

Urologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Klinikums rechts der Isar

(Ärztlicher Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. E. Gschwend)

**Harnsteinbildung und metabolisches Syndrom –
Datenaquise/ Auswertung/ Datenbankpflege**

Dorothee Graeff

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

**Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. J. E. Gschwend
2. Priv.-Doz. Dr. M. Retz**

Die Dissertation wurde am 21.04.2011 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 30.01.2013 angenommen.

Inhaltsübersicht

1. Einleitung	5
1.1 Zur Geschichte des Harnsteinleidens	5
1.2 Die Epidemiologie des Harnsteinleidens	6
1.3 Das metabolische Syndrom als Risikofaktor für die Urolithiasis	8
1.4 Fragestellung	9
2. Material und Methoden	10
2.1 Aufbau und Beschreibung der Datenbank	10
2.1.1 Optionen „Patient“ und „Formulare“	10
2.1.2 Option „Labor“	12
2.1.3 Option „Analysen“	13
2.1.4 Option „Untersuchungen“	14
2.2 Patientenkollektiv	15
2.3 Statistik und statistische Methoden	16
3. Ergebnisse	17
3.1 Prozentuale Verteilung der Harnsteinarten	17
3.2 Risikofaktoren für Calciumoxalat-Urolithiasis	19
3.2.1 Risikofaktoren für monomineralische Calciumoxalat-Urolithiasis	19
3.2.1.1 Allgemeine Risikofaktoren	19
3.2.1.2 Laborchemie	20
3.2.2 Risikofaktoren für Calciumoxalat-Mischsteinbildner	21
3.2.2.1 Allgemeine Risikofaktoren	21
3.2.2.2 Laborchemie	22
3.3 Risikofaktoren für die monomineralische Calciumphosphat-Urolithiasis	23
3.3.1 Allgemeine Risikofaktoren	23
3.3.2 Laborchemie	24
3.4 Risikofaktoren für monomineralische Harnsäuresteine	25
3.4.1 Allgemeine Risikofaktoren	25
3.4.2 Laborchemie	26

4. Diskussion	27
4.1 Prozentuale Häufigkeit der Steinarten	27
4.2 Adipositas und Geschlechterverteilung	28
4.3 Insulinresistenz und Diabetes mellitus	33
4.4 Arterielle Hypertonie	35
4.5 Das Metabolische Syndrom	37
5. Zusammenfassung	41
6. Anhang	43
7. Literaturverzeichnis	45
8. Danksagung	50

Abkürzungsverzeichnis

AHT	Arterielle Hypertonie
BMI	Body-Mass-Index
CaOx	Calciumoxalat
CaPh	Calciumphosphat
CT	Computertomographie
ESWL	Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie
MRT	Magnetresonanztomographie
PNL	Perkutane Nephrolitholapaxie
RF	Risikofaktoren
SEM	Standard error of mean; Standardfehler
UA	Urat
URS	Ureterorenoskopie

1. Einleitung

1.1 Zur Geschichte des Harnsteinleidens

Das Harnsteinleiden zählt heute zu den Volkskrankheiten [47], gleichwohl ist es seit den Ursprüngen der Medizin bekannt:

An 4000 Mumien aus dem ägyptischen Zeitalter ca. 3000 Jahre vor Christus entdeckten die Forscher Nieren- und Blasensteine.

Die ersten nennenswerten Erkenntnisse bezüglich der Harnsteinbildung, nicht jedoch der Therapie, lieferte Hippokrates in der griechischen Medizin einige Jahrhunderte vor Christus.

Seit jeher therapierte man das Harnsteinleiden auf zwei Arten, die sich heute erkennen lassen: Die Operation und die Therapie mittels Medikamenten.

Mit technischen respektive operativen Behandlungsmöglichkeiten beschäftigte sich unter anderem Ammonius von Alexandria im Jahr 250 v. Chr., der dadurch auch den Beinamen „der Lithotom“ erhielt: Er teilte die Steine und entfernte sie dann mit einem Haken aus dem Harntrakt. Auch der römische Arzt Celsus, der von 25 v. bis 50 n. Chr. lebte, beschäftigte sich mit der Blasensteinentfernung.

Die operative Entfernung von Harnsteinen prägten zahlreiche Ärzte. Paulus von Aegina entwickelte im fünften Jahrhundert die so genannte „kleine Steinoperation“. Hier ertastete man den Stein über den After und entfernte ihn daraufhin nach einem seitlichen Dammschnitt. Diese Methode hatte sich bis zum 18. Jahrhundert erhalten, bis Morgagni im Jahre 1761 die Prostatahyperplasie als Hauptursache der Urolithiasis entdeckte. Von jetzt an wurde die Operation mit speziellem Instrumentarium, die „große Steinoperation“, weiter verbessert. Diese Technik, die nach und nach europaweit bekannt wurde, beschreibt auch Marianus Sanctus (1489-1550) in seinem Buch „Libellus aureus“.

