
Kinder < 4 Jahre:	< 0,037 mmol/0,1 g Crea (9 mg/0,1 g Crea).

Anschrift des Untersuchungslabors:

bioscientia
Institut für Laboruntersuchungen
Ingelheim GmbH
Konrad-Adenauer-Straße 17
55218 Ingelheim

Nierenfunktionsproben

Kreatinin-Clearance

Ziel: Messung der Leistungsfähigkeit der Niere, Kreatinin auszuscheiden.

Grundlagen:

Die Clearance ist der Ausdruck für die Ausscheidungsgeschwindigkeit der Niere für einen bestimmten Stoff. Ein niedriger Wert bedeutet eine langsame renale Ausscheidung, ein hoher Wert eine schnelle. Für jede Substanz hat der Clearance-Wert eine bestimmte Größe, die von der Glomerulum-Filtration, der tubulären Ausscheidung und von der tubulären Rückresorption der betreffenden Substanz in der Niere abhängt.

Durchführung:

Die Patienten sammeln über einen bestimmten Zeitraum Urin (z.B. 4 h, besser aber 24 h). Innerhalb der Sammelperiode werden 10 ml Blut abgenommen.

Aus beiden Proben (Urin und Serum) werden die Kreatininkonzentrationen bestimmt.

Ergebnis:

$$\text{Clearance [ml/min]} = \frac{(\text{Gerätewert Urin} \times 100 \times \text{Urinmenge [ml]})}{(\text{Gerätewert Serum} \times \text{Sammelzeit [min]})}$$

Normalwert: 100-160 ml/min

Niereninsuffizienz: < 50 ml/min

Inulin-Clearance

Ziel: Methode zur Ermittlung der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Messung der Phosphatausscheidung (zur Diagnostik des Hyperparathyreoidismus (HPT)).

Durchführung:

Bei den Patienten wird ein Blasenkatheter gelegt. Nach einer Stunde werden die Urinbeutel entleert (Leerwerte) und den Patienten 10 ml Blut abgenommen.

Die nüchternen Patienten bekommen 1 Liter ungesüßten Tee. Anschließend werden 4 ml 25%ige Inulin-Lösung intravenös appliziert, zusätzlich erhalten sie über 2 Stunden eine Infusion mit 1%iger Inulinkonzentration in physiologischer Kochsalzlösung (400 ml). Die Tropfgeschwindigkeit beträgt 200 ml/h.

Nach einer Stunde Äquilibrationsperiode werden die Blasenkatheterbeutel vollständig entleert und die Urine verworfen.

In den folgenden 60 Minuten werden exakt nach jeweils 20 Minuten die Urinproben aus den Beuteln für die Messung entnommen. Genau in der Mitte der Sammelperioden werden den Patienten jeweils 10 ml Blut abgenommen.

Auswertung:

Im Labor werden aus allen Proben die Inulin- und anorganische Phosphatkonzentration bestimmt.

Berechnung folgender Größen:

1. Inulin-Clearance (C_{IN})

(glomeruläre Filtration (GFR) [ml/min])

$$GFR = \frac{(Inulinkonzentration\ im\ Urin \times Urinvolumen\ [ml] \times 10)}{(Inulinkonzentration\ im\ Plasma)}$$

Zur individuellen Beurteilung der GFR wird diese auf 1,73 m² Körperoberfläche umgerechnet und nach einer empirischen Regressionsgleichung in % der Norm ausgerechnet.

2. Phosphat-Clearance (CP)

$$C_P = (ml / min) = \frac{Urin - P [mg / dl] \times Urinvolumen [ml]}{Serum - P [mg / dl] \times Sammelzeit [min]}$$

Referenzbereich: 5,4-16,2 ml/min

3. Prozentuale tubuläre Phosphatrückresorption (TRP %)

$$TRP \% = \left[1 - \frac{C_P}{C_{CR}} \right] \times 100 \quad C_{CR} = \text{Creatinin-Clearance}$$

Referenzbereich: 82-90 %

Erkrankung:

Primärer Hyperparathyreoidismus	20-81 %
Phosphatdiabetes	< 80 %
Renale tubuläre Azidose	< 80 %

Die TRP (%) berücksichtigt im Unterschied zur Phosphat-Clearance die Nierenfunktion. Sie ist allerdings von der Phosphatzufuhr abhängig: bei Phosphatentzug steigt die TRP, bei Phosphatzufuhr fällt sie [1].

4. Phosphat-Exkretions-Index (PEI)

$$PEI = \frac{C_P}{C_{IN}} - \left[\frac{\text{Serum } P [\text{mg}] / 100 \text{ ml}}{20} \right] + 0,05$$

Referenzwerte:

C_P / C_{IN} : < 0,2

PEI: $\pm 0,120$

Literatur

1. Thomas L: Labor und Diagnose, 5. erweiterte Auflage, TH-Books Frankfurt 2000.

Hersteller für Inulin:

Fresenius-Kabi Austria, **Fresenius Kabi AG**

Else-Kröner-Strasse 1

61352 Bad Homburg v.d.H.

Germany

Phone: ++49-(0)6172-686-0

Fax: ++49-(0)6172-686-2628

e-mail: communication@fresenius-kabi.com

Knochendichthemessung

Ziel: Erfassung der Knochendichte (Bone Mineral Density - BMD) bei Patienten mit Hyperkalziurie und Verdacht auf vermehrte Kalziumfreisetzung aus den Knochen (Osteopenie).

Grundlage:

Abnahme der Knochendichte infolge vermehrter Kalziumfreisetzung aus den Knochen, z.B. bei primärem Hyperparathyreoidismus bzw. tubulärer Niereninsuffizienz (renal leak), d.h. renalbedingter erhöhter Kalziumausscheidung [1].

Methode:

Densitometrie mit Lunar® DPX-L (siehe Abbildung A-14) bzw. DPX Bravo®⁴³. Die Geräte arbeiten nach dem Prinzip der „double X-ray absorption“ [2, 3]. Die Strahlendosis ist gering:

X-ray characteristics

Constant source at 76kV
Dose efficient K-edge filter
Permanent dual energy x-ray beam

Typical Scan Time and Exposure *

Site	Scan Time	Exposure
AP Spine	90 sec	20µGy
Femur	90 sec	20µGy

* maximum at Standard mode

Bestimmt wird dazu die Knochendichte einer repräsentativen Region der Lendenwirbelkörper L₁₋₄ im Vergleich zu einem alters- und geschlechtsentsprechenden Kollektiv. So finden sich bei Patienten mit resorptiver Hyperkalziurie (z.B. primärem HPT) häufig niedrigere Knochendichtewerte (Abbildung A-15).



Abbildung A-14: Gerät zur Knochendichthemessung: Lunar® DPX-L.

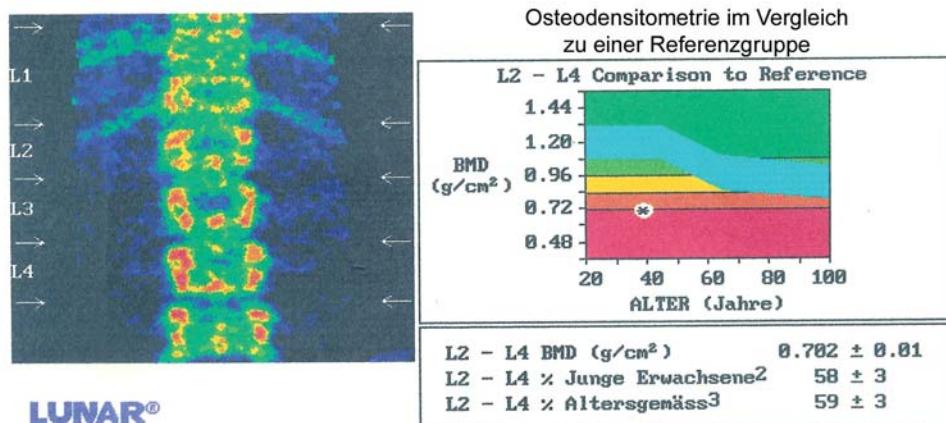


Abbildung A-15: Die Knochendichthemessung bei einer Patientin (39 J.) mit primärem HPT zeigt einen deutlich gesenkten Wert (siehe Sternchen). Angabe der BMD in g/cm² oder in Prozent bezogen auf ein Kollektiv 20-45 Jähriger. Der Normalwert der untersuchten Person ist abhängig vom Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht (blauer Streifen).

Literatur

1. Bichler K-H, Hub A and Strohmaier WL: Osteodensitometry and primary hyperparathyroidism. In: Rao PN, Kavanagh JP and Tisellius HG: Urolithiasis – Consensus and Controversies. South Manchester University Hospitals, Manchester, 1995.
2. Lunar® DPX Bravo® Broschüre.
3. Minisola S, Rosso R, Romagnoli E et al.: Trabecular bone mineral density in primary hyperparathyroidism: relationship to clinical presentation and biomarkers of skeletal turnover. Bone and Mineral 20: 113-23, 1993.

Harnsteinanalyse

Die Mehrzahl der stoffwechselbezogenen metaphylaktischen Maßnahmen begründen sich auf zuverlässige Harnsteinanalysen. Zusammen mit klinisch-chemischen Analysen von lithogenetisch bedeutsamen Harninhaltsstoffen dienen die Harnsteinanalysen der metabolischen Ursachendiagnostik, der Rezidivprophylaxe und der Kontrolle des Therapieverlaufs.

Wir haben in Tübingen im Rahmen unseres Harnsteinbehandlungskonzepts über Jahrzehnte zwei Methoden durchgeführt: die Polarisationsmikroskopie und die Röntgendiffraktometrie (Abbildung A-16). Die beiden Methoden wurden zu einem Drittel in Kombination und zu zwei Dritteln alternativ verwendet [3, 4, 7, 8, 9, 15, 16, 17, 19].

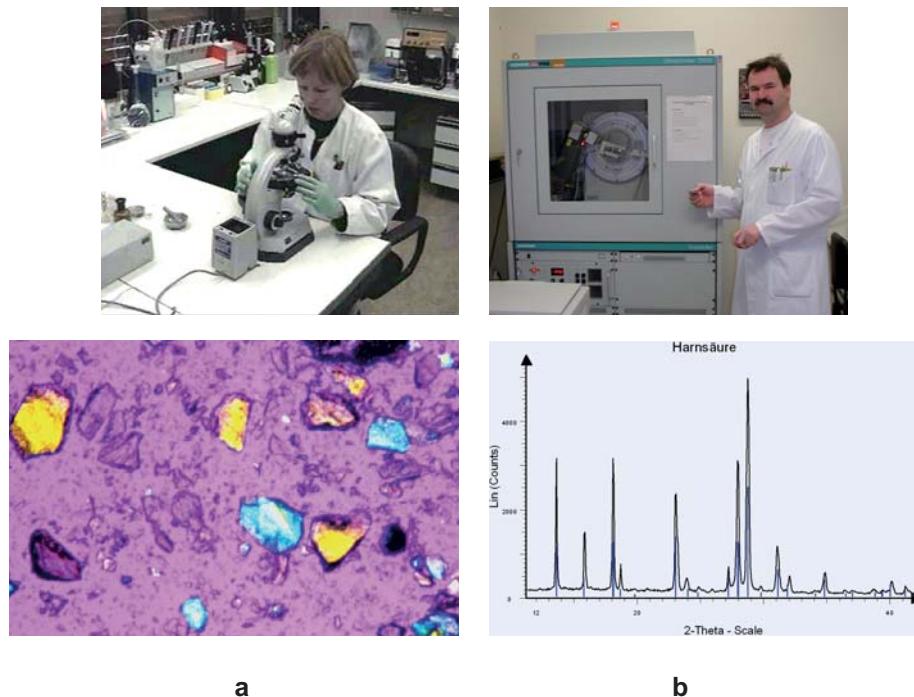


Abbildung A-16: a) Polarisationsmikroskopische Harnsteinanalyse (Frau Sabine Korn); b) Harnsteinanalyse mit Röntgendiffraktometrie (Herr Ewald Eipper).

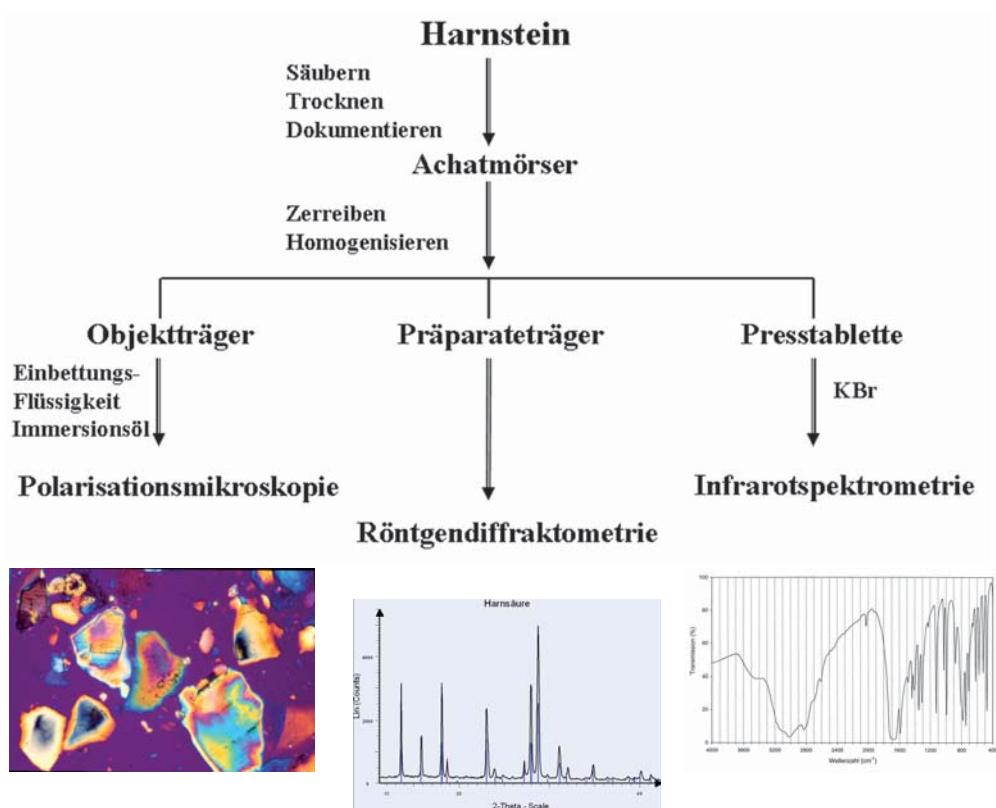
Daneben hat sich anderenorts die Infrarotspektroskopie als eine zuverlässige Methode bewährt [14]. Alle anderen Analysenmethoden (z.B. nasschemische Analysen, Testsets) spielen keine bedeutende Rolle, da sie den hohen Ansprüchen an die Analytik häufig nicht entsprechen. Harnsteine sind in der Mehrzahl Mischsteine (> 60 %), die mit der Harnsteinanalyse differenziert werden müssen. Das Ziel der Harnsteinanalyse ist eine

präzise Bestimmung der chemischen Zusammensetzung des Konkремents mit einer quantitativen Angabe der Komponenten.

Probenaufbereitung

Die Harnsteine gelangen, je nach ihrer Beschaffenheit (Spontanabgang bzw. entsprechend der angewandten Entfernungsmethode), in unterschiedlichem Zustand ins Laboratorium.

Um für die jeweilige Analysemethode ein optimales Untersuchungsgut zu erhalten, sind einige Arbeitsschritte, die für alle Techniken gleich sind, notwendig. Dazu gehören die Reinigung der Harnsteine und ihre Dokumentation (Abbildung A-17).



Die Harnsteinprobe wird beim Eintreffen im Labor makroskopisch beurteilt. Ist sie durch anhaftendes organisches Material (Blut usw.) verunreinigt, wird dieses vorsichtig entfernt. Dazu kann das Harnsteinkonkrement mit destilliertem (entionisiertem) Wasser gewaschen werden. Eine Auflösung des Harnsteinmaterials wurde bei uns bisher noch nicht beobachtet. Bei Harnsteingrieß ist eine Reinigung nur sehr vorsichtig durchzuführen,

zur Unterstützung kann hierfür ein Urinsieb verwendet werden. Besteht die Gefahr, die Probe zu verlieren, sollte auf die Reinigung verzichtet werden. Anschließend wird die Probe unter dem Abzug an der Luft getrocknet, alternativ kann die Trocknung auch im Wärmeschrank erfolgen.

Nach dem Trocknen wird die Masse der Steinprobe bestimmt und der Harnstein fotografisch dokumentiert. Der Einsatz einer Digitalkamera hat sich in neuerer Zeit bewährt, da die Bilder (Abbildung A-18) direkt in den Befund eingefügt werden können.

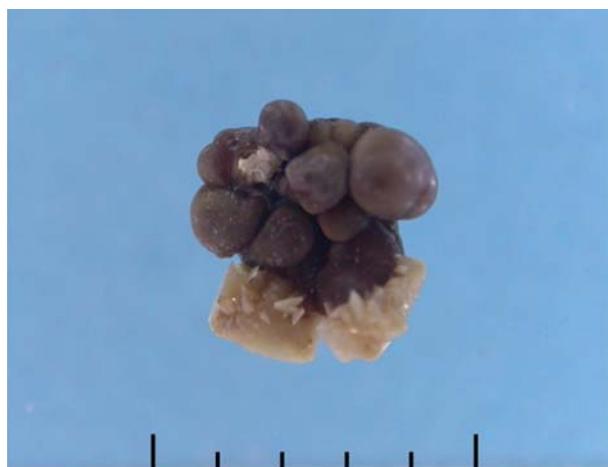


Abbildung A-18: Dokumentation einer Harnsteinprobe. Kalziumoxalat-Harnstein mit Maßstab (1 Teilstrich = 1 mm).

Durch die modernen Entfernungsmethoden (ESWL, Mini-PNL und URS) werden die Harnsteine meist schon im Körper zerkleinert. Makroskopisch lassen sich an den Bruchstücken erste Erkenntnisse über den Aufbau und die Struktur des Konkремents sowie Anhaltspunkte für die weitere Analyse gewinnen (siehe unten).

Für die Polarisationsmikroskopie, die Röntgendiffraktometrie und auch für die Infrarotspektroskopie werden in der Regel Harnsteinpulverpräparate benötigt. Dazu wird der Harnstein in einem Achatmörser (Achatreibeschale) vorsichtig zerrieben. Beim Zerkleinern des Harnsteins im Achatmörser muss auf einen möglichen Schalenbau geachtet werden. Können verschiedene Zonen, beispielsweise eine einfache Kern-/Hüllenstruktur, erkannt werden, so sind Proben aus den verschiedenen Bereichen zu gewinnen. Weiter ist die Beurteilung der Härte und Sprödigkeit des Harnsteins möglich. Das Harnsteinpulver sollte zu einem feinen Mehl zerrieben werden. Eine gute Homogenisierung der Steinprobe ist sehr wichtig, da für die Analyse oft nur ein Teil des Pulvers benötigt und verwendet wird.

**a****b****c**

Abbildung A-19: Achatmörser mit einer Harnsteinprobe. a) Probe unzerteilt; b) Probe grob zerlegt; c) Probe pulverisiert.

Das so erhaltene „Harnsteinmehl“ ist das Ausgangsmaterial für die weiteren Analysen (siehe Abbildung A-17).