Jean Baseilhac (1703-1781) erwarb durch die Entwicklung eines Lithotoms mit verdeckter Schneide einen guten Ruf als Steinchirurg. Er entfernte später auch Steine über einen suprapubischen Zugang. Da diese Operation jedoch als „unsagbar schmerzhaft und lebensgefährlich“ galt, fanden „litholytische“ Medikamente als Alternativbehandlung großen Zuspruch [57].

Dieser Behandlungsansatz, der in die Harnsteinmetabolik eingreift, findet sich bereits in den chinesischen Schriften „Pen-ts`ao“ und „Nei Ching“ (ca. 3000 bis 2000 vor Christus). Hier ist von einer Therapie mit Magnesiumsilikat und Trisulus terrestris die Rede [21].

Die beiden genannten, völlig unterschiedlichen Therapieansätze beim Harnsteinleiden finden sich bis heute: Zum einen die interventionellen Möglichkeiten, wie die ESWL oder die URS, zum anderen die pharmakologische Metaphylaxe etwa mittels Alkalizitraten.

1.2 Die Epidemiologie des Harnsteinleidens

Der Anteil der Personen, die im Laufe ihres Lebens an Urolithiasis erkranken, nimmt zu. Während die Prävalenz 1979 noch bei 4,0% in Deutschland lag, stieg sie im Jahr 2000 bereits auf 4,7%. Ähnlich verhält es sich mit der Inzidenz des Harnsteinleidens, das heißt der Anzahl von Neuerkrankungen in einer Population während eines bestimmten Zeitraums: Sie stieg innerhalb des Zeitraums 1979 bis 2000 von 0,54% auf 1,47%, das heißt im Jahr 2000 waren in Deutschland etwa 1,2 Millionen Personen an Harnsteinleiden neu erkrankt (siehe Abb. 1) [24;62]. Die Anzahl der Neuerkrankungen unter Kindern beläuft sich auf etwa 10 pro Jahr, also circa 0,01% [22].

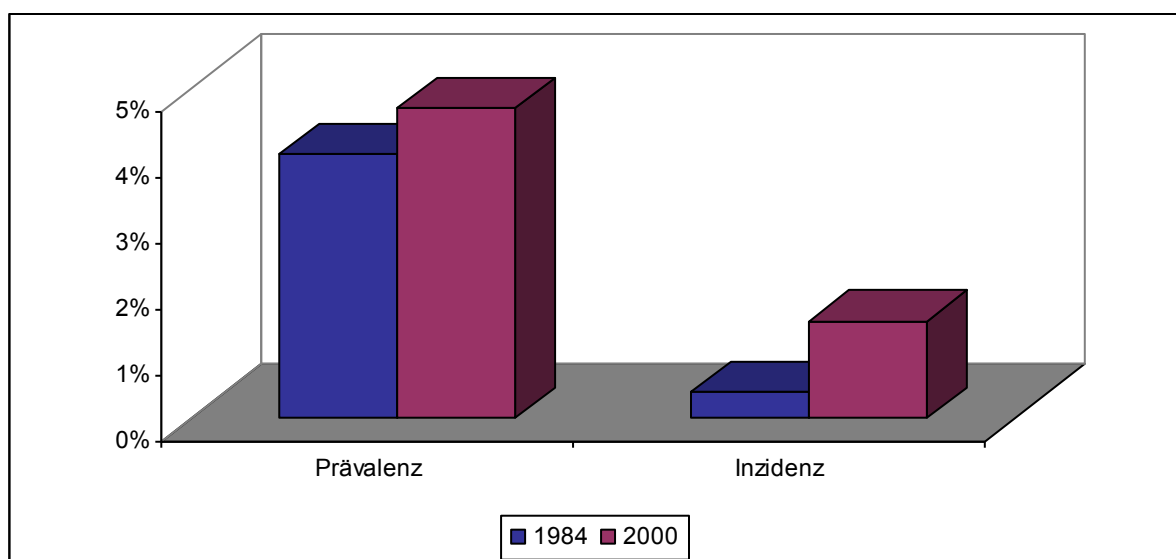


Abb. 1: Epidemiologie des Harnsteinleidens, Vergleich von 1984 und 2000 [24;62]

Auch in anderen Industrienationen steigen die Zahlen stetig:

In den USA ist über die Dauer von 20 Jahren die Prävalenz der Urolithiasis angestiegen: Im Zeitraum von 1988 bis 1994 betrug sie 5,2%, während sie sich von 1976 bis 1980 noch auf 3,8% belief. Männliche oder ältere Patienten waren zudem häufiger betroffen als weibliche oder jüngere Patienten [44].

Verglichen damit zeigt sich in Japan eine potenzierte Entwicklung. Die Inzidenz des Harnsteinleidens hat sich dort von 1965 bis 1995 mehr als verdoppelt. Bemerkenswert ist auch, dass sich der Anstieg der epidemiologischen Daten auf einen Wandel der Lebensgewohnheiten zurückführen lässt, da die japanische Bevölkerung seit dem zweiten Weltkrieg ihre Lebensweise der westlichen Welt angeglichen hat [66;67].

Die Gesamtwahrscheinlichkeit, Harnsteine zu bilden, ist von Land zu Land, beziehungsweise von Kontinent zu Kontinent unterschiedlich: Während sich die Wahrscheinlichkeit in Asien auf 1-5% beläuft, liegt sie in Europa bei 5-9%, in Nordamerika bei 13%, und in Saudi-Arabien sogar bei 20% (siehe Abb. 2) [35]. Für diese auffällig hohe Zahl können spekulativ das überaus heiße und trockene Klima und die daraus resultierenden Lebensbedingungen verantwortlich gemacht werden. Mangelnde Bewegung, zu wenig Flüssigkeitsaufnahme bei sehr heißen Temperaturen, unausgewogene Ernährung und ein dadurch hoher Anteil an Adipösen unter der Bevölkerung erhöhen vermutlich das Risiko für eine Urolithiasis [59].

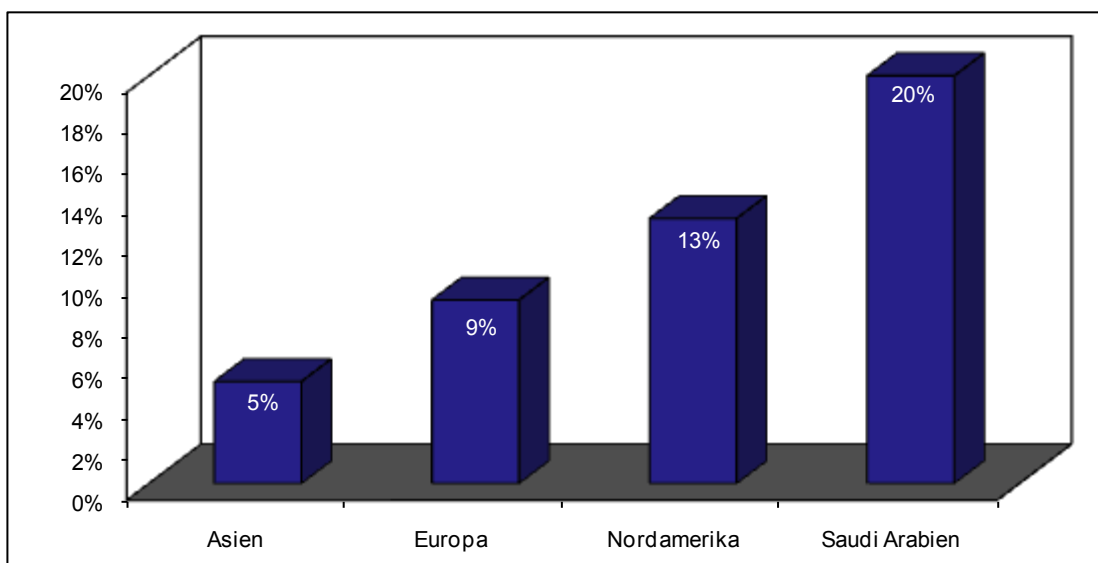


Abb. 2: Erkrankungswahrscheinlichkeit der Urolithiasis im Ländervergleich [35]

Das Rezidivrisiko hängt von der Harnsteinart ab und beträgt 50-100%, lässt sich aber mit entsprechender Sekundärprävention auf 10-15% senken. In Deutschland bekommen jährlich etwa 200.000 Patienten einen Rezidivstein. Das bedeutet, dass jeder fünfte Steinpatient ein Rezidiv erleidet [22;34;46;51]!