Sowohl die Farbe, die Größe, als auch die Form und die Oberflächenbeschaffenheit der Harnsteine geben erste Hinweise auf die Stein Zusammensetzung [1, 2, 13]. Beim Zerlegen im Achatmörser kommen noch die Härte und die Sprödigkeit der Steine bzw.

der Minerale als weitere Eigenschaften hinzu. Damit lässt sich eine erste Beurteilung (makroskopische Analyse) durchführen, die allerdings nur einen groben Hinweis gibt und die eigentliche Analyse nicht ersetzen kann.

In seltenen Fällen werden von größeren Harnsteinen Dünnschliffe oder Anschliffe (Abbildung A-20) hergestellt.

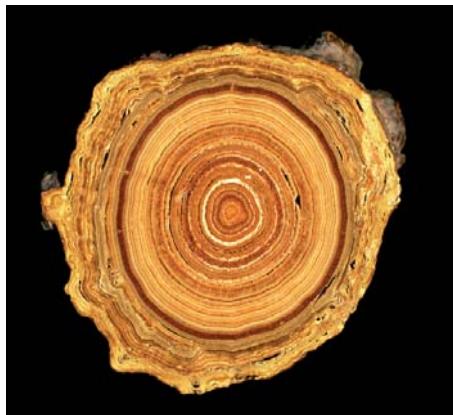


Abbildung A-20: Anschliff eines Blasensteins (\varnothing ca. 6 cm). Gut sind die Wachstumsringe, typisch für Harnsäureblasensteine, zu erkennen.

Polarisationsmikroskopie

Einleitung

Die Bestimmung von Mineralen und anderen kristallinen Substanzen mit dem Polarisationsmikroskop gehört zu den klassischen mineralogischen Untersuchungsmethoden. Bereits im 19. Jahrhundert wurden die ersten Harnsteine mit Hilfe des Polarisationsmikroskops untersucht.

Mit Hilfe der Polarisationsmikroskopie können die Harnsteine hinsichtlich ihres Mineralbestands, der Kornverwachsungen und des Korngefüges analysiert werden [1, 2, 5, 6, 8, 15, 16, 17].

Die Identifizierung von Mineralien mit dem Polarisationsmikroskop beruht auf der Bestimmung typischer optischer und morphologischer Eigenschaften der Minerale. Dies sind die Höhe der Lichtbrechung (Brechungsindex), die Höhe der Doppelbrechung, der optische Charakter, die Achswinkel, die Auslöschnungswinkel, die Dispersion und typische Kristallformen (Morphologie) sowie Verwachsungen zwischen den verschiedenen Mineralkomponenten (Korngefüge). Zum Erkennen einer Harnsteinkomponente reichen meist wenige dieser Größen aus: Brechungsindex, Doppelbrechung, optischer Charakter und Morphologie.

Bei der Harnsteinanalyse wird in der Regel die so genannte Körnerpräparatmethode durchgeführt, dazu muss der zu untersuchende Harnstein in einem Achatmörser zu

Pulver zerrieben werden (siehe oben). Das „Harnsteinmehl“ wird anschließend auf einem Objekträger in Immersionsöl eingebettet und die Mineralkomponenten anhand ihrer Eigenschaften bestimmt.

Die Polarisationsmikroskopische Analyse erfordert eine sehr intensive Einarbeitung und viel Erfahrung, um für die Therapie ausreichende Analyseergebnisse zu erhalten. Es können nur semiquantitative Schätzungen über die Harnsteinzusammensetzung durchgeführt werden.

In seltenen Fällen werden von größeren Harnsteinen noch Dünnschliffe (30 bis 50 µm dick) hergestellt und in diesen Schliffen die Harnsteinkomponenten polarisationsmikroskopisch bestimmt.

Qualitative und semiquantitative Analysen

Bei der Herstellung des Körnerpräparates ist es wichtig, auf ein gut homogenisiertes Ausgangsmaterial zu achten. Dazu wird der Harnstein im Achatmörser zerrieben und das Pulver mindestens 2 Minuten homogenisiert.

Das Körnerpräparat wird unter dem Mikroskop, bei verschiedenen Einstellungen (Durchlicht, gekreuzte Polarisatoren bzw. eingeschobenes Hilfsobjekt), vollständig nach möglichen Komponenten abgesucht. Alle gefundenen Harnsteinbestandteile werden notiert, gleichzeitig gewinnt der Betrachter einen ersten Eindruck von der Verteilung der Komponenten im Präparat. Nachdem alle Komponenten bekannt sind, kann die semiquantitative Analyse erfolgen. Selbst bei guter Homogenisierung der Harnsteinprobe in der Achatreibeschale werden im Präparat noch Unterschiede in der Verteilung der Komponenten beobachtet.

Die Verteilung der Komponenten wird in mehreren Gesichtsfeldern beurteilt (Abbildung A-21). Hierbei wird für jedes Mineral die Anzahl, die Dicke und die Fläche (Größe) der Körner bestimmt. Am Schluss dieser Untersuchung erfolgt eine semiquantitative Bestimmung der Harnsteinprobe.

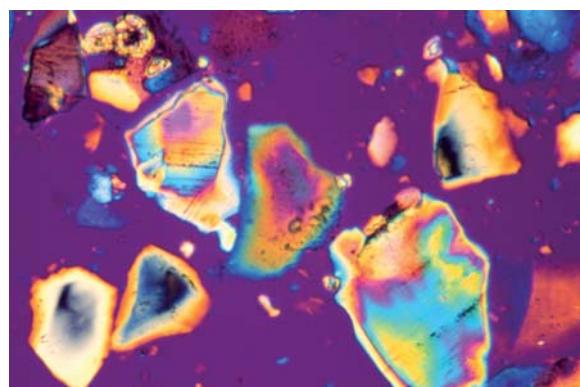


Abbildung A-21: Polarisationsmikroskopische Aufnahme von Weddellit bei gekreuzten Polarisatoren und eingeschobenem Hilfsobjekt (Rot I). (Bildunterkante = 50 µm).

Mineral	Kristall-system	Brechungsindex			Doppel-brechung	Optischer Charakter	Achsen-winkel 2V
		n_{α}	n_{β}	n_{γ}			
Whewellit	monoklin	1,490	1,555	1,650	0,160	positiv	83°55'
Weddellit	tetragonal	1,523		1,544	0,021	positiv	
Harnsäure	monoklin	1,588	1,739	1,898	0,310	positiv	84°
Harnsäure-Dihydrat	rhombisch	1,508	1,691	1,728	0,220	negativ	40°24'
Ammonium-urat		1,50		1,82	0,32		
Na-hydro-genurat-Mono-hydrat	triklin	1,448	1,75	1,84	0,40	positiv	
K-Urat							
Apatit Mineral	hexagonal	1,629- 1,667		1,624- 1,666	0,005	negativ	< 10°
Apatit Harnstein	hexagonal	1,55- 1,65			isotrop	-	
Octacalcium-phosphat	triklin	1,576	1,583	1,585	0,009	negativ	50-55°
Struvit	rhombisch	1,495	1,496	1,504	0,009	positiv	37°22'
Whitlockit	rhomboedrich	1,629		1,626	0,003	negativ	
Brushit	monoklin	1,539	1,545	1,558	0,019	positiv	86°
Zystin	hexagonal	1,687		1,637	0,050	negativ	
Kalzit	trigonal	1,658		1,486	0,172	negativ	
Quarz	trigonal	1,544		1,553	0,009	positiv	0-10°
Gips	monoklin	1,521	1,523	1,531	0,009	positiv	58°
Cholesterin	triklin	1,520	1,532	1,566	0,046	positiv	
Billirubin							

Tabelle A-2: Die optischen Eigenschaften der häufigsten Harnsteinminerale (**fettgedruckt**) und von Artefakten.

Infrarotspektroskopie

Die Infrarotspektroskopie (IR) hat sich in den vergangenen vier Jahrzehnten zu einer bedeutenden physikalisch-chemischen Routinemethode in der Analytik entwickelt. Dabei hat sie insbesondere von der Entwicklung der Lasertechnik, aber auch von den neuen Möglichkeiten der Rechnertechnik profitiert. In der chemischen Industrie und in der Forschung wird die IR zur Identitätsprüfung, zur Reinheitskontrolle und zur Struktur-

analyse eingesetzt. In der Harnsteinanalyse hat sich die IR ebenfalls einen festen Platz als zuverlässige Methode erobert [14, 15].

Grundlagen der IR

In der Infrarotspektroskopie wird die Wechselwirkung zwischen elektromagnetischer Strahlung (Infrarotlicht mit einer Wellenlänge von $\lambda = 2,5$ bis $50\text{ }\mu\text{m}$) mit Molekülen oder Atomen untersucht. Durch die Strahlung im infraroten Spektralbereich können in den untersuchten Kristallen und Molekülen Schwingungen angeregt werden. Diese Schwingungen führen zu einer Änderung des Dipolmoments des schwingenden Systems. Die Schwingungen in Atom-/Molekül-Gruppen betreffen die Bindungen zwischen zwei Atomen (Valenzschwingungen), die Winkel zwischen den Bindungen von drei Atomen (Deformationsschwingungen) und die Drehung von Atomgruppen um Bindungen (Torsionsschwingungen). Diese Wechselwirkung zwischen der eingestrahlten elektromagnetischen Strahlung (Infrarotlicht, IR-Licht) und der Probe führt zu einer Schwächung der eingestrahlten Energie, welche abhängig von den Schwingungsniveaus in den Molekülen ist.

Die Lage dieser Absorptionen (deren Intensität, Form und Breite) liefert die Informationen, um welche Atom-/Molekül-Gruppen es sich handelt. Die Absorptionsbanden sind charakteristisch für die Moleküle („Fingerabdruck“). In Abbildung A-22 ist das IR-Spektrum von Harnsäure dargestellt. In Tabelle A-3 sind die charakteristischen Absorptionsbereiche für einige Atomgruppen aufgeführt.

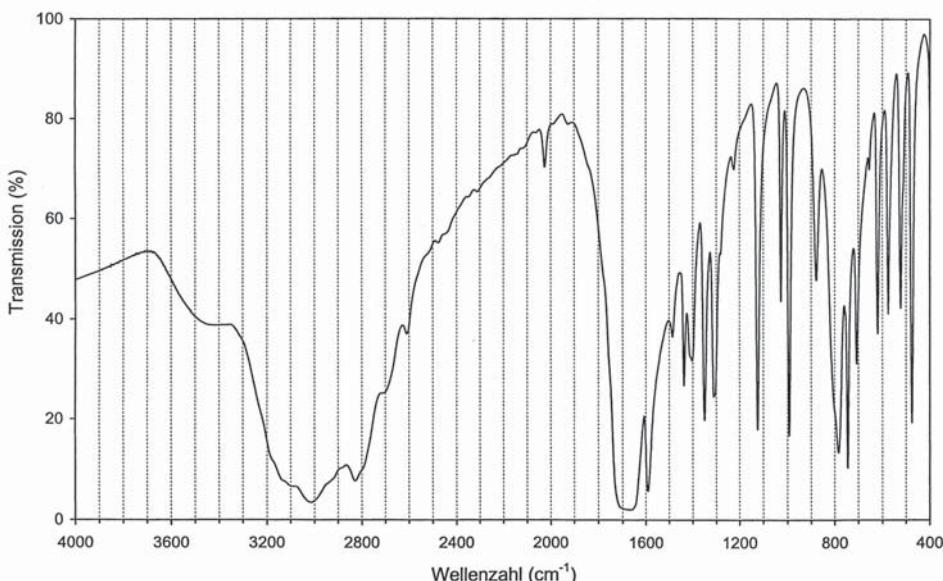


Abbildung A-22: IR-Spektrum von Harnsäure.

Atomgruppe	Charakteristische Schwingung (cm^{-1})	
	Valenzschwingung	Deformationsschwingung
C-H	2500-3000	1300-1500
C=O	1600-1800	
O-H	3100-3600	1100-1400
		1650 (H_2O)
N-H	3200-3500	1550-1650
NH_4^+	3030-3300	1390-1430
PO_4^{3-}	1000-1100	550- 650
CO_3^{2-}	1350-1450	850- 900

Tabelle A-3: Charakteristische Absorptionsbereiche für Atomgruppen.

Für die IR-Analyse werden die Harnsteinsubstanzen in Form von Presslingen in KBr als Einbettungsmittel vermessen. Zur Herstellung eines Presslings ist es notwendig, die Substanz (Harnsteinprobe) und das Kaliumbromid zunächst gut zu vermahlen, um eine homogene Vermischung zu erhalten. Damit keine Dispersioneffekte auftreten, muss die Teilchengröße (< 2,5 μm) kleiner als die Wellenlänge der Infrarotstrahlung sein.

Röntgendiffraktometrie

Grundlagen

Die dreidimensional periodische Anordnung der Atome in einem Kristall, das heißt der Gitterbau der Kristalle, erzeugt bei Bestrahlung mit Röntgenstrahlen (elektromagnetische Strahlung im Wellenlängenbereich $\lambda = 0,03$ bis $0,5 \text{ nm}$) Beugungerscheinungen.

Sind bestimmte geometrische Bedingungen erfüllt, so treten an den Kristallgittern Beugungsmaxima auf, ähnlich den Beugungerscheinungen von Licht an einem Strichgitter. Die Bedingungen können mit Hilfe der Bragg-Beziehung beschrieben werden:

$$n\lambda = 2 d_{\text{hkl}} \sin\theta_{\text{hkl}} .$$

Bei konstanter Wellenlänge λ der Röntgenstrahlung sind die Beugungswinkel θ nur von den Netzebenenabständen d der Atome (Moleküle, Ionen) im Kristallgitter abhängig. Die Geometrie des Kristallgitters bestimmt also zusammen mit der Wellenlänge der Strahlung die Beugungswinkel.

Die unterschiedlichen Intensitäten der einzelnen Beugungsmaxima („Reflexe“) werden durch die Anordnung der Atome innerhalb der Elementarzelle bedingt.

Bei der Röntgenpulverdiffraktometrie wird die ebene Oberfläche des Kristallpulverpräparats mit einem monochromatischen Röntgenstrahl ($\lambda = \text{konstant}$, meist $\text{Cu}_{\text{K}\alpha}$: $\lambda = 1,541 \text{ \AA} = 0,1541 \text{ nm}$) bestrahlt. Diese Methode eignet sich auch besonders gut für die Harnsteinanalyse. Durch die große Anzahl und die regellose Anordnung der Körner bei

der Röntgenpulverdiffraktometrie wird erreicht, dass alle beugungsfähigen Netzebenen einer Kristallart statistisch gleichmäßig verteilt sind und zum Beugungsmuster beitragen.

Diffraktometerverfahren

Bei diesem Verfahren werden die abgebeugten Röntgenstrahlen mit Hilfe eines Zählrohrs registriert. In Abbildung A-23 ist der Strahlengang für ein Zählrohrdiffraktometer dargestellt. Das ebene Pulverpräparat befindet sich im Mittelpunkt des Messkreises, es wird mit der Winkelgeschwindigkeit $^{\circ}/\text{min}$ gegen die Röntgenröhre gedreht. Gleichzeitig wird das Zählrohr mit der doppelten Winkelgeschwindigkeit ($2^{\circ}/\text{min}$) auf dem Messkreis bewegt (so genannte $9/29$ -Technik).

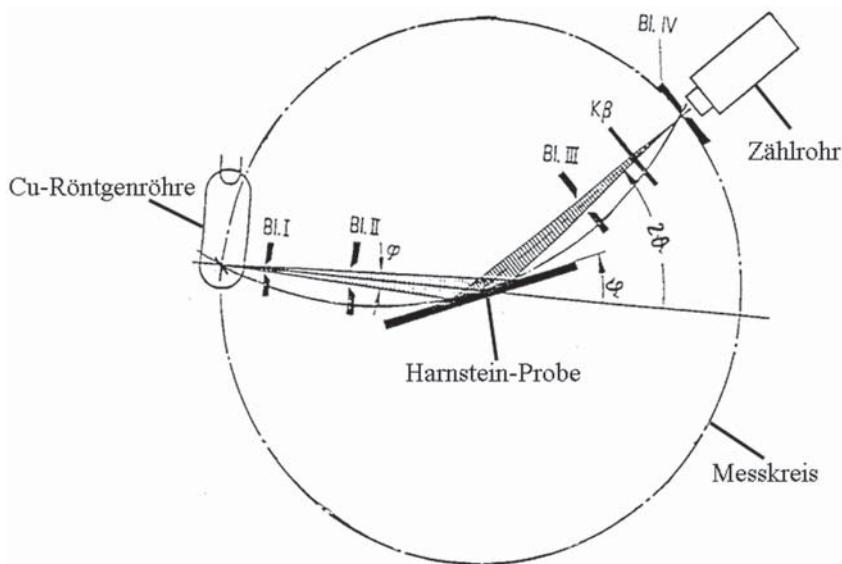


Abbildung A-23: Messkreisanordnung in einem Diffraktometer (D5000 SIEMENS).

Die Interferenzen eines Präparates kommen daher nicht gleichzeitig zur Registrierung, sondern nacheinander. Die vom Strichfokus der Röntgenröhre ausgehende Röntgenstrahlung durchläuft ein Blendensystem, ehe sie auf das Pulverpräparat fällt. Die abgebeugte Strahlung geht wiederum durch ein Blendensystem und trifft schließlich in das Zählrohr. Das Zählrohr fängt stets dann Impulse auf, wenn unter bestimmten Winkelwerten bei den Kristallkörnern die Bragg'sche Gleichung erfüllt ist. Jede kristalline Verbindung ist durch einen Satz von Interferenzen gekennzeichnet. Aber nicht nur die Lage der Interferenzen, sondern auch ihre Intensitätsverteilung ist ein charakteristisches Merkmal für die Substanz. Die Abbildungen A-24 und A-25 zeigen die Röntgendiffraktogramme der beiden wichtigen Harnsteinminerale Whewellit (Kalziumoxalatmonohydrat) und Weddellit (Kalziumoxalatdihydrat).

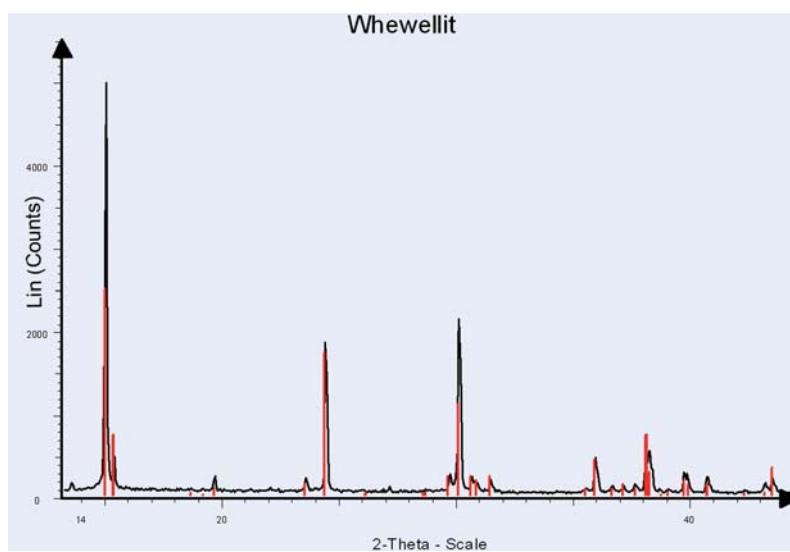


Abbildung A-24: Diffraktogramm einer Harnsteinprobe bestehend aus 100 % Whewellit (Referenzspektrum – rote Linien).