1.3 Das Metabolische Syndrom als Risikofaktor für die Urolithiasis

Die Urolithiasis ist in die Reihe der Volkskrankheiten aufgerückt und kann mit anderen wie dem Diabetes mellitus oder der arteriellen Hypertonie verglichen werden [38]:

Derzeit haben nach Angaben des Robert-Koch-Instituts und des Bundesgesundheits-surveys etwa 5%, also circa 4 Millionen Bundesbürger einen Diabetes mellitus und etwa 18% der Bürger, etwa 14.5 Millionen, eine „mittelschwere“ bis „schwere“ arterielle Hypertonie [55].

Ein weiteres Problem in den vergangenen Jahrzehnten ist die Zunahme der Übergewichtigen in allen Altersschichten. Aktuell weisen etwa zwei Drittel der männlichen und die Hälfte der weiblichen Bundesbürger eine Adipositas auf [5;26;55].

Die genannten Krankheiten zählen zusammen zum so genannten metabolischen Syndrom. Dies liegt laut American Heart Association dann vor, wenn drei oder mehr der folgenden Faktoren prävalent sind [17]:

1. Fehlregulation der glykämischen Kontrolle, Insulinresistenz bzw. Diabetes mellitus
2. Abdominelle Adipositas
3. Erhöhter Triglyceridspiegel
4. Erniedrigter HDL-Spiegel
5. Arterielle Hypertonie

Eine Querschnittsstudie aus 1511 hausärztlichen Praxen in Deutschland, die 2006 veröffentlicht wurde, spricht von einer Prävalenz des metabolischen Syndroms von etwa 19,8% [33].

Da die Zahl der Harnsteinerkrankungen immer mehr steigt und bereits einige Symptome des metabolischen Syndroms mehrfach als Risikofaktoren für Urolithiasis

bestätigt wurden, stellt sich nun die Frage, ob die Urolithiasis nicht auch als Symptom des metabolischen Syndroms angesehen werden darf. Nachgewiesenermassen zählen Adipositas und arterielle Hypertonie zu den Risikofaktoren der Urolithiasis:

Ein Body-Mass-Index über 25kg/m² korreliert mit einem signifikant erhöhten Risiko für Urolithiasis. In einer Studie von SIENER R. im Jahre 2005 mit 527 idiopathischen Calciumoxalat-Steinbildnern (363 Männer, 164 Frauen) waren 59.2% der Männer und 43.9% der Frauen übergewichtig bzw. fettleibig. Man stellte einen positiven Zusammenhang zwischen Adipositas und Urolithiasis fest, was mit erhöhtem Steinbildungsrisiko und höherer medianer Anzahl an Steinereignissen einherging. Ausserdem zeigte sich ein vermehrtes Auftreten ernährungsbedingter Begleiterkrankungen bei adipösen Calciumoxalat-Steinbildnern [22;42].

MADORE F., STRAZZULLO P. UND TAYLOR E. N. fanden einen Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und Harnsteinbildung: 32,8% der Urolithiasis-Patienten entwickelten eine arterielle Hypertonie und 18% der Hypertoniker entwickelten Harnsteine [31;48-50;52].

Eine bedeutende Studie, die sich mit dem Symptomen-Komplex des metabolischen Syndroms als Risikofaktor für Urolithiasis beschäftigte, wurde 2004 von RAMEY S. L. veröffentlicht. Sie untersuchte an einer Gruppe von „law enforcement officers“ (sog. LEOs), was in Europa etwa Polizeibeamten entspricht, in neun verschiedenen Staaten der USA einen möglichen Zusammenhang zwischen Nephrolithiasis und kardiovaskulären Erkrankungen. Die Ergebnisse zeigten, dass die Personen mit kardiovaskulären Risikofaktoren auch ein erhöhtes Risiko für Nephrolithiasis aufwiesen [36].

1.4 Fragestellung

Die oben genannten Fakten, vor allem aber die Veröffentlichung von RAMEY S. L., gaben Anlass dazu, zu untersuchen, ob auch in einem Kollektiv von 472 Patienten der urologischen Universitätsklinik Ulm das metabolische Syndrom bzw. die damit verbundenen Krankheiten in Zusammenhang mit der Urolithiasis zu bringen sind. Es handelt sich um eine retrospektive Datenanalyse, die Daten im Zeitraum von 2000 bis 2005 einbezieht.

Anhand einer Datenbank, dem Harnsteinregister der Urologischen Universitätsklinik Ulm, wurden die allgemeinen und laborchemischen Risikofaktoren der Urolithiasis erfasst.

Es erfolgte zunächst eine Aufteilung in monomineralische Calciumoxalat-, Calciumphosphat- und Harnsäure-Urolithiasis sowie die Mischformen mit Calciumoxalat. Hierauf stellte sich vor allem die Frage, ob in dem Untersuchungskollektiv die Symptome des metabolischen Syndroms im einzelnen oder als Gesamtheit als Risikofaktor für Urolithiasis verantwortlich gemacht werden dürfen. Dies wurde im Diskussionsteil anhand der Zahlen der internationalen Literatur erörtert.

2. Material und Methoden

2.1 Aufbau und Beschreibung der Datenbank

Beim „Harnsteinregister der urologischen Universitätsklinik Ulm“ handelt sich um eine Microsoft Access® Datenbank, welche in Zusammenarbeit mit der EDV-Abteilung des urologischen Universitätsklinikums Ulm erstellt wurde. Sie wurde in der Anfangsphase optimiert, fehlende Optionen wurden ergänzt. Entstanden ist daraus ein Register, welches einen guten, detaillierten Überblick über Patientendaten, Risikofaktoren, Harsteinerkrankung, Laborparameter, Diagnostik und Therapie gibt.

2.1.1 Optionen „Patient“ und „Formulare“

Beim Öffnen des Registers kann man in der Menüleiste zunächst zwischen den Menübezeichnungen „Patient“ und „Formulare“ wählen.

Wählt der Benutzer „Patient“, kann er einen bestimmten Patienten über die Anfangsbuchstaben des Namens oder über das Geburtsdatum der Person suchen und die bereits gespeicherten Daten abrufen. Er kann ebenso einen neuen Patienten in die Datenbank aufnehmen und die entsprechenden Daten des Patienten neu erfassen.

The screenshot shows a Microsoft Access window titled 'Microsoft Access - [Patient]'. The menu bar includes 'Datei', 'Bearbeiten', 'Ansicht', 'Einfügen', 'Format', 'Datengätze', 'Extras', and 'Eenster 2'. The toolbar contains various icons for file operations and editing. The main area displays a form titled 'Patientendaten' with the following fields:

- Name:
- Vorname:
- Geb_Datum:
- Geschlecht:
- Strasse:
- PLZ:
- Ort:
- Beruf:
- Telefon:
- E-Mail:
- Gewicht: kg
- Groesse: cm
- BMI:
- Aktueller Steinstatus:
- Erststein:
- Rezidiv:

The status bar at the bottom indicates 'Formularansicht'.

Abb. 3: Datenblatt „Patientendaten“ der Microsoft Access® Datenbank

Bei den einzelnen patientenspezifischen Formularen kann man zwischen den Optionen „Labor“, „Analysen“ und „Untersuchungen“ wählen. Auf jeder Seite der Datenbankformulare findet sich im oberen Abschnitt der Name des Patienten. So lässt sich kontrollieren, ob es sich bei Eingabe und Bearbeitung von Daten um den richtigen Patienten handelt. Zusätzlich kann man mit den Funktionen „Neu“, „Datum pflegen“ oder „Datensatz löschen“ ein Datenblatt hinzufügen, bearbeiten oder löschen. So entsteht für jeden Patienten ein individueller Datensatz mit unterschiedlicher Anzahl von Labor-, Analyse- und Untersuchungs- Formularen, der beliebig erweitert, verändert und gepflegt werden kann.

2.1.2 Option „Labor“

Diese Seite ist mit einem gewöhnlichen Laborbefund vergleichbar. Es werden das Blutlabor mit den verschiedenen Elektrolytwerten, Urinlabor aus 24h-Sammelurin, Urinlabor nach Gärtner, Gesamtvolumen, pH-Wert und spezifisches Gewicht des Urins, Urinstatus und der AP-Index (24h) erfasst. Der abgebildete Screenshot der Microsoft Access® Datenbank zeigt das korrespondierende Datenblatt:

The screenshot shows the Microsoft Access interface for a form titled "Labor". The form is organized into several sections:

- Blutlabor (Klinische Chemie):** Fields for Natrium (mmol/l), Kalium (mmol/l), Calcium (mmol/l), Magnesium (mmol/l), Phosphat (mmol/l), Chlorid (mmol/l), Kreatinin (µmol/l), Harnsäure (µmol/l), Harnstoff (mmol/l), and Glucose (mg/dl). Each field has a dropdown menu for "unauffällig".
- Urinlabor aus 24h-Sammelurin (Klinische Chemie):** Fields for Calcium (mmol/d), Magnesium (mmol/d), Kreatinin (mmol/d), Harnsäure (mmol/d), and Phosphat (mmol/d). Each field has a dropdown menu for "unauffällig".
- Labor Gärtner:** Fields for Oxalat (mmol/d), Citrat (mmol/d), and Cystin (mmol/d). Each field has a dropdown menu for "unauffällig".
- Urologie, Sation:** Fields for Gesamtvolumen (ml), pH (Min/Max), and spez. Gewicht (Name).
- Urinstatus:** A table with columns "pos." and "neg." and rows for Eiweiß (mg/dl), Leukos (pro µl), Erys (pro µl), Nitrit, and Glucose.
- AP-Index (24h):** Fields for AP(CaOx)-Index, AP(CaP)-Index, and ECC.