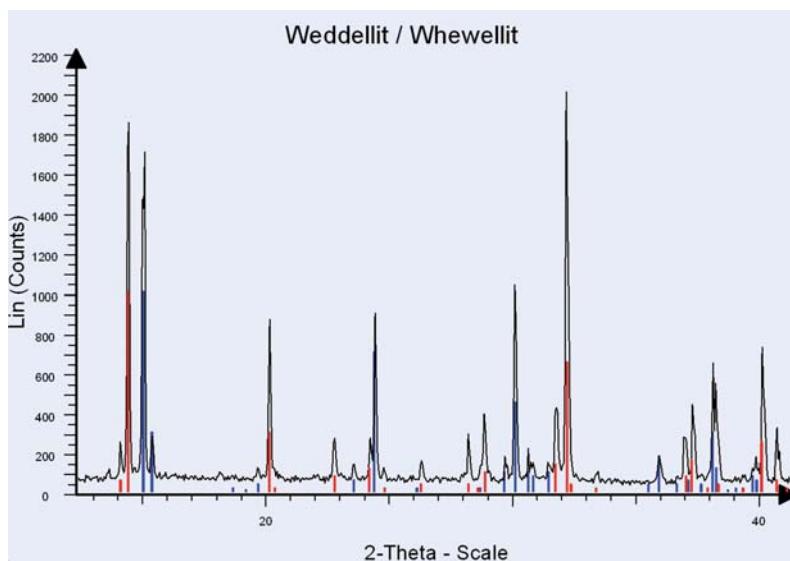


Abbildung A-25: Diffraktogramm einer Harnsteinprobe bestehend aus 50 % Weddellit (blau markierte Linien) und 50 % Whewellit (rot markierte Linien).

Harnsteinanalyse mit Hilfe der Röntgendiffraktometrie

Ein weiterer Vorteil der Methode liegt in der Analyse von Gemischen. Da Harnsteine zu $\frac{2}{3}$ aus Gemischen bestehen, ist für ihre Analyse eine Methode notwendig, die mit Mischungen aus zwei, drei oder gar vier und mehr Komponenten keine Probleme hat [10, 11, 12].

Liegt bei der Röntgendiffraktometrie ein Gemisch aus zwei oder mehr kristallinen Verbindungen vor, so überlagern sich die Interferenzen (Röntgendiffraktogramme) der einzelnen Substanzen. Mit den heute zur Verfügung stehenden Softwareprogrammen können mühelos die koexistierenden Phasen bestimmt werden. Es lassen sich sogar Reflexüberlagerungen, so genannte Koinzidenzen, den einzelnen Phasen wieder zuordnen. Die Nachweisgrenze dieser Methode hängt von der Kristallinität und den Korngrößen der Phasen ab. Für die Kombinationen aus den Kalziumoxalaten, der Harnsäure, Harnsäure-Dihydrat, und Zystin liegt die Nachweisgrenze bei 0,5 bis 2 Gew. %. Bei den Phosphaten (vor allem Apatit [18]) und den Uraten kann die Nachweisgrenze auf 5 bis 8 Gew. % ansteigen, je nach Kristallinität der Probe. Für die gut kristallinen Proben ist auch die quantitative Auswertung deutlich besser, so dass der Fehler unter ± 5 Gew. % liegt. Bei Mischungen mit Apatit können auch Schwankungen von ± 10 Gew. % auftreten [12].

Literatur

1. Armbruster T: Minerale in menschlichen Harnkonkrementen, Teil I, Phosphate. Der Aufschluss 29: 427-433, 1978.
2. Armbruster T: Minerale in menschlichen Harnkonkrementen, Teil II, Oxalate, Urate und andere kristalline organische Verbindungen. Der Aufschluss 32: 313-321, 1981.
3. Asper R: Harnsteinanalytik. Habilitationsschrift, Universität Zürich, 1982.
4. Bichler K-H, Eipper E, Götz T, Lahme S, Hohneder A: Behandlung des Harnsteinleidens. Med. Monatschrift für Pharmazeuten 26: 272-277, 2003.
5. Bichler K-H, Eipper E, Naber K: Infektinduzierte Harnsteine. Urologe A 42: 47-55, 2003.
6. Bichler K-H, Eipper E, Naber K, Braun V, Zimmermann R, Lahme S: Urinary infection stones. Intern J Antimicrobial Agents 19: 488-498, 2002.
7. Bichler K-H, Strohmaier WL, Wilbert DM, Mittermüller B, Eipper E: Harnsteinmetaphylaxe – heute noch aktuell? TW Urologie Nephrologie 8: 44-52, 1996.
8. Bröring S, Bausch W, Bichler K-H: Wertigkeit quantitativer Harnsteinanalysen (Polarisationsmikroskopie und Röntgendiffraktion). Fortschr Urol Nephrol 14: 312-314, 1979.
9. Bruckner A, Bernheim M: Eine mikrochemische mikroskopische Harnsteinanalyse. Ärztl.Lab. 24: 72-78, 1978.
10. Chung FH: Quantitative Interpretation of X-ray Diffraction Patterns of Mixtures. II. Adiabatic Principle of X-ray Diffraction Analysis of Mixtures. J.Appl.Cryst. 7: 526-531, 1974.
11. Chung FH: Quantitative Interpretation of X-ray Diffraction Patterns of Mixtures. III. Simultaneous Determination of a Set of Reference Intensities. J.Appl.Cryst. 8: 17-19, 1975.

12. Eipper E: Quantitative röntgenographische Bestimmung von Harnsteinen. Universität Tübingen, 1991.
13. Hesse A, Bach D: Harnsteine – Pathobiochemie und klinisch-chemische Diagnostik. In: Breuer H, Büttner H, Stamm D (Hrsg.): Klinische Chemie in Einzeldarstellungen. Band 5. Thieme, Stuttgart - New York 1982.
14. Hesse A, Sanders G: Infrarotspektren-Atlas zur Harnsteinanalyse. Thieme, Stuttgart - New York 1988.
15. Hesse A, Claßen A, Röhle G: Labordiagnostik bei Urolithiasis. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1989.
16. Korn S: Polarisationsoptische Harnsteinanalyse. Eigenverlag, Tübingen 1992.
17. Korn S, Bichler K-H, Eipper E, Henzler B, Schreiber M: Methodischer Vergleich von Harnsteinanalysen. Urologe A, Springer Berlin, Heidelberg 32: 232-236, 1993.
18. Lahme S, Bichler K-H, Eipper E, Michels A, Strohmaier WL: Investigations on the pathophysiology of apatite stone disease. In: Rodgers AL et al. (eds.): Urolithiasis 2000. Cape Town. 610-611, 2000.
19. Matouschek E, Huber R-D: Urolithiasis – Pathogenese, Diagnostik, Therapie. Schattauer, Stuttgart – New York 1981.

Diätvorschriften für Harnsteinpatienten

Die Ernährungsberatung spielt im Rahmen der Harnsteinmetaphylaxe eine Rolle. Dabei ist zu bedenken, dass ein großer Teil der steinbildenden und steininhibierenden Bestandteile des Urins ernährungsabhängig sind. So können sich nutritive Einflüsse steinbildend auswirken, z.B. Kalzium, Oxalat, Phosphat, Alkohol, Proteine, Fette u.a. Steinhemmend sind andererseits Zitrat, Ballaststoffe, Flüssigkeit, Vitamine (B₆, C). Es liegt also nahe, eine gezielte Änderung der Ernährungsgewohnheiten als Maßnahme zur Harnsteinmetaphylaxe zu beachten. In Abhängigkeit von der zugrunde liegenden metabolischen Störung sollte deshalb die gezielte Ernährungsberatung als fester Bestandteil der Harnsteinmetaphylaxe gesehen werden.

In Tübingen haben wir in den Jahren von 1998 bis 2002 im Rahmen klinischer Untersuchungen in Zusammenarbeit mit der Allgemeinen Ortskrankenkasse und hier mit maßgeblicher Unterstützung ihres Leiters Herrn Norbert Völkerrath ein Konzept der gezielten, intensivierten Ernährungsberatung verfolgt.⁴⁴ Nach Klassifikation der Patienten in Risikogruppen erfolgte eine kontrollierte Ernährungsberatung. Die Ergebnisse zeigen, dass Risikofaktoren wie Hyperurikosurie oder saurer Urin-pH in einem hohen Prozentsatz der Patienten unter dieser gezielten Ernährungsberatung normalisiert werden können [1, 2]. Für Harnsäurestein-Patienten bedeutet dies, dass dann auf eine medikamentöse Behandlung verzichtet werden kann. Vorteilhaft ist dabei die durchweg hohe Motivation der Harnsteinpatienten zur Ernährungsumstellung, die in den zurückliegenden klinischen Beschwerden begründet ist. Hier besteht im Gegensatz zur Ernährungsberatung anderer Patienten (z.B. mit Diabetes mellitus oder Adipositas) eine wesentlich günstigere Ausgangssituation (Angst vor erneuten Koliken!).

Zum Monitoring der Patienten eignen sich Kontrollen des 24-Stunden-Sammelurins und pH-Bestimmungen durch den Patienten bzw. Messungen des Risiko-Indexes.

Unsere Erfahrungen aus diesen Untersuchungen haben wir neben Ergebnissen anderer Autoren in den nachstehenden Diätvorschriften dargestellt.

Literatur

1. Lahme S, Bichler K-H, Götz T, Krech EM, Völkerrath N, Feil G: Effect of dietary advice on urinary risk factors in stone forming patients. In: European Urolithiasis Meeting, Rotterdam October 2001.
2. Lahme S, Bichler K-H, Krech EM, Völkerrath N: Management of urinary risk factors by dietary advice of stone patients. In: Rodgers AL, Hibbert BE et al. (eds): Urolithiasis 2000, University of Cape Town, 2000.

44 Ein Projekt der Urologischen Universitätsklinik (Ärztlicher Direktor Professor Dr. med. K.-H. Bichler) in Zusammenarbeit mit der AOK Tübingen (Direktor N. Völkerrath) in den Jahren 1998 bis 2002. Dr. med. S. Lahme, E.-M. Krech und Prof. Dr. K.-H. Bichler.

Allgemeine diätetische Empfehlungen für Patienten:

1. Achten Sie auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr. Sie sollten pro Tag ca. 2-3 l Urin produzieren, d.h. je nach Witterung kann dies einer Trinkmenge von 3 l oder mehr entsprechen. Besonders ist auch auf die Trinkmenge *vor dem Schlafengehen* zu achten, denn zu dieser Zeit ist der Urin besonders konzentriert und das Risiko der erneuten Harnsteinbildung besonders hoch. Als Vorschlag für eine ausgewogene Flüssigkeitszufuhr kann der beigelegte Trinkplan dienen.
2. Achten Sie auf einen geringen Anteil von tierischen Eiweißen in der Nahrung. Beschränken Sie sich auf 2 Fleischmahlzeiten pro Woche. Einzelheiten zur Beurteilung von Lebensmitteln im Hinblick auf ihren Anteil an tierischem Eiweiß entnehmen Sie bitte der beigefügten Tabelle.
3. Haben Sie Übergewicht? Durch eine Reduktion Ihres Übergewichts können Sie das Risiko einer erneuten Harnsteinbildung senken.
4. Vermeiden Sie den Konsum größerer Mengen Alkohol. Gegen gelegentliches Trinken geringerer Mengen Alkohol ist nichts einzuwenden.
5. Sorgen Sie für eine angemessene körperliche Bewegung. Besonders für Berufsgruppen mit sitzender Tätigkeit ist die regelmäßige sportliche Betätigung eine wichtige Maßnahme zur Vorbeugung eines erneuten Harnsteins.

Spezielle Diätempfehlungen bei verschiedenen Steinarten:

- Kalziumoxalatsteine und erhöhte Kalziumausscheidung bei vermehrter Aufnahme
- Kalziumoxalatsteine bei erhöhter Oxalsäureausscheidung
- Kalziumoxalatsteine und nierenbedingt erhöhte Kalziumausscheidung
- Harnsäuresteine
- Zystinsteine
- Tabellen zum Eiweiß-, Kalzium-, Oxalsäure-, Harnsäure- und Methioningehalt verschiedener Nahrungsmittel
- Tabellen mit Hydrogenkarbonatgehalten und Kalziumgehalten von Mineralwässern

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Die vorrangige Aufgabe der Harnsteinbehandlung ist die Entfernung des Harnsteins. Je nach Zusammensetzung des Harnsteins besteht jedoch ein erhebliches Risiko einer erneuten Harnsteinbildung, wenn nicht entsprechende vorbeugende Maßnahmen getroffen werden. Dazu ist es erforderlich, eine umfangreiche Untersuchung des Stoffwechsels vorzunehmen. Nur so können etwaige Stoffwechselerkrankungen als Ursache der Harnsteinbildung rechtzeitig erkannt und behandelt werden.

Kalziumoxalatsteine und erhöhte Kalziumausscheidung bei vermehrter Aufnahme

Die Untersuchungen Ihres Stoffwechsels haben ergeben, dass eine vermehrte Kalziumausscheidung als Folge einer vermehrten Kalziumaufnahme aus dem Darm der wesentliche ursächliche Faktor für Ihre Harnsteinbildung ist.

Neben einer **allgemeinen Empfehlung** raten wir Ihnen deshalb zu einer **speziellen Behandlung**.

Spezielle diätetische Empfehlungen:

1. Sorgen Sie für eine reduzierte Kalziumzufuhr mit der Nahrung (600 mg/Tag). Orientieren Sie sich an der beigefügten Liste zum Kalziumgehalt verschiedener Lebensmittel.
2. Nehmen Sie viele Ballaststoffe zu sich.

Nachfolgend finden Sie nun ein Verzeichnis verschiedener Lebensmittel mit dem entsprechenden Kalziumgehalt. Richten Sie sich nach diesen Empfehlungen und notieren Sie Ihre Mahlzeiten auf Ihrem Ernährungsprotokoll! Diese Aufzeichnungen sind die Basis weiterer diätetischer Empfehlungen bei Ihrer nächsten urologischen Behandlung. Bringen Sie deshalb diese Aufzeichnungen zur Untersuchung mit.

Kalziumoxalatsteine bei erhöhter Oxalsäureausscheidung

Die Untersuchungen Ihres Stoffwechsels haben ergeben, dass es infolge einer vermehrten Ausscheidung von Oxalsäure zur Bildung eines Harnsteines gekommen ist.

Neben einer **allgemeinen Empfehlung** raten wir Ihnen deshalb zu einer **speziellen Behandlung**.

Spezielle diätetische Empfehlungen:

1. Sorgen Sie für eine reichliche Kalziumzufuhr (mehr als 1500 mg/Tag) mit der Nahrung. In Ihrer besonderen Situation können Sie damit die Aufnahme von Oxalsäure aus dem Darm vermindern, dann wird auch entsprechend weniger Oxalsäure mit dem Urin ausgeschieden. Orientieren Sie sich an der beigefügten Liste zum Kalziumgehalt verschiedener Lebensmittel.
2. Unterstützen Sie die Kalziumzufuhr durch Genuss von kalziumhaltigen Mineralwässern (mehr als 300 mg Kalzium/Liter; z.B. Bad Niedernauer, Biberacher, Ensinger, Imnauer Apollo).
3. Achten Sie auf eine oxalsäurearme Ernährung. Beigefügte Tabelle zeigt Ihnen, welche Lebensmittel für Sie geeignet sind.

Nachfolgend finden Sie nun ein Verzeichnis verschiedener Lebensmittel mit dem entsprechenden Kalzium- bzw. Oxalatgehalt. Richten Sie sich nach diesen Empfehlungen und notieren Sie Ihre Mahlzeiten auf Ihrem Ernährungsprotokoll! Diese Aufzeichnungen sind die Basis weiterer diätetischer Empfehlungen bei Ihrer nächsten urologischen Behandlung. Bringen Sie deshalb diese Aufzeichnungen zur Untersuchung mit.

Kalziumoxalatsteine und nierenbedingt erhöhte Kalziumausscheidung

Die Untersuchungen Ihres Stoffwechsels haben ergeben, dass eine vermehrte Kalziumausscheidung als Folge einer Nierenfunktionsstörung der wesentlichste ursächliche Faktor für Ihre Harnsteinbildung ist.

Neben einer **allgemeinen Empfehlung** raten wir Ihnen deshalb zu einer **speziellen Behandlung**.

Spezielle diätetische Empfehlungen:

1. Sorgen Sie für eine normale Kalziumzufuhr mit der Nahrung (1000-1200 mg/Tag). Orientieren Sie sich an der beigefügten Liste zum Kalziumgehalt verschiedener Lebensmittel.
2. Halten Sie keine kalziumarme Ernährung ein. Aufgrund des Kalziumverlustes über die Nieren benötigt Ihr Körper eine angemessene Kalziumzufuhr. Andernfalls käme es zu einer vermehrten Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen (Entkalkung).

Nachfolgend finden Sie nun ein Verzeichnis verschiedener Lebensmittel mit dem entsprechenden Kalziumgehalt. Richten Sie sich nach diesen Empfehlungen und notieren Sie Ihre Mahlzeiten auf Ihrem Ernährungsprotokoll! Diese Aufzeichnungen sind die Basis weiterer diätetischer Empfehlungen bei Ihrer nächsten urologischen Behandlung. Bringen Sie deshalb diese Aufzeichnungen zur Untersuchung mit.

Harnsäuresteine

Die Untersuchungen Ihres Stoffwechsels haben ergeben, dass neben einer vermehrten Ausscheidung von Harnsäure mit dem Urin vor allem eine Veränderung des Urin-pH-Wertes die wesentliche Ursache für die Harnsteinbildung darstellt.

Neben einer **allgemeinen Empfehlung** raten wir Ihnen deshalb zu einer **speziellen Behandlung**.

Spezielle diätetische Empfehlungen:

1. Trinken Sie alkalisierende Mineralwässer (z.B. Fachinger oder Heppinger). Orientieren Sie sich an beiliegender Mineralwasserliste. Entscheidend ist der Bikarbonat (HCO_3)-Gehalt des Wassers, der über 1500 mg/l liegen sollte. Günstig sind auch alkalisierende Fruchtsäfte (Zitronensaft, Orangensaft, Grapefruit-Säfte).
2. Die tägliche Harnsäuremenge sollte 500 mg/Tag nicht überschreiten. Orientieren Sie sich bitte an beiliegender Tabelle.
3. Essen Sie pro Mahlzeit nicht mehr als 150 g Fleisch oder beschränken Sie sich auf 1-2 Fleischmahlzeiten pro Woche. Ebenso sollten Sie 2-3 wurstfreie Tage pro Woche einhalten.
4. Bevorzugen Sie pflanzliche Lebensmittel. Achten Sie aber auch dabei auf den Harnsäuregehalt.
5. Nehmen Sie reichlich Zitrusfrüchte zu sich.