The "Datensatz löschen" button is highlighted with a red box.

Abb. 4: Datenblatt „Labor“ der Microsoft Access® Datenbank

Bei den Auswertungen des Urins wurden vor allem folgende Parameter und Grenz- bzw. Referenzwerte berücksichtigt:

1. Spezifisches Gewicht: Dies ist ein Indikator für die Trinkmenge, die der Patient zu sich genommen hat und für die Harndilution. Je höher das spezifische Gewicht, desto geringer Trinkmenge. Als Grenzwert gilt eine Dichte von $>1010 \text{ g/cm}^3$.
2. Hypocitraturie: Grenzwert ist ein Zitronensäuregehalt im Urin von $<2,5 \text{ mmol/d}$
3. Hypomagnesurie: Der Grenzwert liegt bei $<3,0 \text{ mmol/d}$

4. Hypercalcurie: Der Grenzwert für eine Hypercalcurie liegt bei $>5,0$ mmol/d zu Therapiebeginn, bei $\geq 8,0$ mmol/d bei manifester Hypercalcurie. Bei den folgenden Ergebnissen wurde $8,0$ mmol/d als Grenzwert verwendet.
5. Hyperphosphaturie: Grenze ist ein Wert von $>32,0$ mmol/d
6. Hyperoxalurie: Der Grenzwert beträgt $0,5$ mmol/d
7. Hyperurikosurie: Grenzwert ist ein Harnsäuregehalt im Urin von $>4,0$ mmol/d

Das Blut wurde besonders auf den Calcium- und den Harnsäuregehalt untersucht.

Eine Hypercalcämie liegt dann vor, wenn der Referenzwert von $2,0$ mmol/l bis $2,6$ mmol/l überschritten ist.

Ein erhöhter Harnsäurewert im Blut liegt vor bei $0,15$ mmol/l bis $0,35$ mmol/l für Frauen und bei $0,21$ mmol/l bis $0,42$ mmol/l für Männer [14;22].

2.1.3 Option „Analysen“

Jeder Harnstein, der durch Sieben des Urins, nach Spontanabgang oder nach Verfahren wie der perkutanen Nephrolitholapaxie (PNL), Ureterorenoskopie (URS) oder extrakorporalen Stoßwellen-Lithotripsie (ESWL) aufgefangen wurde, ging bei dem Harnsteinanalyselabor des Universitätsklinikums Ulm ein. Daraufhin wurden röntgendiffraktometrisch die Steinart und die prozentualen Anteile der Einzelkomponenten ermittelt.

Unterteilt wurde in: Calciumoxalat, Calciumphosphat, Harnsäure und Urate, Cystin, Raritäten und die entsprechenden Untergruppen (siehe Abb. 5).

The screenshot shows a Microsoft Access form window titled "Harnsteinanalysen". At the top, there is a menu bar with options like "Datei", "Bearbeiten", "Ansicht", "Einfügen", "Format", "Datengätze", "Extras", and "Fenster". Below the menu is a toolbar with various icons. The form itself has a header area with "Patient: xxx, yyy" and a "Datum" field. There are three buttons: "Neu", "Datum pflegen", and "Datensatz löschen" (which is highlighted with a red box). The main area of the form contains several groups of input fields:

- Calciumoxalat:** Whewellit, Weddellit, Gruppensumme.
- Calciumphosphat:** Carbonatapatit (Dallit), Brushit, Whitlockit, Magnesiumphosphate (Struvit), Gruppensumme.
- Harnsäure, Urate:** Harnsäure (Uricit), Harnsäuredihydrat, Ammoniumhydrogenurat, Natriumhydrogenurat, Gruppensumme.
- Cystin:** Cystin.
- Raritäten:** Newberyit, Bobierit, Indinavir, Xanthin, 2,8 Dihydroxyadenin.

At the bottom left of the form, it says "Formularansicht".

Abb. 5: Datenblatt „Harnsteinanalysen“ der Microsoft Access® Datenbank

Die Zahlen aus den Einzelkomponenten wurden in der Gruppensumme automatisch addiert, so dass man sofort einen Überblick bekam, ob der Patient monomineralischer Steinbildner oder Mischsteinbildner war.