Nachfolgend finden Sie nun ein Verzeichnis verschiedener Lebensmittel mit dem entsprechenden Harnsäuregehalt. Außerdem sind verschiedene Mineralwässer genannt, die für eine Harnalkalisierung in Frage kommen. Richten Sie sich nach diesen Empfehlungen und notieren Sie Ihre Mahlzeiten auf Ihrem Ernährungsprotokoll! Diese Aufzeichnungen sind die Basis weiterer diätetischer Empfehlungen bei Ihrer nächsten urologischen Behandlung. Bringen Sie deshalb diese Aufzeichnungen zur Untersuchung mit.

Zystinsteine

Die Untersuchungen Ihres Stoffwechsels haben ergeben, dass als wesentlicher ursächlicher Faktor für die Harnsteinbildung eine deutliche Erhöhung der Zystinausscheidung vorliegt. Dabei handelt es sich um eine ererbte Erkrankung, die infolge einer Nierenfunktionsstörung zu einer vermehrten Ausscheidung von Zystin führt. Da die Neigung zur immer wiederkehrender Harnsteinbildung sehr hoch ist, raten wir dringend zu einer weiterführenden, vorbeugenden Behandlung.

Neben einer **allgemeinen Empfehlung** raten wir Ihnen deshalb auch zu einer **speziellen Behandlung**.

Spezielle diätetische Empfehlungen:

1. Reduzieren Sie methioninhaltige Lebensmittel. Methionin wird im Stoffwechsel zu Zystin umgewandelt und erhöht deshalb das Angebot an Zystin. Ein Verzeichnis des Methioningehalts verschiedener Lebensmittel finden Sie im Folgenden.
2. Trinken Sie alkalisierende Mineralwässer (z.B. Fachinger oder Heppinger). Orientieren Sie sich an beiliegender Liste von Mineralwässern. Entscheidend ist der Bikarbonat (HCO_3^-)-Gehalt des Wassers, der über 1500 mg/l liegen sollte. Günstig sind auch alkalisierende Fruchtsäfte (Zitronensaft, Orangensaft, Grapefruit-Säfte).

Nachfolgend finden Sie nun ein Verzeichnis verschiedener Lebensmittel mit dem entsprechenden Methioningehalt. Richten Sie sich nach diesen Empfehlungen und notieren Sie Ihre Mahlzeiten auf Ihrem Ernährungsprotokoll! Diese Aufzeichnungen sind die Basis weiterer diätetischer Empfehlungen bei Ihrer nächsten urologischen Behandlung. Messen Sie bitte außerdem dreimal täglich den pH-Wert des Urins und tragen Sie diese Messung in das dafür vorgesehene Heftchen ein. Bringen Sie diese Aufzeichnungen zur Untersuchung mit.

Tabellen zur Ernährung bei Harnsteinleiden

Tabellen zum Eiweiß-, Kalzium-, Oxalsäure-, Harnsäure- und Methioningehalt verschiedener Nahrungsmittel

Tabelle A-4: **Eiweißgehalt** verschiedener Lebensmittel [1, 2].

Lebensmittel		Eiweißgehalt (g/100g)
Milch	Frischmilch, H-Milch (alle Fettgehaltsstufen), Ziegenmilch	3,6
	Schafsmilch	5,3
Milchprodukte	Sahne, süß, Crème fraiche, 30% Fett; Sahne, sauer	2,4 – 2,8
	Dickmilch, Joghurt, Kefir (alle Fettgehaltsstufen), Buttermilch, Kaffeesahne 10% Fett	3,1 - 3,5
	Kondensmilch, 7,5% Fett, 10% Fett, 4% Fett	6,5 – 9,4
Käse	Tresana, Frischkäse	2,6
	Ricotta Käse	9,5
	Doppelrahmfrischkäse, 60% Fett i. Tr., Schichtkäse + Speisequark 40% i. Tr.	11,1
	Hüttenkäse, Schichtkäse, 10-20% Fett i. Tr., Speisequark, 20% Fett i. Tr.	12,5
	Rahmfrischkäse, 50% Fett i. Tr., Schmelzkäse, 60% Fett i. Tr., Speisequark, mager	13,5
	Schmelzkäse, 45% Fett i. Tr.	14,4
	Schafskäse, 40% Fett i. Tr.	16,7
	Feta Käse, Camembertkäse, 60% Fett i. Tr.	17,0 – 17,9
	Gorgonzola Käse, Mozzarella Käse, Romadur 50% Fett i. Tr.	19,4 – 19,9
	Butterkäse, 50% Fett i. Tr., Camembertkäse, 45-50% Fett i. Tr., Edelpilzkäse, 50% Fett i. Tr., Romadur, 45% Fett i. Tr., Ziegenkäse, Roquefort Käse, Münsterkäse, 45% Fett i. Tr.	21,0 – 21,6
	Brie Käse, 50% Fett i. Tr., Camembertkäse 40% Fett i. Tr., Limburgerkäse, 40% i. Tr.	22,5
	Romadurkäse 20-40% Fett i. Tr., Camembertkäse, 30% Fett i. Tr.	23,1 – 23,7
	Edamerkäse, 45% Fett i. Tr.	24,8

Lebensmittel		Eiweißgehalt (g/100g)
Käse	Bel Paese Käse, Chesterkäse 50% Fett i. Tr., Goudakäse, 45% Fett i. Tr.	25,4
	Edamerkäse 30-40% Fett i. Tr., Limburgerkäse, 20% Fett i. Tr., Tilsiterkäse, 45% Fett i. Tr.	26,1 - 26,4
	Emmentalerkäse, 45% Fett i. Tr., Tilsiterkäse, 30% Fett i. Tr., Gruyère Käse, Harzer, Mainzer	28,7 – 29,8
	Parmesankäse	35,6
Eier	Hühnerei	12,9
Fleisch	Hammelfleisch (Keule, Brust), Schweinefleisch (Bug, Schlegel, Vordereisbein), Rindfleisch (Hochrippe)	18,0 – 18,6
	Rindfleisch (Bug + Brust), Ziegenfleisch	19,5
	Kalbfleisch (Filet), Ochsenschwanz, Rindfleisch (Filet), Schweinefleisch (Kamm, Filet-Kotelett)	19,8 – 20,4
	Kalbfleisch (Bug, Haxe, Keule, Kotelett, Hals), Rindfleisch (Oberschale, Querrippe, Kamm, Fehlrippe, Keule, Tartar)	20,8 – 21,3
	Rindfleisch (Roastbeef)	21,6
	Rinderhackfleisch	22,9
Geflügel	Gans	15,7
	Ente, Huhn, Truthahn	18,1 – 24,1
Wild	Wildschwein, Hirsch, Kaninchen, Hase, Reh	19,5 – 22,4
Innereien	Kalbsherz, Rinderzunge, Niere, Rinderherz, Kalbsbries, Kalbszunge, Kalbsleber, Rinderleber	15,9 – 19,7
Wurst	Speck (durchwachsen)	9,1
	Kalbsbratwurst, Leberkäse, Münchener Weißwurst, Gelbwurst, Knackwurst	11,4 – 11,8
	Bockwurst, Frankfurter Würstchen, Jagdwurst, Leberwurst, Mortadella, Bratwurst, Lyoner, Mettwurst	12,4 – 12,7
	Dosenwürstchen, Blutwurst, Fleischwurst, Regensburger, Fleischkäse, Leberpastete, Wiener Würstchen	13,0 – 14,9
	Bierschinken, Putenwurst	15,6
	Cervelatwurst, Salami, deutsche, Schweineschinken, roh	16,9 – 18,0
	Bockwurst	19,3
	Kasseler, Truthahn-Paprikawurst	20,8

Lebensmittel		Eiweißgehalt (g/100g)
Wurst	Corned beef, deutsch, Schweineschinken, gekocht	21,4
	Corned beef, amerikanisch	25,3
	Bündner Fleisch	39,0
Fisch	Aal, Matjeshering, Tintenfisch	15,0 – 16,0
	Flunder, Sprotte, Steinbutt, Scholle, Seezunge, Kabeljau, Renke (Felchen), Schellfisch, Schleie, Barsch, Hecht, Hering, Karpfen, Rotbarsch, Seelachs	16,7 – 18,3
	Makrele, Lengfisch, Zander, Forelle, Sardine	18,7 – 19,5
	Heilbutt, Lachs, Sardelle, Thunfisch	20,1 – 21,5
Fisch-waren	Hering in Gelee	12,7
	Heringsfilet in Tomatensoße	14,8
	Bismarckhering, Lachs in Öl, Brathering	16,4 – 16,8
	Aal, geräuchert, Krebsfleisch in Dosen	17,9
	Garnele, Sprotten geräuchert, Salzhering	18,6 – 19,8
	Makrele, geräuchert, Bückling, Schillerlocken	20,7 – 21,2
	Thunfisch in Öl, Ölsardinen	23,8 – 24,1

Tabelle A-5 a: Lebensmittel mit **geringem Kalziumgehalt** [1, 2].

Lebensmittel mit geringem Kalziumgehalt	Kalziumgehalt (mg/100g)
Butter	15
Doppelrahmfrischkäse, 70% Fett i.Tr.	70
Schlagsahne, Speisequark, 20% Fett i.Tr.; Speisequark, mager	80 - 90
Kaffeesahne, Saure Sahne, Schmand, Crème fraiche, Speisequark, 40% Fett i.Tr.; Hüttenkäse	100
Buttermilch	110
Frischmilch, H-Milch, Joghurt, Dickmilch, Kefir, Molke alle Fettgehaltsstufen, Mainzer Harzer	120

Tabelle A-5 b: Lebensmittel mit **mittlerem Kalziumgehalt** [1, 2].

Lebensmittel mit mittlerem Kalziumgehalt	Kalziumgehalt (mg/100g)
Eiscreme	150
Kondensmilch	250
Romadur, 30% Fett i.Tr.; Camembert, Brie 60% Fett i.Tr.; Romadur, 20% Fett i.Tr.	380 - 450

Tabelle A-5 c: Lebensmittel mit **hohem Kalziumgehalt** [1, 2].

Lebensmittel mit hohem Kalziumgehalt	Kalziumgehalt (mg/100g)
Edelpilzkäse, Schmelzkäse (20% Fett i.Tr.)	500
Limburger (20-40% Fett i. Tr.)	540
Schmelzkäse 45% Fett i. Tr.; Camembert 45% Fett i. Tr.	550 - 570
Feta (Schafskäse), Gorgonzola, Camembert 30% Fett i. Tr.	600
Rocquefort	660
Butterkäse, Chester, Edamer, Gouda, Tilsiter	800
Emmentaler	1020
Parmesan	1300

Tabelle A-6: **Oxalsäuregehalt** verschiedener Lebensmittel [1, 2].

Lebensmittel		Oxalsäuregehalt mg/100g
Gemüse	Erbsen, Feldsalat, Gurken, Lauch, Paprika, Radieschen, Schwarzwurzeln	0,0
	Spargel (gekocht)	1,7
	Kopfsalat	2,2
	Kartoffeln, Tomaten, Karotten, Rosenkohl, Blumenkohl, Rotkohl, Grünkohl	5,2 – 7,2
	Sellerie	15,2
	Karotten (gekocht)	22,7
	Bohnen (gekocht)	29,7
	Rote Beete (gekocht)	109,0
	Petersilie	166,0
	Rhabarber	573,0
Obst	Spinat	571,0
	Mangold	650,0
	Ananas, Äpfel, Bananen, Pfirsiche	0,7 - 2,5
	Aprikosen, Birnen, Orangen, Kirschen, Trauben	6,2 – 7,9
Fleisch	Pflaumen	11,9
	Brombeeren, Erdbeeren, Himbeeren	12,4 – 16,4
Fleisch	Huhn, Lamm, Rind, Schwein	1,1 - 1,6
sonstiges	Eier, Milch	0,5 – 0,7
	Brot (hell)	6,9
	Brot (dunkel)	20,9
	Kaffee, Fruchtsäfte	1,0 – 1,2
	Kakaopulver	623
	Teeblätter (schwarz)	375 - 1450

Tabelle A-7: **Harnsäuregehalt** verschiedener Lebensmittel [1, 2].

Lebensmittel		Harnsäuregehalt (mg/100g)
Fleisch, Innereien und Geflügel	Fleischextrakt	3500
	Bries	1030
	Herz	400
	Leber	340
	Nieren	240
	Huhn, Schlegel; Gänsebrust	110 - 114
	Lammkeule, Kalbshaxe, Rinderfilet	120 - 130
	Hammelbraten, Putenschnitzel, Schweinefleisch	150
	Rinderbraten	170
	Huhn, Brust; Ente	175 - 183
	Kalbsbraten	193
	Wild (Fasan, Hase, Hirsch, Reh)	150 - 170
Wurst	Mettwurst, Bierschinken, Jagdwurst, Blutwurst	70 - 90
	Salami	104
	Fleischwurst, Mortadella	130
	Leberwurst, Schinken, roh/gekocht, mager	177 - 198
Fisch	Räucheraal	80
	Scholle, ohne Haut	130
	Kabeljau, Karpfen, Rotbarsch, Krabben	150 - 165
	Lachs, Makrele, geräuchert	174 - 186
	Hering, mit Haut; Thunfisch, in Öl; Forelle, geräuchert; Bückling, mit Haut	280 - 318
	Anchovis, Sardellen, Miesmuscheln	360 - 370
	Ölsardinen	399
Gemüse	Kartoffeln	5
	Artischocken, Paprika, rot; Rosenkohl, Rote Beete, Spinat, Schwarzwurzeln	56 - 71
	Petersilie	83
	Bohnen, weiß; Erbsen, grün, frisch	130 - 145
	Kichererbsen	164
	Sojabohnen, Schrot; Linsen, getrocknet	196 - 198
	Sojabohnen, getrocknet	356
Pilze	Pfifferlinge, Morcheln, Champignons, Steinpilze	30 - 78

Lebensmittel		Harnsäuregehalt (mg/100g)
Obst	Bananen	57
	Datteln, Feigen, Pflaumen, Aprikosen, getrocknet	54 - 73
	Rosinen	107
Nüsse und Getreide	Walnuss	26
	Haselnuss, Mandel	41
	Erdnuss - Sesamsamen	74 - 88
	Leinsamen - Sonnenblumenkerne	105 - 157
Brot	Weißbrot	15
	Mischbrot, Weizenvollkornbrot	36 - 40
	Knäckebrot, Zwieback	60
Hartwaren	Nudeln - Vollkornnudeln, gekocht	42 - 64
	Reis, poliert, gekocht; - ungeschält, gekocht	54 - 69
	Weizengrieß	55
	Cornflakes	83
	Weizenkleie	142
	Haferflocken	187
	Weizenkeime	842
sonstiges	Fruchtsäfte	0
	Tee/ Kaffee	2 - 4
	Marzipan, Nougat	56
	Nuss-Nougat-Creme	70
	Schokolade, Vollmilch; Müsli-Riegel	91 - 95
	Butter/Margarine	0
	Vollei	2
	Tofu	68
	Milch, Milchprodukte	0 - 30

Tabelle A-8: **Methioningehalt** verschiedener Lebensmittel [1, 2].

Lebensmittel		Methioningehalt (mg/100g)
Obst allgemein sehr methioninarm		
Gemüse	Auberginen, Karotten, Tomaten, Rotkohl, Salat, Weißkohl, Zwiebel, Kohlrabi, Paprika, Spargel, Bohnen, grün; Kartoffeln	0,8 – 3,1
	Spinat, Blumenkohl, Rosenkohl, Grünkohl, Erbsen, Mais	4,3 – 5,5
	Sojabohnen	64,0
Pilze	Pfifferlinge, Champignons	0,8 – 2,3
Milch und Käse	Margarine	0,6
	Butter	1,9
	Buttermilch, Trinkmilch	8,3
	Doppelrahmfrischkäse	37,0
	Camembert, Speisequark	48,0
	Emmentaler	71,0
Brot	Brot und Backwaren, Cornflakes, Reis	11,0 - 15,0
	Haferflocken, Eierteigwaren	20,0
Nüsse	Kokosnüsse	7,0
	Haselnüsse	16,0
	Walnüsse, Mandeln, Erdnüsse	22,0 – 28,0
Fleisch und Geflügel	Roastbeef, Schweinekotelett, Hochrippe, Kalbskotelett, Kalbsfilet, Schweinefilet	41,0 – 48,0
	Brathuhn, Pute	54,0 – 56,0
	Niere, Leber	35,0 – 46,0
	Salami, Schinken, Rohwurst	38,0 – 48,0
	Corned beef	56,0
Fisch	Aal	43,0
	Forelle, Kabeljau, Rotbarsch, Scholle, Hering, Makrele, Sardine, Lachs, Thunfisch	50,0 – 60,0
	Heilbutt	68,0
sonstiges	Eier	68,0
	Hefe	29,0

Literatur:

1. Aign W, Elmada I, Fritzsche D, Muskat E: Nährwert-Kalorien-Tabelle 2004/2005, Gräfe und Unzer 2004.
2. Ernährungsberatungsprogramm PRODI® 5 Euro.
Nutri-Science GmbH, Reichsgrafenstrasse 11, D-79102 Freiburg

Tabelle A-9: Hydrogenkarbonatreiche Mineralwässer (Gehalte von HCO_3^- und Ca^{2+} in mg/l, $HCO_3^- > 1500$ mg/l)

Name des Mineralwassers	HCO_3^- (mg/l)	Ca^{2+} (mg/l)
Selters (Taunus)	1580,0	117,0
Staatl. Fachingen	1723,0	113,3
Göppinger Sauerbrunn	1774,0	318,0
Gerolsteiner Stille Quelle	1779,0	337,0
Apollinaris	1788,0	94,9
Gerolsteiner Sprudel	1817,0	347,0
Gerolsteiner Stern	1917,0	363,7
Göppinger St. Christophorus	2006,0	323,0
Göppinger	2284,5	313,0
Christophsquelle, Göppingen	2423,0	323,0
Heppinger	2891,0	116,0
Vichy	3000,0	100,0
Adelheid-Quelle	3001,0	152,0

Tabelle A-10: Kalziumarme Mineralwässer ($Ca < 120$ mg/l)

Name des Mineralwassers	Ca (mg/l)
Kissleger Quelle	1,40
Christinen Brunnen	4,80
Volvic	10,40
EuroPerl, Anna-Quelle, Bad Griesbach	19,00
Aegidiusquelle	43,80
Bad Godesberger	54,00
Überkinger	56,10
Überkinger Quelle	56,10
Nürtinger Heinrichsquelle	75,80
Evian	81,80
Apollinaris	94,90
Vichy	100,00
Staatl. Fachingen	113,30
Heppinger	116,00
Selters (Taunus)	117,00

Tabelle A-11: **Kalziumreiche Mineralwässer (Ca > 300 mg/l)**

Name des Mineralwassers	Ca (mg/l)
Remstal Quelle	300,60
Remstal Sprudel	300,60
Bad Niedernauer-Römerquelle	309,50
Römer Quelle	310,00
Göppinger	313,00
Göppinger Sauerbrunn	318,00
Rippoldsauer	321,00
Göppinger St. Christophorus	323,00
Niedernauer Sprudel	325,50
Gerolsteiner Stille Quelle	337,00
Imnauer Fürstenquelle	344,90
Gerolsteiner Sprudel	347,00
Römerquelle N	348,00
Christophsquelle, Göppingen	354,00
Starzach Quelle	357,00
Niedernauer Römerquelle	359,70
Gerolsteiner Stern	363,70
Starzacher Quelle	430,00
Biberacher	457,00
Contrex	467,00
Ensinger Sprudel	486,00
Ensinger Burgbrunnen	492,20
Ensinger Mineralquelle	500,00
Breisgauer	507,00
Imnauer Fürstin-Eugenie Quelle	538,30
Imnauer Apollo	547,80
Fontanis	574,00
Bad Niedernauer	601,00
Filippo	604,00
Imnauer Quelle 3 Apollo	609,20
Obernauer Löwensprudel	651,30