2.1.4 Option „Untersuchungen“

Hier wurde erfasst, ob der Patient ambulant oder stationär behandelt wurde, welche Bilddiagnostik durchgeführt wurde und wo im Harntrakt der Stein lokalisiert war. Weiterhin wurden die medikamentöse Therapie und die Art der Behandlung oder Entfernung des jeweiligen Steins notiert. Auch die Risikoeinstufung des Patienten, die Ernährungsgewohnheiten und individuellen Risikofaktoren wie Adipositas, arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus wurden festgehalten.

In Anhang 1 findet sich eine genaue Auflistung der hier erfassten Daten.

2.2 Patientenkollektiv

In die Datenbank wurden Personen aufgenommen, die sich im Zeitraum von 2000 bis 2005 an der urologischen Universitätsklinik Ulm in ambulanter oder stationärer Behandlung wegen der Diagnose „Urolithiasis“ befanden. Die durchgeführten Untersuchungen und Auswertungen beziehen sich auf 472 Patienten. Die Alters- und Geschlechterverteilung mit entsprechender Anzahl der Patienten des Untersuchungskollektivs stellt Tabelle 1 dar:

Tab. 1: Anzahl der Männer und Frauen des Harnsteinregisters Ulm, unterteilt nach Altersgruppen

	0 – 20 Jahre	21 - 30 Jahre	31 - 40 Jahre	41 - 50 Jahre	51 – 60 Jahre	über 60 Jahre
Frauen	8	15	20	28	27	45
Männer	13	24	57	65	61	104

Hier ist zu erwähnen, dass bei fünf Patienten (drei Männer und zwei Frauen) das Geburtsdatum nicht bekannt war, weshalb diese in oben stehender Tabelle nicht aufgeführt werden konnten.

Bei der Berechnung des Mittelwerts und der Standardabweichung des Mittelwerts in den verschiedenen Altersgruppen zeigten sich folgende Werte:

Tab. 2: Mittelwert der verschiedenen Altersgruppen des Harnsteinregisters Ulm

	0 – 20 Jahre	21 - 30 Jahre	31 - 40 Jahre	41 - 50 Jahre	51 - 60 Jahre	Über 60 Jahre
Frauen	Mean 11,1	Mean 26,5	Mean 36,1	Mean 45,1	Mean 54,1	Mean 70,0
Männer	Mean 8,8	Mean 26,2	Mean 35,6	Mean 46,3	Mean 55,2	Mean 70,9
Gesamt	Mean 9,7	Mean 26,3	Mean 35,7	Mean 45,9	Mean 54,9	Mean 70,5

Die Ergebnisse des SEM (Standard error of mean; Standardfehler) sind in Anhang 2 dargestellt.

Bei Neuaufnahme in das Register wurde von den Patienten Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht und Adresse erfasst. Bis zum Erfassungsende der Studie wurden etwa ein Drittel Frauen und zwei Drittel Männer registriert. Zusätzlich wurde der Body-Mass-Index aus Körpergröße und Körpergewicht errechnet, jedoch waren diese Zahlen nicht immer aus den Akten ersichtlich. Auch die Frage, ob es sich um eine primäre Urolithiasis oder einen Rezidivstein handelte, war häufig schwer zu beantworten.

Die Anzahl der Steinereignisse basierte auf anamnestischen Daten und war individuell sehr unterschiedlich. Soweit es eruierbar war, wurde sie genau festgehalten. Nach Steinentfernung oder Steinabgang analysierte das Labor den Harnstein mit Ermittlung der genauen prozentualen Zusammensetzung. Es sind auch Patienten in der Datenbank aufgeführt, bei denen anamnestisch zwar ein Steinereignis vorlag, aber keine Steinanalyse, da der Stein nicht aufgefangen werden konnte.

2.3 Statistik und statistische Methoden

Die statistischen Auswertungen und Ergebnisse wurden in Zusammenarbeit mit der EDV-Abteilung der urologischen Universitätsklinik Ulm ermittelt. Man verwendete hierfür die Programme Microsoft Access® und Microsoft Excel®. Mit Hilfe von Tabellen, Grafiken und Histogrammen der entsprechenden Daten wurden Balken-, Säulen- und Kreis-Diagramme erstellt. Diese zeigen die Ergebnisse der Auswertungen in absoluten oder relativen Zahlen. In den einzelnen Berechnungen berücksichtigte man die Geschlechter- und Altersverteilung, die Harnsteinarten und die möglichen Risikofaktoren für Urolithiasis, unter anderem Adipositas, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und die Werte der 24h-Urinalysen.