Sachverzeichnis

A

Abdomen, akutes 109
 Abgangsfähigkeit 134, 148
 Acetazolamide (Diamox®) 272 *Siehe Carboanhydrasehemmer*
 Acetohydroxamsäure -
 AHA *Siehe Ureaseinhibitoren*
 Acetylsalizylsäure 141
 Aciclovir 72, 272
 Acidifizierungsdefekte 81
 Acidifizierungsstörung 81, 90
 Acimol® 253, 262
 Adenin (2,8-Dihydroxyadenin) 127, 205, 215, 225, 227–228
 Adenin-Phosphor-Ribosyl-Transferase (APRT) 72, 226–228
 Adhäsion 78, 90, 93, 251
 Adipositas 32, 52, 152, 335
 Adnexitis 110
 Adrenalinausschüttung 35
 Affluenz 69, 234, 246 *Siehe Überkonsumption*
 Agglomeration 66, 76
 Aggregation, Kristalle 74, 76, 91–93, 250–251
 Aktivitätsprodukt-Index (AP-Index CaOx) 231
 Alanin-Glyoxylat-Transaminase 241
 Albright-Syndrom 71
 Alkalisierung 221, 246, 261, 271
 Alkalisierung, Urin 218, 220, 223, 227, 238, 252, 269, 341
 Alkalizitrat 158, 192, 218–224, 238, 246–247, 269, 273, 312
 Allantoin 215
 Allopurinol 71, 215, 221, 223–225, 229, 246, 253, 271–272
 Alterationen, zelluläre 65, 92
 Aminosäuretransport 263–265 *Siehe Zystin*
 Ammonium 72, 229
 Ammoniumchloridbelastung 211, 252, 259, 261 *Siehe Säurebelastungstest*
 Ammoniumuratsteine 232, 256

Amplatz(schaft) 174–176
 Analyse, chemische 96, 205, 322
 Analysen (quantitativ, qualitativ) 66, 243, 316, 327
 Anamnese 109–111, 126, 133, 142, 261, 271
 Angiotensin I Converting Enzyme 81
 Antacida
 - kalziumbindend 272
 - phosphatbindend 272
 - silikathaltig 272
 Anthranilsäure-Derivate 272
 Antibiotikaprophylaxe 289, 294
 Antiphlogistika, nichtsteroidale (NSAIDs) 135, 139, 272
 Apatit 36, 77, 156, 205, 208, 248–249, 253, 328, 333
 Apatitkristalle 72, 207
 Apoptose 90
 Appendizitis 110, 133
 Arginin 264
 Auskristallisation 72, 271–272
 Ausscheidungsurographie 113–114, 133–134
 Azidität, titrierbare (TA) 299
 Azidose
 - distale renale tubuläre Azidose (dRTA) 78, 81–82, 258, 261, 289, 298
 - metabolische 69, 259
 - proximale renale tubuläre Azidose 71
 - renale tubuläre Azidose (RTA) 81, 128, 245, 250, 258–263

B

Bader 14, 16–17
 Bakteriurie 141, 287, 294
 - asymptomatische 283, 293–294
 Definition 293
 Diagnostik 293
 Basalmembran 83, 88, 90, 93
 Basisdiagnostik 111, 210
 Bedingungen
 - geographische 126
 - hygienische und diätetische 125
 - sozioökonomische 33–34, 126
 Behandlungsfälle, vollstationäre 54–55
 Alter 55–56
 Geschlecht 55

- Behandlungsraten, stationäre 56–58
Belastung, erbliche 127 *Siehe* hereditäre Einflüsse
Benzbromaron *Siehe* Urikosurika
Bikunin 74
bildungsbende Diagnostik 118, 119, 133
bildungsbende Verfahren 111, 116, 251
 Differentialindikation 117
 Funktionsbeurteilung 117
 Kinder 128
 Kosten 118
 Nebenwirkungen 117
 Schwangerschaft 134
 Strahlenschutz 117
 Therapieorientierung 118
 Verfügbarkeit 117
 Verlaufsuntersuchungen 118
Bildungsprodukt 67, 230
Biofilm, Harnwegsinfekt 290–291
Biomineralisierung 5, 65, 93, 213, 229
Blanel® 220–221, 223, 238, 269
Blutbild 110, 293
Blutgerinnung 167
Blutgerinnungsstörungen 109
Blutuntersuchung 110, 158, 210
Bone Mineral Density (BMD) 320 *Siehe* Knochendichte
Bonn-Risk-Index (BRI) 211, 232–233, 240, 247, 309
 Durchführung 309
 Methode 309
Bougierung 174–177, 182–183
Bozzinis Lichtleiter 20
Bruchschneider 14
Brushit 36–37, 66, 72, 205, 208, 248–249, 328 *Siehe* Kalziumhydrogenphosphat-Dihydrat
Brushitstein 37, 152, 156, 211, 248–249, 253 *Siehe* Kalziumhydrogenphosphat
- C
- Calcitonin 71, 233, 301, 304
Calprotein 74
CaOx-Kristalle 76, 90, 249
Captopril 268 *Siehe* Mercaptomethylpropionyl-Prolin
Carboanhydrasehemmer 271–272
- cell surface molecules 89
Chelatoren 76 *Siehe* Komplexoren
Chemolitholyse 158, 192, 221, 262
 - lokale 269
Chemotherapeutika 71, 272
chirurgische Eingriffe 13, 16, 128
Cholelithiasis 51, 53, 110
Civiale *Siehe* Lithotritor (Civiale)
clinical insignificant residual fragments (CIRF) 273
Colitis Ulcerosa 68, 243
Computertomographie 111, 113, 116, 119
 Nativ-CT 116, 119
 Non-contrast Spiral Computertomographie (NCCT) 128
 Schwangerschaft 134
 Strahlenbelastung 117
Crystal matrix protein 74
- D
- Debré-De Toni-Fanconi-Syndrom 71, 227 *Siehe* Tubulusschäden
Desintegration
 Methoden der D. 178 *Siehe* Lithotripsie
 Steindesintegration 151, 168, 174, 177, 183, 187
Diagnosenerfassung, in Krankenkassendaten 45
Diagnoseraten Urolithiasis 32, 48
 Alter und Geschlecht 49–50
Diagnostik, primäre, bei Harnleiterstein 108–109
Diaminomonokarbonsäuren 264
Diätempfehlungen
 - allgemeine 336
 - spezielle 338–342
Diathese, harsaure 72, 78, 82–83, 109, 158, 210, 213, 216, 221, 224 *Siehe* Säurestarre
Diätvorschriften 335
Dicarboxylat Transporter 95
Dichte des Urins (spez. Gewicht) 212
Differentialtherapie 23, 148–149
Diffaktometerverfahren 331
Dihydroxyadenin
 2,8-Dihydroxyadenin 127, 205, 225, 227–228
 2,8-Dihydroxyadeninstein 211, 227

- 2,8-Dihydroxyadeninurie (DHA) 72, 126, 128
 Dissoziationskonstante 214
 distale renale tubuläre Azidose (dRTA) 78, 81–82, 258, 261, 289, 298
 Diurese 212, 223, 253
 Steigerung der D. 212, 224, 231, 263, 271, 311
 Diuretika 71
 Etacrynsäure 71
 Furosemid 71, 263
 Mannit 71
 Divertikulitis 110
 Dopa 71
 Dopamin 71
 Doppelnierebildung 126
 double X-ray absorption 236,
Siehe Osteodensitometrie
 Durchbruchsinnovationen 148
 Dye-Laser, gepulster 136
 Dysfunktionen, tubuläre 81, 90
- E**
- Eiweißsteine** *Siehe* Matrixsteine
 Endoskopie 168, 178, 182, 184–187, 261
 endoskopische Verfahren 5, 23, 111, 129, 142, 148–149, 155, 164, 167–171, 189, 262–263
 Endozytose 88–89, 92
 Enterocyte-Calcium-ATPase 95
 Entrierschäfte 185–186
 Epidemiologie 5, 31, 126, 284
 EQUIL 231
 Erasmus von Rotterdam 17
 Erkrankung
 - monogenetische 94–95, 125–126
 - polygenetische 94, 126–127
 Ernährungsberatung 223, 335
 Ernährungsgewohnheiten 33–36, 335
 Etacrynsäure 71
 Ethnizität 32, 35
 extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL) 5, 37, 60–61, 118, 148, 150
 DJ-Katheter 161
 im Kindesalter 161
 Indikationen 149, 152
 Komplikationen 163, 166
 Kontraindikationen 141, 167
 Nebenwirkungen 164
 Stoßwellenerzeugung 151
 Extrauteringravität 110
- F**
- Fanconi-Syndrom (proximale RTA) 71, 227
 Fettsäureradikale 90, 93
 Fettseifenbildung 243
 Filtrationsrate, glomeruläre (GFR) 317–318
 fixed particles theory 78
 Flankenschmerzen 107, 117, 120, 287
 Fluorchinolone 286, 288, 290–291
 Fornixruptur 105, 107, 115
 free particles theory 78, 93
 Frührezidiv (HWI) 294
 Funktionstests 211, 235
 Furosemid 71, 263
- G**
- β-Galactosidase 81
 Gendefekt 72, 94, 126, 228
 monogenetisch 38, 126, 264
 polygenetisch 126–127
 geographische Variationen 32
 Gerinnung 111
 Geschlechtsunterschied 49, 126
 Geschlechtsverteilung 34
 Gicht 17, 54, 71, 216, 224
 Gil Vernet 26 *Siehe* Pyelolithotomie
 Glutaminsäure-Glyoxyl-Transaminase 241
 Glykokortikoide 272
 Glykolsäure (Glykolat) 241, 245
 Glykosaminoglykane (GAG) 72–76, 251–252
 Glyoxalat 241, 272
 Glyoxylatreduktase 241
 Glyoxylsäure 242
 Gmünder Ersatzkasse (GEK) 6, 32, 45, 125
 Guanin 215, 225

H

- Handwerkschirurgen 16, 19
Harnblasensteine 34, 126, 131, 144, 161, 191–192, 258
- kindliche 36
Harndilution 212, 223, 247, 266 *Siehe* Diurese
Harnglas 14 *Siehe* Matula
Harnleiterkolik 110, 118, 119, 139
Harnleitersteine 106–108, 112–115, 139, 146–148, 160, 181
- distale 129, 141, 149, 161, 180
- mittlere bzw. proximale 130, 149, 161, 180, 183
Behandlungskonzepte 180
primäre Diagnostik 108
Harnleiterverweilschiene 136
Harnröhrensteine 193
Harnsäure 36, 66, 72, 82, 91–92, 115, 129, 204–205, 214–217, 229, 245–247, 328–329
physikalisch-chemische Eigenschaften 214
harnsäure Diathese 72, 78, 81–83, 109, 158, 210, 213, 216, 221, 224
Harnsäurespiegel 215–216, 226, 253
Harnsäuresteine 213–223
Diagnostik 218
Diät 222
Pathogenese 213
Therapie 220
Harnsäurestoffwechsel 215
Harnschau 17 *Siehe* Uroskopie
Harnsteinanalyse 127, 204, 209–210, 252, 322
Methoden 127, 205
Probenaufbereitung 323
Harnsteinarten 35, 93, 110, 187, 211, 272
Harnsteinbehandlung 5, 19, 149
- apparativ 142, 148, 190, 203, 205, 263
- instrumentell 22–23, 119, 136, 141, 148, 219
- metaphylatisch 5, 37, 223, 232, 267, 322
- operativ 13, 19, 23, 26, 129, 136, 190–192, 262
im Kindesalter 131
Harnsteinbildung durch Medikamente 271
Diagnostik 271
Pathogenese 271
Therapie 271

- Harnsteinbildungsfaktoren 66, 78, 87, 91, 209–210
Harnsteine 143
Größe und Gestalt 23, 111, 143–145, 149, 163, 325
Localisation 109, 143, 160, 163, 181, 191, 251
Harnsteinentfernung, Methoden der 5, 167
Ergebnisse 157, 170, 190
ESWL 129, 149–152, 167, 191, 262, 273
laparoskopisch 159, 171, 190
Metaphylaxe 203, 273
offen operativ 26, 137, 190–192
PNL 141, 167–168, 191
URS 136, 149, 170, 180, 191
Harnsteinerkrankung im Kindesalter 125
Diagnostik 128
Fehlbildungen 125–127
Harnwegsinfektionen 125–127
Häufigkeit 125
metabolische Störungen 127
Pathogenese 125
Therapie 129
Harnsteinerkrankung in der Schwangerschaft 133
Diagnostik 133
Röntgen 133
Sonographie 133
Therapie 134
Harnsteingenese 65, 79
Harnsteinleiden, ambulante Versorgung
Geschlechtsverteilung 49
Häufigkeit 32–33, 47
Harnsteinleiden, stationäre Versorgung 54 *Siehe* Krankenhausbehandlung, Harnsteinleiden
Harnsteinmehl 325–326
Harnsteinpathogenese 66, 78, 83, 91, 94, 125, 127, 213, 240
im Kindesalter 128
Harnsteinzentrümmerung 5, 20, 136, 153
Harnwegsinfekt 70, 72, 141, 210, 257–258, 283
Epidemiologie 284
Erreger 254
im Kindesalter 125
Katheter-assozierter 292
komplizierter 254–255, 283, 289
nosokomialer 286, 289–290
Pathogenese 284

- Prophylaxe 285
rezidivierender 71, 143–144, 203, 256, 283–284, 293
Therapie 284
unkomplizierter 283
Urease positiver 37, 72, 254–255, 298
- Harnwegsinfektsteine** 254
bei Kindern 125
Diagnostik 261
Komponenten 37, 255
Pathogenese 254
Risikofaktoren 256
Therapie 261
- Harnwegsobstruktion** 60, 105, 136, 191, 253, 261, 273, 283
- Heister, Lorenz 18–19
- hereditäre Einflüsse** 94
- Heredität 32, 35
- Hippokrates, Eid des 14
- Holmium-Laser 136, 177, 187–188
- Hounsfield-Einheiten 116
- Hyaluronan 89
- Hydroperoxide 90
- Hydroxyprolin 70, 240
- 2,6-Hydroxypurinsteine** Siehe Xanthinsteine
- Hyperkalziurie** 68–70, 78, 125, 127–128, 210–211, 232–236, 250
absorptive 94, 127, 301–302
idiopathische (Klassifikation der) 94, 131, 235, 239, 301
Nüchtern- 94–95, 235
renale 235, 301–302
resorptive 131, 235, 301, 303, 320
- Hyperkalziurieformen** 127, 302
- Hyperoxalurie** 68, 78, 128, 211, 213, 230, 240, 307
Diagnostik 240
exzessive 92
hyperabsorptive 307–308
mäßige metabolische 245
metabolische 307–308
primäre 35, 68, 77, 94, 125–126, 131, 241–242
sekundäre 68, 243–244
Therapie 242
- Hyperparathyreoidismus, primärer (pHPT)** 68, 234, 250, 301, 318
Diagnostik 236, 317
Therapie 237
- Hyperphosphaturie** 71, 236, 271–272
- hyperuricosuric-calciumoxalate-stone syndrom** 66, 92, 245
Agglomeration 66
Kristallbildung 66
Nukleation 66
Übersättigung (Supersaturation) 66
- Hyperurikämie** 54, 223–225, 239
primäre 71, 216
sekundäre 216
- Hyperuricosurie** 215, 230, 245, 252, 272, 335
hereditäre 71
primäre 71
sekundäre 71
- Hypothermie des Nierenparenchyms (extrarenal, interarenal)** 26
- Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase (HPRT)** 71, 216, 225–226 Siehe salvage enzyme
- Hypozitraturie** 76, 125, 127–128, 131, 210–211, 213, 247, 258, 312–313
- I**
- Ileitis regionalis** 243 Siehe Morbus Crohn
- Immobilisation** 68–70, 142, 234
- Indinavir 72, 205, 271–273
- Infrarotspektroskopie** 127, 205, 219, 226, 261, 322, 328
Grundlagen 329
- Inhibitoren** 73–74, 89, 128, 229, 245
Glykosaminoglykane 73–75, 92, 128, 229, 239, 251–252
Magnesium 73, 76–77, 231
Makromoleküle 73–74, 76, 89, 128
Nephrocalcin 73–74, 76
niedermolekulare Substanzen 73, 77–78, 251
Osteopontin 74, 89, 92
Pyrophosphat 73, 76–77, 229, 239, 251
sauere Glykoproteine 73, 76
Stone Matrix Protein 73
Sulfat 73, 76
- Tamm-Horsfall-Protein 35, 73–74
- Uromukoid 74
- Uroprotein 73
- Zitat 73, 76–77, 82, 224, 229, 231, 251
- Innervation des Urogenitaltraktes** 107
- Inulin-Clearance** 237, 317–318
Durchführung 317

- Ziel 317
Inzidenz 31–33, 37, 133, 284, 292
Ionenaktivitätsprodukt 67 *Siehe Ionenstärke*
Ionenstärke 67, 231
- K**
- K-Na-Zitrat 220
Kalzifikation 68, 80, 84–86, 89–90, 166
Kalzium 91–92, 95, 109, 129, 210, 229, 234, 249–252, 314
Kalzium-Zitrat-Komplexbildung 238
Kalziumaufnahme, intestinale (Absorption) 68, 234
Kalziumbelastungstest (n. Pak) 211, 234–235, 247, 301
Durchführung 301
Formen der Hyperkalziurie 302
Kalziumeinlagerungen 80, 85, 213
interstitiell 85
intraluminal 85
intrazellulär 85
Kalziumhydrogenphosphat 248
Kalziumhydrogenphosphat-Dihydrat 248 *Siehe Brushitstein*
Kalziumoxalat 92–93, 125, 164, 205, 208, 228–229, 238, 243, 251, 260
Kalziumoxalatdihydrat 144, 156, 229, 331 *Siehe Weddellit*
Kalziumoxalatmonohydrat 145, 156, 229, 331 *Siehe Whewellit*
Kalziumoxalatsteine 93–94, 125–127, 144–145, 208–210, 211, 224, 229–230, 231, 238, 245–247, 338–340
Kalzumphosphat 125, 229, 238, 245, 248–251 *Siehe Apatit*
Kalziumsteine 36, 246
Kandidat-Gen 94–96, 126–127
Karbonatapatit 36–37, 144–145, 172, 205, 249, 255–256, 259–260
Katheterurin 110
Keimbildung 67
Keime, Urease positive 72, 125, 255
Kelchsteine 37, 116, 131, 156–158, 168, 211
Ketoglutaratglyoxalatcarboligase 241
Klima 32, 35
Knochendichte 236
- Messung der K. 235, 237, 320–321
Grundlagen 320
Methode 320
Knochenresorption 68–69, 239
Koagulopathien 141
Kolik 13, 110, 119, 133, 139, 164, 166, 210, 335
akute 128, 139
Definition 105
Differentialdiagnose 109–110
Pathophysiologie 106
Therapie 139
Kollagen IV 89
Komorbidität 50–51, 53
Gicht 53, 54
Krankheiten des Verdauungssystems 51
obstruktive Uropathie 51, 53, 120
Prostatahyperplasie 51
Prostatitis 283
Refluxuropathie 51, 53
Zystitis 51, 53
Komplexoren 73, 76, 251
Magnesium 73, 76–77
Pyrophosphat 73, 76–77
Sulfat 73, 76
Zitrat 73, 76
- Kontraindikation
AUR 115
ESWL 167
ESWL (bei Schwangerschaft) 143
- Konzil von Tours 13
Korallensteine 26, 28, 149
Körpergewicht 212, 247, 268, 299
Krankenhausbehandlung,
Harnsteinleiden 54
Alter 56–58
Geschlecht 56–58
- Krankenkassen 45
Gesetzliche 47
- Krankenkassendaten 45, 47, 56
- Kreatinin-Clearance 211, 317
- Kristallbildung 66, 68, 76, 88, 91, 93, 230, 250, 272
Kristallbindungs moleküle 89
Kristallisationsrisiko 231
Kristallisationstheorie 67
Kristallkeime 67, 232

- Kristallmatrix 92
 Kristallwachstum 251
- L
- Labordiagnostik 110, 129, 232, 241, 251
 Bedeutung 209
 Erstlabordiagnostik (Basisdiagnostik) 111
 spezielle Diagnostik 210
 steinartbedingte 111
- Lebensführung 212
- Leeraufnahme 113 *Siehe* Nierenübersichtsaufnahme
 Röntgen 24, 154, 157, 159–160, 181
- Leistenhernie, inkarzerierte 110
- Lesh-Nyhan-Syndrom 71
- Lichtenberg, von Alexander 22
- Lichtleiter 20, 146, 181
- Lipidperoxidation 88, 90, 93
- Lithoclast® 191 *Siehe* Lithotriptoren
- Lithotripsie 63, 178
 ballistische 178
 elektrohydraulische 178, 191
 endoskopische 177–178, 187, 191
 Laser- 161, 178, 187
 Ultraschall- 178, 191–192
- Lithotriptoren 136, 151, 161, 165
- Lithotritor (Civiale) 20
- Löslichkeitsprodukt, thermodynamisches 67
- Löslichkeitsverbesserung der Harnsäure 218, 221
- Ludus Paracelsi (Boracitsalmiak) 17
- Lymphome, maligne 68
- Lysin 264
- M
- MAG3-Clearance 121
- Magnesium 35, 76–77, 229, 231, 242, 246–247, 263, 308, 314
- Magnesiumammoniumphosphat 37, 144, 248, 254, 255 *Siehe* Struvit
- Magnesiummangel 77
- Magnetresonanz (MR)-Urogramm 120
- Makromoleküle 74, 76, 89, 92, 128, 232, 251
- Mannit 71
- Markschwammniere (MSK) 78, 112, 256, 260–263, 289
- Maßnahmen, diätetische (CaOx) 204, 215, 222–223, 239, 246–247, 252
- Matrix 72, 74, 89–90
- Matrixsteine 72 *Siehe* Eiweißsteine
- Matula 14–15 *Siehe* Harnglas
- Medikation 135, 139, 221, 227, 242, 294
- Megaureter 126
- Mercaptomethylpropionyl-Prolin 268 *Siehe* Captopril
- α-Mercaptopropionylglycin (MPG) 267–268
- metabolische Störungen 127–129, 335
- Metamizol 135, 139
- Metaphylaxe
 allgemeine 204, 212–213, 227
 spezielle 37, 204, 211, 213, 253, 273
- Methionin-ratiopharm® 253, 262
- Methodenfreiheit 153, 167
- Methyldopa 272
- Mikrohämaturie 105, 110
- β2-Mikroglobulin 97
- Mikrolithen 79, 83, 127, 239
- Mineralwässer 212, 222, 246
 hydrogenkarbonatreich 312, 351
 kalziumarm 351
 kalziumreich 69, 339, 352
- Mini-PERC 173 *Siehe* Pyeloskop
- Mittelstrahlurin 110, 293
- Modulatoren 73, 78, 89, 91–92, 231
- Monoammoniumurat 255
- Morbus Crohn 68, 243 *Siehe* Ileitis regionalis
- Morbus Cushing 68
- Morbus Kahler 68 *Siehe* Plasmozytom
- Mukopolysaccharide 91–92 *Siehe* Glykosaminoglykane (GAG)
- Mukoproteine 72
- N
- N-Acetyl-Galaktosamin 74
- N-Acetyl-Glukosamin 74, 76
- N-Acetyl-β-Glucosaminidase 81
- Nahrungsmittel, Puringehalt der 216
- Natriumuratsteine 256

- Naturbeobachtung 13, 16–17
Nebenschilddrüsenadenom 237–238
 Diagnostik 237
 Therapie 237
Nekrose 89–90
Nephritis, tubulointerstitielle 258,
287 *Siehe* Pyelonephritis
Nephrocalcin 74, 76
Nephrolithopaxie, perkutane *Siehe* perkutane
Nephrolithopaxie (PNL)
Nephroskopie 176–178
Nephrostomie, perkutane 136, 143
Nephrotomie 28, 153
nephrotoxische Wirkung, CaOx 89–90, 92
Neuraminsäure 89
Nierenbeckenausgusssteine 26, 28, 75, 82,
128, 145, 153, 155, 167, 172, 190–192, 256, 259,
262
Nierenbeckensteine 25–26, 71, 83, 115,
144–145, 172, 191, 257
 Behandlungskonzepte 152–155, 168, 179
Nierenfunktionsproben 211, 317
Nierenfunktionsszintigraphie 121
Niereninsuffizienz 38, 105, 115, 203, 228, 241,
272, 288, 317, 320
Nierenkelchdivertikel 158–159, 170–171
Nierenkelchdivertikelsteine 158, 169
 asymptomatisch 158
 Behandlungskonzepte 168, 170, 179
 symptomatisch 158
Nierenkelchsteine 112, 148, 171, 177
 asymptomatisch 157, 169
 Behandlungskonzepte 163, 167, 179
 symptomatisch 156, 168
Nierenpapille 79–80
Nierensteine 17, 46, 48, 130, 150, 164,
173–174, 190, 219, 260
Nierenszintigramm 121
Nierentubuluszellen 84
Nierenübersichtsaufnahme 109, 113–
114, 117, 134 *Siehe* Leeraufnahme; *Siehe*
auch Strahlenbelastung
Nitze, Max 21–22
Nukleation
 heterogene 68, 230–231
 homogene 67, 230
Nukleation, Kristalle 74, 91–93, 245
- O
- Obstruktion 78, 105, 111, 113–114, 130, 134,
136–137, 149, 161, 170, 187, 192, 256–257, 263,
292
 der Harnwege 62, 105, 136, 191, 253, 273,
288
Operationen, offene 149, 153, 168, 179,
188–191, 257
Opioid-Analgetika 139–140
Ornithin 264
Orthophosphat 247, 253
Osteoblasten 235, 304
Osteoblastenaktivität 235, 305
Osteocalcin 234, 301, 304–305
Osteocalcin-Reaktionstest (OCR) 211, 235,
248, 301, 304
 Durchführung 305
Osteodensitometrie 69, 211, 235
 Methoden 320–321
Osteopontin (OSP) 74, 89, 92
Osteoporose 53, 68, 246
Ovarialzyste, stielgedrehte 110
[13C2]Oxalatabsorptionstest 211
 Durchführung 307
 Grundlagen 307
Oxalattransport 95
Oxalobacter formigenes 244
Oxalose 68, 240 *Siehe* Hyperoxalurie: primäre
- P
- Pankreatitis 110, 166
Papillensteine 79–80, 90, 92
Paracelsus 13, 16–17, 19
Parachute-Körbchen 183
Parathormon 69, 71, 84–85, 87, 233–236, 249,
301, 304
D-Penizillamin 266–268
Peristaltik 105, 139
Peritonitis 110
perkutane Nephrolithopaxie (PNL) 80,
149, 153, 159
 im Kindesalter 172
 Indikationen 167
 Instrumentarium 173–178

- Bougierung 174–176
 Desintegration 174, 177–178
 Komplikationen 189
 Methodik 173
- Peroxide 90, 93
 pH-Veränderung, Urin 65, 93, 213
- Phenacetin 272
- Phosphat-Clearance (CP) 237, 318–319
- Phosphatidylserin 89
- Phosphatrückresorption, tubuläre (TRP) 318
- Phosphatsteine 210, 248, 271
 Definition 248
 Diagnostik 251
 Pathogenese 249
 Therapie 252
- Phosphattherapie 253
- Phospholipide 81, 90
- physikochemischer Prozess 65–66, 78–79, 84, 93
- Plaques 90
 intrapapilläre 79
 subepitheliale 79–80
- Plasmozytom 68, 115
- PNL *Siehe* perkutane Nephrolitholapaxie (PNL)
- Polarisationsmikroskopie 205, 219, 261, 266, 322, 324, 326
- Population, geriatrische 37
- Prävalenz 31–32, 34, 37
- Prävalenzquote 31
- Promotoren 66, 74, 76, 245
- Prostatahyperplasie 51, 191
- Prostatitis 51, 283
- Protein, C-reaktives (CRP) 110, 293
- Proteoglykane 72, 74–75, 92
- Prozeduren, dokumentierte 61
- Prozesse, physikochemische 65–66, 78–79, 84, 93
- Purinbasen 215, 225
- Purinsteine 225
- Purinstoffwechsel 213–214, 216
- Pyelolithotomie 28, 148 *Siehe* Gil Vernet
- Pyelonephritis 67, 81, 283
 Diagnostik 287
 Erreger 287
- Komplikationen 287
 Prädisponierende Faktoren 288
 Therapie 288
 unkomplizierte akute 133, 283, 286–287
- Pyeloskop 174
 flexibles 175
 miniaturisiertes 173
 rigides 176
- Pyridoxalphosphat 241
- Pyridoxalphosphat-Spiegel 244
- Pyridoxilate 272
- Pyrophosphat 76–78, 229, 239, 251–253
- R**
- Radikale, freie 88, 90, 93
- Randall'sche Plaques 79–80, 92, 260
- Rasterelektronenmikroskopie (REM) 205
- Rebasit® (Alkalizitat) 223, 238, 269
- Reducto®
 (Natriummonohydrogenphosphat) 253
- Reflex, ergotroper 35
- Reflex, viscero-visceraler 107
- Refluxuropathie 51, 53
- Rehospitalisierungen 57–58, 63
- Rehospitalisierungsraten 59–61
 Alter 60
 Diagnosen 60
 Geschlecht 60
 Krankenhausbehandlung, vorausgehende 60
 Prozeduren, dokumentierte 61
- renale tubuläre Azidose (RTA) 81–82, 128, 245, 250, 258–263, 283,
- 318 *Siehe* Tubulusschäden
 distale (dRTA) 78, 81–82, 256, 258, 261, 289, 298
 proximale RTA - Fanconi-Syndrom 71
- renal leak 68, 131, 234, 235, 239, 301, 306, 320 *Siehe auch* Rückresorption, tubuläre
- Renal lithostathine 74
- Resistive Index (RI) 113
- Restfragmente 37, 164, 166, 203, 211, 273
- Reststeine 131, 164, 172–174
- Retention, Kristalle 88, 91–93
- retrograde Pyelographie 115, 169, 186
- Rezidivrate 32, 36–38, 77, 149, 203, 208, 212–213

- Rezidivrisiko 37, 203, 208, 210, 248, 253, 262, 273
Ringer-Lactat-Lösung 27
Risikofaktoren (der Harnsteinbildung) 32, 37, 50, 66, 73, 94, 127, 129, 142, 211, 223, 232, 240, 256, 284, 307, 335
Röntgen 113, 151
 Indikationen 114
 Kontraindikationen 115
 konventionell 113, 117
Röntgen, Konrad 22
Röntgendiffraktometrie 127, 129, 205, 219, 228, 261, 266, 322
 Grundlagen 330
Rückresorption, tubuläre 68, 71–72, 227, 234, 317 *Siehe auch renal leak*
- S**
- salvage enzyme 71, 225–226, 228 *Siehe Adenin-Phosphor-Ribosyl-Transferase (APRT); Siehe Hypoxanthin-Guanin-Phosphorribosyl-Transferase (HGPRT)*
Säurebelastungstest 298 *Siehe Ammonium-chloridbelastung*
saure Glykoproteine 73, 76
saure Mukopolysaccharide 91
 Glykosaminoglykane (GAG) 92
 Proteoglykane 92
Säurestarre 82, 214, 216–217, 224–225 *Siehe Diathese, harsaure*
Schädigung, tubuläre 81
 primäre 84, 87, 90
 sekundäre 87, 90
Schlagschatten 111, 218
Schleifendiureтика 263, 272
Schlinge 23–25, 146, 181–183, 193
Schmerzbehandlung 135, 139
Schmerzprophylaxe 139
Schnelltest, Harnsteinanalyse 205, 266
Schwangerschaft 119, 133–137, 287, 288 *Siehe Harnsteinerkrankung in der Schwangerschaft*
 Antibiotika 288
single-step-dilatation 177
Sonographie 108, 111–114, 117, 119, 128–129, 133, 158, 173, 218–219, 226, 266, 271, 287
Spätrezidiv (HWI) 294
Spontanabgang 23, 108, 134, 136, 149–150, 180, 183, 210, 323
Stammbäume
 autosomal dominant 94
 autosomal rezessiv 94
Steatorrhoe 243, 245
Steinanalyse 108, 125–127, 129, 205, 211, 219, 228, 241, 252, 271
Steinbildung 35, 65–66, 68–71, 78–79, 84, 93, 126, 143, 159, 193, 213, 221, 229, 271, 309
Steinbildungsfaktoren 5, 76, 213, 231, 247, 271 *Siehe Risikofaktoren (der Harnsteinbildung)*
Steinfamilien 96
Steinschneider 14
Steinschnitt 13
 Hauptarten 19
Steinstrasse (ESWL) 155
Steinwellen 32
Steinzusammensetzung 32, 36, 116, 156, 166, 208–209, 325
 in den Entwicklungsländern 36
 in den Industrieländern 36
 Verschiebung der 33
Stoffwechselfunktionstest 235, 301
Stoffwechselstörungen 68, 213, 229
 osteogene 69
Stone-Cone 183
Stone Matrix Protein 73
Strahlenbelastung 113–114, 116–117, 119–120, 128, 134, 163
Stress 35
 Reduktion 204, 212
Stressreaktion 110
Strohmayer, Caspar 17–18
Struvit (Magnesiumammoniumphosphat) 36–37, 72, 125, 131, 205, 248, 255, 328
Struvitkristalle 207, 262
Struvitsteine 37
Studien, epidemiologische 48, 284
Substanzen, niedermolekulare 73
Sulfat 73, 76, 229
Sulfat-Oxalat-Austauscher 95
Sulfonamide 271, 272, 286, 288
Supersaturation 65, 66, 78, 91, 93, 231, 246
Suppressionsbehandlung, antibiotische 262

- surface coat 72, 74, 81, 83, 90, 92
 Symptome 107
 sekundäre 105
 uncharakteristische 105
- T
- Tamm-Horsfall-Protein, THP 35, 73–74, 81–82 *Siehe Uromukoid*
 Theophylline 272
 Therapie
 antibiotische 38, 141, 223, 245, 262–263, 286, 288–289
 ESWL-Monotherapie 155, 159
 Kurzzeittherapie 284
 Planung 111, 116
 Sandwich-Therapie 153, 155, 179, 191
 Thiazide (Hydrochlorothiazide) 69, 127, 235, 239, 252, 306
 Thrombo-Embolie-Prophylaxe 142
 Thrombozytenaggregationshemmer 141
 Tipless-Basket 177–178, 186
 Titer, urinbakterizide (UBT) 292
 Triamteren (Antihypertonikum) 272
 Trikalziumphosphat 248–249 *Siehe Apatit*
 Tubulus 78, 217, 228
 distal 68, 72, 81, 86, 258, 302
 proximal 68, 82, 89, 95, 220, 238, 265
 Tubulusepithel 65, 78, 84, 89, 92–93
 Tubulusschäden 71
 Albright-Syndrom 71
 Debré-de-Toni-Fanconi-Syndrom 71
 distale RTA 78
 proximale RTA - Fanconi-Syndrom 71
 twinkling artifact, Dopplersonographie 113
- U
- Überkonsumption 69 *Siehe Affluenz*
 Übersättigung 35, 65–68, 79, 83, 230, 245 *Siehe Supersaturation*
 Übersättigungsbereich, metastabiler 232
 Umwelt 32, 35, 245
 Urease 37, 254, 261, 290
 Ureasebildner 254
 fakultative 290
 obligate 290
- Ureaseinhibitor (Acetohydroxamsäure - AHA) 262
 Ureaseinhibitoren 262
 Ureterabgangstenosen 125, 130, 149, 256–257
 Ureterolithotomie 25, 129, 189
 Ureterorenoskopie (URS) 5, 118, 129–131, 148–149, 180
 Indikation 152, 180
 Kindesalter 188
 Komplikationen 189
 Methodik und Instrumentarium 181–187
 Schwangerschaft 136, 143
- Urikase 215
 Urikosurika 71, 216, 223–224, 272
 Urin-pH 71–72, 109, 210, 214, 221–222, 239, 299
 erhöht 72, 213, 248, 250, 335
 niedrig 72, 214–215, 245, 250
 Verschiebung 213, 341
 Urinary prothrombin fragment 1 74
 Urinausscheidung, geringe 127
 Urinuntersuchung 110, 228, 261, 293, 316
 Urogenitaltrakt, Innervation 107
 Urographie 22
 Urolizer® 231
 Uromukoid 74, 81–83 *Siehe Tamm-Horsfall-Protein, THP*
 Uropathie, obstruktive 51, 53, 120
 Uroprotein 73
 Uroskopie 13 *Siehe Harnschau*
 URS *Siehe Ureterorenoskopie (URS)*
- V
- Verdauungssystem, Krankheiten des 54
 Verhaltensweisen, persönliche 32, 35
 Verweilkatheter 136–137
 Verweilschlinge 24 *Siehe Zeiss-Schlinge*
 vesikoureteraler Reflux 67, 126, 288
 Vitamin-A-Mangel 83
 Vitamin A 83
 Vitamin B6 241–242, 244, 247, 335
 Vitamin C 68, 240, 262, 266–267, 272
 Vitamin D 68–69, 84, 87, 233–234, 249, 272, 301, 304

- Völker, Friedrich 22
Pathogenese 263, 270
Verlauf 263
- W
- Weddellit 36, 144, 156, 205, 229, 327, 331–332 Siehe Kalziumoxalatdihydrat
Whewellit 36, 80, 145, 152, 156, 205, 229, 328, 331–332 Siehe Kalziumoxalatmonohydrat
Wundärzte 16–17, 19
- X
- X-Strahlen 22
Xanthinoxidase 215
Xanthinsteine (2,6-Hydroxypurin) 71, 225–227
Diagnostik 226
Pathogenese 225
Therapie 227
- Xanthinurie 71
primäre 71, 126, 131, 226
sekundäre 71, 225, 271
- Y
- γ-Glutamyl Transpeptidase 81
- Z
- Zeiss, Ludwig 23
Zeiss-Schlinge 23–24
Zellfragmente 84
Zelltod 88, 90
zelluläre Enzyme 81
zelluläre Prozesse 78–79
Zitrat 76–78, 91, 94, 127, 129, 210, 220, 224, 229–232, 239, 251–252, 312, 335
Zitratbelastungstest 95, 211, 312–314
Durchführung 312
Ziel 312
Zystin 36, 66, 71, 95, 125, 152, 205, 208, 229, 263–269, 315–316, 328, 342
Zystinbestimmung 266, 315
quantitative Durchführung 316
semiquantitative Durchführung 315
Zystinstein 35, 38, 65, 95, 204, 263, 342
Compliance 38
Diagnostik 266
Häufigkeit 263
Metaphylaxe 38, 263, 266–269
Niereninsuffizienz 38

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: a) Arzt am Krankenbett mit Gehilfen bei der Beurteilung der Matula (oben) und b) bei der Anleitung einer Sektion (unten).	14
Abbildung 1-2: Synopse der „Entwicklungsgeschichte“ der Urologie (Chirurgie) vom 8. bis ins 19. Jahrhundert.....	15
Abbildung 1-3: Heiliger Liborius mit Gebetbuch und darauf liegenden Harnsteinen (Statue im Paderborner Dom).	15
Abbildung 1-4: Theophrastus Bombastus von Hohenheim, genannt Paracelsus (1493-1541) (aus Küss/Gregoir) [12].	16
Abbildung 1-5: „Bildnis des schreibenden Erasmus von Rotterdam“ von Hans Holbein der Jüngere, Kunstmuseum Basel. Fotonachweis: Martin Bühler [11].	17
Abbildung 1-6: Operation des Wasserbruchs. Darstellung von C. Strohmayer (1520-1580) [5].	18
Abbildung 1-7: Lorenz Heister (1683-1758). Titelblatt des Buches „Chirurgie“ von 1719 [13].	18
Abbildung 1-8: Operative und konservative Behandlung des Harnsteinleidens im 15. – 18. Jahrhundert [3].	19
Abbildung 1-9: a) Lichtleiter von Bozzini 1806 [15]; b) Einblenden von Licht (Grünfeld 1873) [10].....	20
Abbildung 1-10: Lithotritor von Civiale in Paris 1826 vorgestellt. Die Anwendung am Patienten (oben) sowie die Wirkungsweise im Detail (unten) [9].	21
Abbildung 1-11: Zystoskop von Nitze und Leiter, das in seiner Grundkonstruktion noch bis in die Mitte des 20. Jahrhundert verwendet wurde.	22
Abbildung 1-12: a) Konrad Röntgen (1845-1923); b) Alexander von Lichtenberg (1880-1949).	22
Abbildung 1-13: Differentialtherapie der Harnsteine in den 70er-Jahren des vorigen Jahr- hunderts (1975).	23
Abbildung 1-14: Anwendung der Zeiss'schen Schlinge (schematisch).	24
Abbildung 1-15: a) Zeissschlinge in Situ (Röntgenleeraufnahme); b) extrahierte Konkrement im Schlingenkopf.....	24
Abbildung 1-16: a) Ureterolithotomie (Schema); b) Steinextraktion nach Eröffnung des Harn- leiters.	25
Abbildung 1-17: a) Operative Harnsteinentfernung eines Nierenbeckensteines nach Gil Vernet (schematisch) [1]; b: Operative Harnsteinentfernung eines Nieren- beckensteines nach Gil Vernet (OP-Bilder).	26
Abbildung 1-18: Applikation des zur Blockade und gleichzeitigen Perfusion verwendeten Katheters bei einem Korallenstein [1, 4].	27
Abbildung 1-19: a) Eine in der Durchblutung geblockte und unterkühlte Niere; b) Sektionsschnitt in die Niere.....	27
Abbildung 1-20: Schnittführung der Pyelo- bzw. Nephrotomien [1].	28
Abbildung 1-21: a) Röntgenbild eines Nierenbeckenausgusssteins; b) die einzelnen entfernten Konkremente.	28
Abbildung 2-1: Harnsteinhäufigkeit (p. m.) 1913-1958, Pathologisches Institut Leipzig [85]....	33

Abbildung 2-2: Altersverteilung der Harnsteinpatienten in Abhängigkeit vom Geschlecht (Männer: hellgrau, Frauen: dunkelgrau) in Tübingen von 1990 bis 2002 (n = 7056)	34
Abbildung 2-3: Steinzusammensetzung in den Industrieländern (Beispiel: Krankengut der Universitätsklinik Tübingen von 1990 bis 2002).	36
Abbildung 3-1: Diagnoseraten Urolithiasis (N20-N23) nach Geschlecht und Alter 2004.....	49
Abbildung 3-2: Vollstationäre Behandlungsfälle in Krankenhäusern mit Hauptdiagnose Urolithiasis (N20-N23) nach Geschlecht und Alter.	55
Abbildung 3-3: Jährliche Behandlungsrate in Krankenhäusern mit Hauptdiagnose Urolithiasis (N20-N23) nach Geschlecht und Alter (GEK-Daten 2000-2004)...	56
Abbildung 3-4: Rehospitalisierungen bei Krankenhausbehandlung wegen Urolithiasis (Auswertungsbasis: n = 1.681 Versicherte der GEK mit Indexbehandlung in 2000; vgl. Text).	59
Abbildung 4-1: Pathogenese der Harnsteinbildung.	65
Abbildung 4-2: Nukleation am Beispiel von Brushit (mod. n. Pak) [81, 82].	66
Abbildung 4-3: Kalzifizierte Fremdkörper („Haarnadeln“) in der Harnblase mit entzündlichen Veränderungen, vesikoureteraler Reflux bds. und Pyelonephritis [13].....	67
Abbildung 4-4: Harnsteinbildung bei Immobilisation.....	70
Abbildung 4-5: Immobilisationsstein (Nierenbecken links) bei Beckenfraktur und rezi- divierendem Harnwegsinfekt.	70
Abbildung 4-6: a) Infektstein mit gelatinösem Matrixanteil (Nierenbeckenausgussstein); b) Immunhistochemischer Nachweis (Peroxidase-gekoppelte Lektine) der Urothelialen Schutzschicht. Die Glykosaminoglykane (GAG) imponieren als rotbrauner Farbniederschlag	73
Abbildung 4-7: Umhüllung von Kristallen durch Makromoleküle (z.B. Osteopontin): a) Kristall-Aggreditat; b) Aggregat und Inhibitor; c) von Makromolekülen umhülltes Kristall-Aggreditat.....	74
Abbildung 4-8: Struktur der Proteoglykane. Glykosaminoglykane (z.B. Chondroitinsulfat, Dermatansulfat u.ä.) und Oligosaccharide sind an den Proteincore gebunden, der mit Hilfe des bindenden Proteins („Link“-Protein) mit Hyaluronsäure aggregiert (nach Krieg und Nerlich) [67].....	75
Abbildung 4-9: Glykosaminoglykanausscheidung im Urin von Normalpersonen und Patienten mit Harnsteinen unterschiedlicher Lokalisation.	75
Abbildung 4-10: Inhibitorische Wirkung von Zitrat.	77
Abbildung 4-11: Randall'sche Plaques (RP) und Papillenstein (PS). a) RP, subepithelial an der Papillenspitze; b) ulzeröse Veränderungen an der Papillenspitze und Austritt des RP; c) PS mit Konkaver Randall'scher Bodenplatte (modifiziert nach Anderson CK u. Cifuentes L)	79
Abbildung 4-12: Kalzifizierte Nierentubuli in einer Randall'schen Plaque (aus Cifuentes 1985) [39].	80
Abbildung 4-13: Markierung von Tamm-Horsfall-Glykoprotein (THP) mittels spezifischer FITC-markierter Uromukoid-Antikörper (Grünfloureszenz) im distalen Tubulusepithel.	81
Abbildung 4-14: Ausscheidung von Uromukoid bei Normalpersonen und Harnsteinpatienten [27]. (RTA = renale tubuläre Azidose).....	82
Abbildung 4-15: Nierenbeckenausgusssteine bds. bei renaler tubulärer Azidose.....	83

Abbildung 4-16: Primäre und sekundäre Beteiligung von Nierentubulusepithelzellen bei der Steinbildung.....	84
Abbildung 4-17: a) Entstehung von Nephrokalzinosis (interstitielle Ablagerung) durch Kalziumglukonat; b) primäre, zelluläre Kalzifikation von Tubuluszellen unter Parathormon (mod. n. Caulfield) [35]	85
Abbildung 4-18: Nephrokalzinose im Tiermodell, Intoxikation mit atherogener Diät. Bildung von Kalzifikaten im Außen-streifen (B) und Innenstreifen (C) der äußeren Zone des Nierenmarks (Kossa-Färbung) [79].	86
Abbildung 4-19: Kalzifikation im Lumen (1) eines distalen Tubulus und im Interstitium (2) [79].....	86
Abbildung 4-20: Hypothetische Vorstellung zur Entstehung intrazellulärer Verkalkungen der distalen Tubuluszelle unter atherogener Diät (und deren Beeinflussung durch Nifedipin) [24].	87
Abbildung 4-21: Pathogenese der CaOx-Steinbildung [57].	88
Abbildung 4-22: Schematische Darstellungen zur Harnsteinpathogenese aus den Jahren 1977 und 1997 (mod. n. Robertson und Khan) [91, 57]. (AMPS: Saure Mukopolysaccharide).....	91
Abbildung 5-1: a. Harnleiterstein im oberen Drittel mit Aufstau des Nierenbeckenkelch-systems (Röntgenleeraufnahme und Ausscheidungsurogramm). b. Harnleiterstein im unteren Drittel mit Harnabflussbehinderung (Röntgenleeraufnahme und Ausscheidungsurogramm).....	106
Abbildung 5-2: Eingeklemmter Harnleiterstein rechts. Folgen bzw. Komplikationen: Koliken, Harnstau, evtl. Fornixruptur, häufiger Harndrang, Hämaturie (mod. nach Wickham [46]).....	107
Abbildung 5-3: Schmerzausbreitung beim Harnleiterstein (durch Pfeilverlauf markiert). Vorwölbung der Bauchdecken und fehlende Darmgeräusche durch reflektorischen paralytischen Ileus. (mod. n. Wickham [46]).....	108
Abbildung 5-4: Primäre Diagnostik bei Verdacht auf einen spontan abgangsfähigen Harnstein. (NÜA = Röntgen Nierenübersichtsaufnahme).....	109
Abbildung 5-5: Multiple Nierenkelchsteine bei Markschwammniere beidseits Sonographie...112	112
Abbildung 5-6: Prävesikaler Harnleiterstein links (transrektale Sonographie).....	112
Abbildung 5-7: Schattengebender Harnleiterstein links proximal. a) Nierenübersichtsaufnahme; b) Ausscheidungsurogramm.....	114
Abbildung 5-8: AUR: Kontrastmittelaussparung durch großen Nierenbeckenstein (Harnsäure).....	115
Abbildung 5-9: Computertomographie: distaler Harnleiterstein links.....	116
Abbildung 5-10: Algorithmus für die Diagnostik bei der Harnleiterkolik bzw. weitergehende Untersuchungen	120
Abbildung 5-11: Behandlungsstrategie bei Harnleitersteinen im Kindesalter.	130
Abbildung 5-12: Behandlungsstrategie bei Nierensteinen im Kindesalter.	130
Abbildung 5-13: Synopsis von Diagnostik und Behandlung bei der Harnsteinerkrankung während der Schwangerschaft.	135
Abbildung 6-1: Steinbildung im harnableitenden System.	143

Abbildung 6-2: Harnblasensteine, Infektsteine mit glatter Oberfläche, bestehend aus folgenden Mineralkomponenten Struvit (Magnesiumammoniumphosphat) und Karbonatapatit (Kalziumkarbonatphosphat). Durchmesser der größeren Steine beträgt 1,5 bis 2 cm.....	144
Abbildung 6-3: Nierenbeckenstein (1,5 x 2 cm) mit rauer gezackter Oberfläche. Kalziumoxalatstein (mit Weddellitkristallen = Kalziumoxalatdihydrat als Hülle).....	144
Abbildung 6-4: Nierenbeckenstein in so genannter Maulbeerform. Der Stein besteht aus Whewellit (Kalziumoxalatmonohydrat). Der Durchmesser beträgt ca. 3 cm. .	145
Abbildung 6-5: Großer Nierenbeckenausgussstein. Der Harnstein füllte nicht nur das Nierenbecken aus, sondern auch mehrere Kelche. Der Stein wurde ebenfalls als Folge von rezidivierenden Harnwegsinfekten gebildet. Zusammensetzung: Karbonatapatit und Struvit.	145
Abbildung 6-6: Ureterorenoskop durch die Blase und den Harnleiter bis in das Nierenbecken hochgeschoben (Schema).	146
Abbildung 6-7: Operationsureterorenoskop nach Bichler. Oben links: Querschnitt mit Arbeitskanälen.....	147
Abbildung 6-8: Harnleiterstein im Ureterorenoskop.....	147
Abbildung 6-9: Innovationen der 80er-Jahre des vorigen Jahrhunderts in der Urologie.	148
Abbildung 6-10: Differentialtherapie der Harnsteinbehandlung (2002).....	149
Abbildung 6-11: a) Erstes klinisches ESWL-Gerät („Badewanne“) Dornier HM 1 (Urologische Universitätsklinik München); b) Dornier HM 4 (Urologische Klinik Tübingen, 1986).	150
Abbildung 6-12: a. und b. Modernes ESWL-Gerät: MFL 5000 der Fa. Philips (Urologische Universitätsklinik Tübingen).....	151 f.
Abbildung 6-13: Computertomogramm: kleiner Nierenbeckenstein links.....	153
Abbildung 6-14: Strategie der Sanierung von Nierenbeckensteinen.	154
Abbildung 6-15: Nierenbeckensteinen beiderseits (Röntgenaufnahme und Ausscheidungsurogramm (AUR)).	154
Abbildung 6-16: Harnsteinkonkremente nach ESWL-Behandlung und spontanem Abgang..	155
Abbildung 6-17: a) Ausbildung einer „Steinstrasse“ im linken unteren Harnleiter nach ESWL-Behandlung. b) Einlage eines Doppel-J-Katheters zur Urinableitung.	156
Abbildung 6-18: Nierenkelchstein im Unterpol. a) Schema, b) Röntgenleeraufnahme.	157
Abbildung 6-19: Nierenkelchdivertikel im oberen Anteil der rechten Niere mit multiplen Konkrementen. a) Röntgenleeraufnahme, b) retrogrades Pyelogramm.	159
Abbildung 6-20: Röntgenaufnahmen (Leeraufnahme und AUR) von Harnleitersteinen verschiedener Lokalisation a) im oberen/mittleren Harnleiter und b) im unteren Harnleiter.....	160
Abbildung 6-21: ESWL-Behandlung bei Kindern a) mit Geräten der II- bzw. III-Generation). b) Bequeme und sichere Lagerung (Rücken oder Bauch) des Kindes während der gesamten Behandlung ist erforderlich (Philips MFL5000).....	162
Abbildung 6-22: ESWL-Behandlung beim Kind. Das Wasserkissen mit dem stoßwellenproduzierenden Anteil ist positioniert (Philips LDM).	163
Abbildung 6-23: Ausbildung eines subkapsulären Hämatoms in der rechten Niere nach ESWL-Behandlung.	165
Abbildung 6-24: Doppelt aktiv flektierbare Endoskope ermöglichen auch den Zugang zu entlegenen Stellen des Nierenbeckenkelchsystems.	168

Abbildung 6-25: Nierenkelchdivertikelstein links unten: a) Rö. Nierenübersicht, b) Retrogrades Pyelogramm. Hier ist wegen des spitzen calico-ureteralen Winkels und der großen Kelchhalslänge dem endoskopischen Verfahren gegenüber der ESWL der Vorzug zu geben. c) Harnleiterkatheter (DJ) Einlage, d) perkutaner Zugang, e) nach Steinentfernung und Einlage einer Nephrostomie.....	169
Abbildung 6-26: a) Mittleres Nierenkelchdivertikel rechts mit multiplen Divertikelsteinen. Das retrograde Pyelogramm zeigt die filiforme Divertikelhalsstenose. b) Punktions des Nierenkelchdivertikels unter sonografischer und röntgenologischer Flankierung. c) Nach Extraktion der Divertikelsteine besteht Steinfreiheit. d) Antegrade Schienung des Divertikelhalses mittels Führungsdrähten. e) Nach antegrader endoskopischer Schlitzung Schienung des Divertikelhalses durch 14 char. Silikon-Nephrostomie.....	171
Abbildung 6-27: Nierenbeckenausgusssteine beidseitig (4 Jahre, ♂). AUR: Konkremente beiderseits und Abflussbehinderung.	172
Abbildung 6-28: Beide Nierenbeckensteine nach operativer Entfernung. Steingröße jeweils ca. 2 x 3 cm. Polarisationsmikroskopische Harnsteinanalyse: Karbonatapatit, Struvit.....	172
Abbildung 6-29: Perkutane Nephrolitholapaxie: Punktions des Nierenhohlraumsystems, Bougierung des Arbeitskanals, eingeführtes Pyeloskop zur Steinentfernung.	174
Abbildung 6-30: Perkutaner Zugang zum Nierenhohlraumsystem: a) röntgenologische Darstellung des nach Punktions des Nierenhohlraumsystems eingelegten Führungsdrähten, b) Bougierung des Punktionskanals, c) Arbeitskanal (Amplatzschacht) mit Pyeloskop.	175
Abbildung 6-31: Vergleich von miniaturisiertem (1) und konventionellem (2) Nephroskop.	176
Abbildung 6-32: So genannte Tipless-Baskets erlauben das Einfangen von Kelchkonkrementen, die an der Nierenkelchwand anliegen. Im Gegensatz zu konventionellen Dormiakörbchen weisen sie keinen Überstand auf, der zur Alteration der Nierenkelchwand mit konsekutiver Blutung führen kann	178
Abbildung 6-33: Harnleitersteinsanierung.....	180
Abbildung 6-34: a) Röntgenleeraufnahme mit distalem Harnleiterstein; b) AUR (10 Min-Aufnahme), mäßiggradige Aufstauung des Kontrastmittels; c) Harnleiterstein (Extraktion durch URS).	181
Abbildung 6-35: Ureteroskop und verschiedene Instrumente zur Steinzertrümmerung bzw. Extraktion: Ultraschallsonde, Ballonkatheter, Dormia-Schlingen.	182
Abbildung 6-36: Das Parachute-Körbchen wird oberhalb eines großen proximalen Harnleitersteins positioniert und verhindert die Migration von Steinfragmenten in das Nierenbeckenkelchsystem.	183
Abbildung 6-37: Der sog. „Stone-Cone“ wird über einen Harnleiterkatheter im gestreckten Zustand in den Harnleiter am proximalen Harnleiterstein vorbei eingeführt. Er verhindert im geöffneten Zustand die Migration von Steinfragmenten in das Nierenbeckenkelchsystem [44].	183
Abbildung 6-38: Flexible Endoskope der neuesten Generation erlauben eine aktive Flexion um 270 Grad. (Instrument Wolf Knittlingen)	185
Abbildung 6-39: Ureter-Entrier-Schäfte (Ureteral Access Sheath) erlauben die Entrierung des Harnleiters mit dem flexiblen Endoskop (10-16 F, hydrophil, verstärkte Wandung).	186

Abbildung 6-40: Flexible Endoskopie des oberen Harntraktes. a) und b) Nach retrograder Pyelographie erfolgt zunächst die Einlage eines Ureteral Access Sheath. Unter Sicht können Kelchkonkremente mittels Tipless-Basket eingefangen und extrahiert werden. c) Auch die Inspektion des unteren Nierenkelches ist durch flexible Endoskopie gut möglich.....	186
Abbildung 6-41: Spezielle, aus Nitinol gefertigte, stark flektierbare Instrumente sind zur Extraktion bei der flexiblen Endoskopie nötig, damit der Arbeitsbereich nicht eingeschränkt ist.....	187
Abbildung 6-42: Flexibles Ureteroskop von 4,8 F für die Harnleiterspiegelung und Stein-entfernung bei kleinen Kindern.....	188
Abbildung 6-42a: Großer Harnblasenstein: Röntgenbild und entferntes Konkrement.....	192
Abbildung 6-43: Häufigste Lokalisationen von Harnröhrensteinen (den relativen Engstellen der Harnröhre entsprechend).	193
Abbildung 6-44: Schema der Harnsteinmetaphylaxe.	204
Abbildung 6-45: a) Polarisationsmikroskopische Aufnahme von Whewellit- und Weddellitkristallen unter gekreuzten Polarisatoren mit eingeschobenem Hilfsobjekt (Bildunterkante ca. 0,5 mm); b) Diffraktogramm von Whewellit (20-Bereich: 7° bis 45°), Referenzspektrum rote Linien; c) Polarisationsmikroskopische Aufnahme von Harnsäurekristallen unter gekreuzten Polarisatoren mit eingeschobenem Hilfsobjekt (Bildunterkante ca. 0,5 mm); d) Diffraktogramm von Harnsäure (20-Bereich: 12° bis 39°), Referenzspektrum rote Linien.	206
Abbildung 6-46: a) Polarisationsmikroskopische Aufnahme von Struvitkristallen (gelb und blau) und Apatitkristallen (violett und schwarz) unter gekreuzten Polarisatoren mit eingeschobenem Hilfsobjekt (Bildunterkante ca. 0,5 mm); b) Diffraktogramm von Apatit (blau) (20-Bereich: 14° bis 45°); c) Polarisationsmikroskopische Aufnahme von Zystinkristallen unter gekreuzten Polarisatoren mit eingeschobenem Hilfsobjekt (Bildunterkante ca. 0,5 mm); d) Diffraktogramm von Zystin (rot) (20-Bereich: 7° bis 37°).....	207
Abbildung 6-47: Zusammensetzung der Harnsteine nach Häufigkeit der Hauptbestandteile in Tübingen von 1990 bis 2002. (+: eventuell zusätzlich andere Bestandteile).....	208
Abbildung 6-48: Schema der Harnsteinbildung mit den wichtigsten Bildungsfaktoren.....	209
Abbildung 6-49: Abhängigkeit der Dissoziation von Harnsäure vom pH-Wert. Grün markiert ist der pH-Bereich von 6,2 bis 6,8.....	214
Abbildung 6-50: Vereinfachtes Abbauschema von Purinbasen.....	215
Abbildung 6-51: Schema zum Harnsäurestoffwechsel (modifiziert nach Hesse, Bach [58]). ..	216
Abbildung 6-52: Löslichkeit von Harnsäure und Mono-Natriumurat in Abhängigkeit vom pH-Wert.	217
Abbildung 6-53: Harnsäureausscheidung im Tubulus.	218
Abbildung 6-54: a) Sonographie eines Nierensteins mit ausgebildetem Schlagschatten. b) Röntgenaufnahme nach Kontrastmittelgabe, gut sichtbar ist die Aussparung des Kontrastmittels im Nierenbecken bei vorliegendem Harnsäurestein.	219
Abbildung 6-55: Harnsäure-Körnerpräparat im Polarisationsmikroskop und Röntgendiffraktogramm von Harnsäure.....	220
Abbildung 6-56: Therapiemöglichkeiten bei Harnsäuresteinbildung.....	224

Abbildung 6-57: Abbau der Purinriboside (Nucleoside) Adenosin, Inosin, Xanthosin und Guanosin.....	225
Abbildung 6-58: Bildung von Dihydroxyadenin (DHA) und Xanthin. (1) Das Fehlen der AdeninPhosphor-Ribosyl-Transferase (APRT) („salvage enzyme“) blockiert den Abbau von Adenin. (2) Der weitere Abbau erfolgt dann durch die Xanthinoxidase (OX) zu 2,8-DHA. (3) Hypoxanthin-Guanin-Phosphorribosyl-Transferase (HGPRT) wirkt als „salvage enzyme“ zur Reutilisierung von Hypoxanthin. Allopurinol verhindert die Bildung von 2,8-DHA, HS und Xanthin. (4) Nukleosidphosphorylase (NP). (AMP = Adenosinmonophosphat, IMP = Inosinmonophosphat).....	226
Abbildung 6-59: Löslichkeitskonzept der Harnsteinentstehung.....	230
Abbildung 6-60: Diagnostik und Therapie der Hyperkalziurie [20, 126, 133, 135].....	233
Abbildung 6-61: Steuerung des Kalzium- und Phosphat-Haushalts durch Parathormon, Calcitonin und Vitamin D ₃ (mod. nach Mutschler [93]).....	233
Abbildung 6-62: Die Knochendichthemessung bei einer Patientin (39 J.) mit primärem HPT zeigt einen deutlich erniedrigten Wert (siehe Sternchen). Angabe der BMD in g/cm ² oder in Prozent bezogen auf ein Kollektiv 20- bis 45-Jähriger. Der Normalwert der untersuchten Person ist abhängig vom Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht (blauer Streifen).....	236
Abbildung 6-63: Darstellung der Halsregion mit Nebenschilddrüsenadenom (siehe Pfeil) ...	237
Abbildung 6-64: Nebenschilddrüsenadenom. a) Operationssitus; b) und c) Adenom.....	237
Abbildung 6-65: Gesamtkalzium-, Ionisiertes-Ca- und Phosphat-Verlauf im Serum bei HPT (vor, 2 Stunden nach der OP und Tage später).....	238
Abbildung 6-66: Alkalizitratwirkung auf das Urin-pH, die Zitratausscheidung im Urin und die Komplexierung von Kalzium.....	239
Abbildung 6-67: Stoffwechsel von Glyoxylat und Entstehung von Oxalat. Markiert sind die Angriffspunkte der Enzymdefekte bei der primären Oxalose I und II.	240
Abbildung 6-68: Entwicklung von Oxalsäure aus Glycin, Glykolat und der Einfluss von Vitamin B ₆ (aus Rohde und Zilliken [111]). FH ₄ = Tetrahydrofolsäure.....	242
Abbildung 6-69: Oxalsäureresorption bei Patienten mit Dünndarmerkrankungen (nach Caspary [34]).....	243
Abbildung 6-70: Röntgenuntersuchung (a) und Laborwerte (b) bei Iliitis terminalis (Morbus Crohn) mit sekundärer Hyperoxalurie (50 Jahre, ♂)	244
Abbildung 6-71: Wirkung der Harnsäure bzw. Urat auf inhibitorische Substanzen wie z.B. GAG bei der Harnsteinbildung (Kalziumphosphat/-oxalat)	245
Abbildung 6-72: Sättigungsbereiche für Brushit bei verschiedenen Phosphatkonzentrationen (n = 2) in Abhängigkeit vom pH-Wert und der Kalziumkonzentration.....	249
Abbildung 6-73: Pathogenese der Infektsteinbildung durch Urease bildende Keime.....	255
Abbildung 6-74: Nierenbeckenausgusssteine beidseitig (4 Jahre, ♂). AUR: Konkremente beiderseits und Abflussbehinderung.	256
Abbildung 6-75: Beide Nierenbeckensteine nach operativer Entfernung. Steingröße jeweils ca. 2 x 3 cm. Polarisationsmikroskopische Harnsteinanalyse: Karbonatapatit, Struvit.....	257
Abbildung 6-76: Multiple Harnblasensteine bei neurogener Blasenentleerungsstörung (69 Jahre, ♂). a) Das Röntgenbild zeigt die multiplen Konkremente in Projektion auf die Blase; b) die entfernten Konkremente	258

Abbildung 6-77: Links: Die Nierenleeraufnahme zeigt den Nierenbeckenausgussstein. Rechts: Operativ entfernter Harnstein. Analyse: Struvit/Karbonatapatit. Positive NH4Cl-Belastung: dRTA.	259
Abbildung 6-78: Schema des Ammoniumchloridbelastungstests bei Verdacht auf eine renale tubuläre Azidose (RTA), BGA (Blutgasanalyse).	259
Abbildung 6-79: a) Markschwammniere mit den typischen radiologischen Veränderungen im Pyramidenbereich der Niere (43 Jahre, ♀). b) Schematische Darstellung der medullären Kalzifizierung. Ausschnitt 1: Randall'sche Plaques und kleine Konkremeante im Tubulus und in den Sammelrohren. Ausschnitt 2: Medullär- zystische Veränderungen der Sammelrohre mit Nierensteinen.	260
Abbildung 6-80: Prinzip der primären Störung (Blockaden) des Aminosäurestoffwechsels (mod. nach Häusinger [54]).	264
Abbildung 6-81: Schematische Darstellung der Vererbung der Zystinurie (Typ I) (n. Rose). Leere Symbole = keine Zystinurie; volle Symbole = zwei rezessive Zystinurie-Gene = Zystinurie; gestrichelte Symbole = 1 Zystinurie-Gen = normale Zystinurie	264
Abbildung 6-82: Wirkungsweise von Ascorbinsäure bei Zystinurie (Reduktion von Zystin zu besser löslichem Zystein).	267
Abbildung 6-83: Zystein-Komplexbildung mit Penicillamin, MPG oder Captopril (Substanzen mit freier SH-Gruppe).	268
Abbildung 6-84: Pathogenese und Metaphylaxe des Zystinstins.	270
Abbildung 6-85: Einteilung der tubulointerstitiellen Nephritis.....	287
Abbildung A-1: Untersuchungsgang bei Verdacht auf renale tubuläre Azidose vom distalen Typ (dRTA). BE = base excess.	298
Abbildung A-2: Urin-pH und titrierbare Azidität (TA) unter Säurebelastung bei Patienten mit RTA. (n = 40) (Mittelwerte und Standardabweichungen) [4].....	299
Abbildung A-3: Ablauf der Durchführung des Kalziumbelastungstests nach Pak.....	302
Abbildung A-4: Berechnung und Bewertung der Ergebnisse des Kalziumbelastungstests ...	303
Abbildung A-5: Regulationsmechanismen des Knochenstoffwechsels: Die Formveränderlichkeit der Knochen wird hauptsächlich durch Parathormon (PTH), Vitamin D und Calcitonin reguliert. Das Schema gibt die Wirkungsweise der einzelnen Faktoren wieder.	304
Abbildung A-6: Ablaufschema des Osteocalcin-Reaktionstests (OCR).	305
Abbildung A-7: Ablaufschema des [¹³ C ₂]Oxalatabsorptionstests.	307
Abbildung A-8: Ausgleichshyperbel „Best-fit-Hyperbel“ für die Risikoformel (Bonn-Risk-Index BRI).....	310
Abbildung A-9: BRI-Skala.	311
Abbildung A-10: Schema der Testdurchführung der Zitratbelastung.	312
Abbildung A-11: Auswertung des Zitratbelastungstests.....	313
Abbildung A-12: Änderung der Ausscheidung von Kalzium, Phosphor und Magnesium nach Zitratbelastung mit 8 g Zitratgranulat (Lithurex® S) gelöst in 500 ml destilliertem Wasser (n = 21).....	314
Abbildung A-13: Änderung der Zitrat-Kreatinin-Clearance und der Zitrat-Ausscheidung nach Zitratbelastung mit 8 g Zitratgranulat (Lithurex® S) gelöst in 500 ml destilliertem Wasser (n = 21).....	314
Abbildung A-14: Gerät zur Knochendichtemessung: Lunar® DPX-L.....	320

Abbildung A-15: Die Knochendichthemessung bei einer Patientin (39 J.) mit primärem HPT zeigt einen deutlich gesenkten Wert (siehe Sternchen). Angabe der BMD in g/cm ² oder in Prozent bezogen auf ein Kollektiv 20-45 Jähriger. Der Normalwert der untersuchten Person ist abhängig vom Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht (blauer Streifen)	321
Abbildung A-16: a) Polarisationsmikroskopische Harnsteinanalyse (Frau Sabine Korn); b) Harnsteinanalyse mit Röntgendiffraktometrie (Herr Ewald Eipper).....	322
Abbildung A-17: Schema der Harnsteinanalyse.	323
Abbildung A-18: Dokumentation einer Harnsteinprobe. Kalziumoxalat-Harnstein mit Maßstab (1 Teilstrich = 1 mm).	324
Abbildung A-19: Achatmörser mit einer Harnsteinprobe. a) Probe unzerteilt; b) Probe grob zerlegt; c) Probe pulverisiert.....	325
Abbildung A-20: Anschliff eines Blasensteins (Ø ca. 6 cm). Gut sind die Wachstumsringe, typisch für Harnsäureblasensteine, zu erkennen.	326
Abbildung A-21: Polarisationsmikroskopische Aufnahme von Weddellit bei gekreuzten Polarisatoren und eingeschobenem Hilfsobjekt (Rot I). (Bildunterkante = 50 µm).	327
Abbildung A-22: IR-Spektrum von Harnsäure.....	329
Abbildung A-23: Messkreisanordnung in einem Diffraktometer (D5000 SIEMENS).....	331
Abbildung A-24: Diffraktogramm einer Harnsteinprobe bestehend aus 100 % Whewellit (Referenzspektrum – rote Linien).....	332
Abbildung A-25: Diffraktogramm einer Harnsteinprobe bestehend aus 50 % Weddellit (blau markierte Linien) und 50 % Whewellit (rot markierte Linien).....	332

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1: Hauptarten des Steinschnitts nach Heister (1719) [13].....	19
Tabelle 2-1: Inzidenz der Harnsteinerkrankung in Deutschland von 1979 bis 2000.....	31
Tabelle 2-2: Prävalenz der Harnsteinerkrankung in Deutschland von 1979 bis 2000.	31
Tabelle 3-1: Harnsteinleiden in der Systematik der ICD10.	46
Tabelle 3-2: Bevölkerungsanteile mit ambulanter Diagnose von Harnsteinleiden.....	47
Tabelle 3-3: Komorbidität bei Harnsteinpatienten - Diagnosen aus der ambulanten Versorgung.....	53
Tabelle 3-4: Rehospitalisierung nach Krankenhausbehandlung wegen Urolithiasis in aus- gewählten Subgruppen	63
Tabelle 4-1: Inhibitorische bzw. komplexorische Substanzen im Urin in Bezug zu Kalziumoxalat und –phosphat.....	73
Tabelle 5-1: Kosten der bildgebenden Verfahren (€) nach dem Einheitlichen Bewertungs- maßstab (EBM) und der Gebührenordnung Ärzte (GOÄ) [einfacher Satz].....	118
Tabelle 5-2: Semiquantitative Bewertung bildgebender Verfahren.....	119
Tabelle 6-1: Dispositionelle Risikofaktoren für eine venöse Thromboembolie [6].....	142
Tabelle 6-2: Komplikationen bei der extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie (ESWL).....	166
Tabelle 6-3: Behandlungskonzepte bei Harnsteinen im Nierenbeckenkelchsystem.	179
Tabelle 6-4: Behandlungsmöglichkeit bei Harnleitersteinen verschiedener Lokalisationen. ..	181
Tabelle 6-5: Komplikationen bei der perkutanen Nephrolitholapaxie (PNL).	189
Tabelle 6-6: Komplikationen bei der Ureterorenoskopie (URS).	189
Tabelle 6-7: Ergebnisse der ESWL bzw. endoskopischen Methoden zur Harnsteinentfernung (Niere und Harnleiter).	191
Tabelle 6-8: Rezidivrisiko in Abhängigkeit von der mineralogischen Steinart (modifiziert nach Strohmaier [125]).....	208
Tabelle 6-9: Wichtige Faktoren der Harnsteinbildung.....	210
Tabelle 6-10: Funktionstests bei Urolithiasis (Rezidivsteine).....	211
Tabelle 6-11: Kontrollkalender für Patienten zur Dokumentation der Harn-pH-Werte. (Die eingetragenen Werte stehen beispielhaft für einen Patienten.)	222
Tabelle 6-12: Phosphathaltige Harnsteinminerale.	248
Tabelle 6-13: Harnsteine in der Klinik für Urologie in Tübingen von 1991 bis 2000, Anteil der Infektsteine [13, 14].....	254
Tabelle 6-14: Häufigkeit von Urease positiven Keimen in unserem Untersuchungsgut von Patienten mit kompliziertem Harnwegsinfekt (HWI) [14].....	255
Tabelle 6-15: Harnsteinbildung durch Medikamente.....	272
Tabelle 6-16: Übersicht der Empfehlungen zur empirischen Antibiotikatherapie von Harn- wegsinfektionen (modifiziert nach Naber KG et al. 2000 [24] und Naber KG et al. 2004 [25]).	286
Tabelle 6-17: Prädisponierende Faktoren.....	288
Tabelle 6-18: Äquivalente Tagesdosierungen oraler Fluorchinolone, die bei der Therapie von Harnwegsinfektionen empfohlen werden [23].	291

Tabelle 6-19: Einteilung und Dosierung ausgewählter Betalactamantibiotika, die für die Therapie von Harnwegsinfektionen empfohlen werden.....	291
Tabelle A-1: Zusammensetzung des Zitratpräparates Lithurex® S (Granulat).	313
Tabelle A-2: Die optischen Eigenschaften der häufigsten Harnsteinminerale (fettgedruckt) und von Artefakten.....	328
Tabelle A-3: Charakteristische Absorptionsbereiche für Atomgruppen.....	330
Tabelle A-4: Eiweißgehalt verschiedener Lebensmittel [1, 2].....	343
Tabelle A-5 a: Lebensmittel mit geringem Kalziumgehalt [1, 2].....	346
Tabelle A-5 b: Lebensmittel mit mittlerem Kalziumgehalt [1, 2].....	346
Tabelle A-5 c: Lebensmittel mit hohem Kalziumgehalt [1, 2].....	346
Tabelle A-6: Oxalsäuregehalt verschiedener Lebensmittel [1, 2].....	347
Tabelle A-7: Harnsäuregehalt verschiedener Lebensmittel [1, 2].....	348
Tabelle A-8: Methioningehalt verschiedener Lebensmittel [1, 2].....	350
Tabelle A-9: Hydrogenkarbonatreiche Mineralwässer (Gehalte von HCO_3 und Ca in mg/l, $\text{HCO}_3 > 1500 \text{ mg/l}$).....	351
Tabelle A-10: Kalziumarme Mineralwässer (Ca < 120 mg/l).....	351
Tabelle A-11: Kalziumreiche Mineralwässer (Ca > 300 mg/l)	352