Für die Auswertungen wurde das Patientenkollektiv in fünf Kategorien eingeteilt:

1. Monomineralische Calciumoxalat-Steinbildner
2. Mischsteinbildner mit Calciumoxalat
3. Monomineralische Calciumphosphatsteinbildner

4. Monomineralische Harnsäuresteinbildner
5. Übrige Patienten (Patienten mit anamnestischem Steinabgang, aber ohne Analyse, und sonstige Steinarten außer den oben genannten)

3. Ergebnisse

Es erfolgte zunächst eine Berechnung der prozentualen Verteilung der Harnsteinarten im Patientenkollektiv. Diese betrachtete man dann in Hinblick auf allgemeine Risikofaktoren. Hierzu zählten vor allem Adipositas mit einem BMI über 25 kg/m², arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus.

Weiterhin wurden die Urin- und Blutparameter in Hinblick auf Citrat- Magnesium-, Calcium-, Phosphat-, Oxalat- und Harnsäureanteil hin untersucht:

3.1 Prozentuale Verteilung der Harnsteinarten

Definiert wurden die Harnsteinarten „monomineralische Calciumoxalat-, Calciumphosphat-, Harnsäure-, Mischsteine“ und „restliche Steine“. Unter zuletzt genannter Kategorie wurden die Steinarten zusammengefasst, die nicht eindeutig den anderen Gruppen zuzuordnen waren und diejenigen, von denen keine Analysen vorlagen.

Nach der Auswertung der insgesamt 476 Steinanalysen, die zur Verfügung standen, ergaben sich folgende Zahlen:

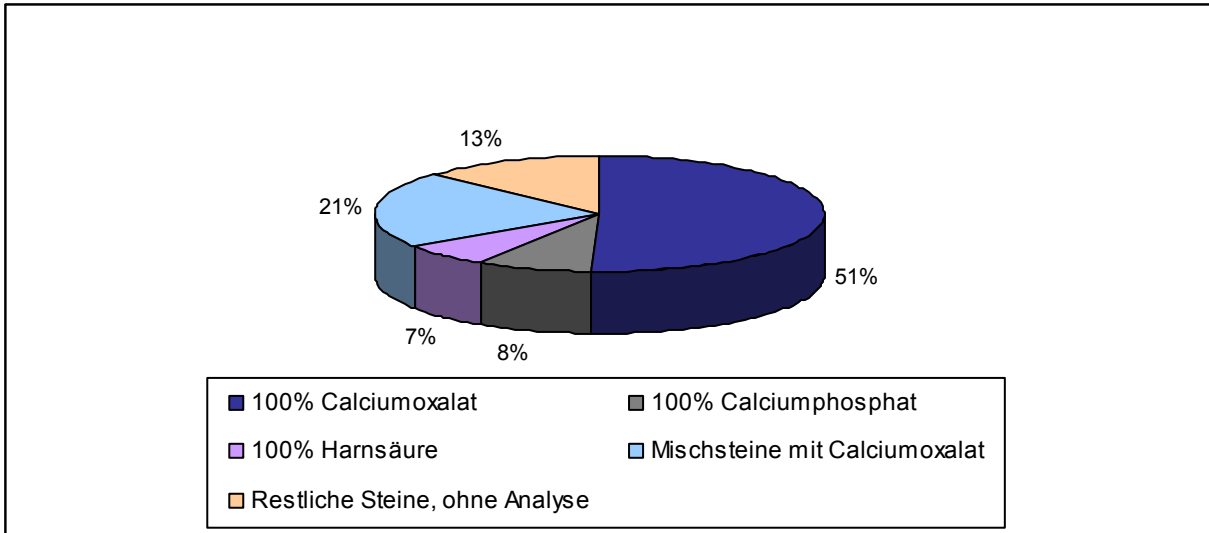


Abb. 6: Prozentuale Verteilung der Steinanalysen des Harnsteinregisters Ulm

Den größten Anteil bildeten die monomineralischen Calciumoxalatsteine. In dieser Gruppe erfolgte zusätzlich eine Unterteilung in Whewellit- und Weddelitsteine. Zur Harnsteinanalyse dieser Kategorie lagen insgesamt 266 Steine vor. Das Ergebnis zeigt, dass 69% aller bisher analysierten monomineralischen Calciumoxalatsteine reine Whewellitsteine waren und nur 6% reine Weddelitsteine. Bei den Mischsteinen aus diesen beiden Komponenten, die etwa ein Viertel der Analysen ausmachten, bildete Whewellit bei 65% die Hauptkomponente, Wheddelit bei 27% der Analysen. Die restlichen 8% enthielten zu jeweils 50% Whewellit- und Wheddelit-Bestandteile (siehe Abb. 7).

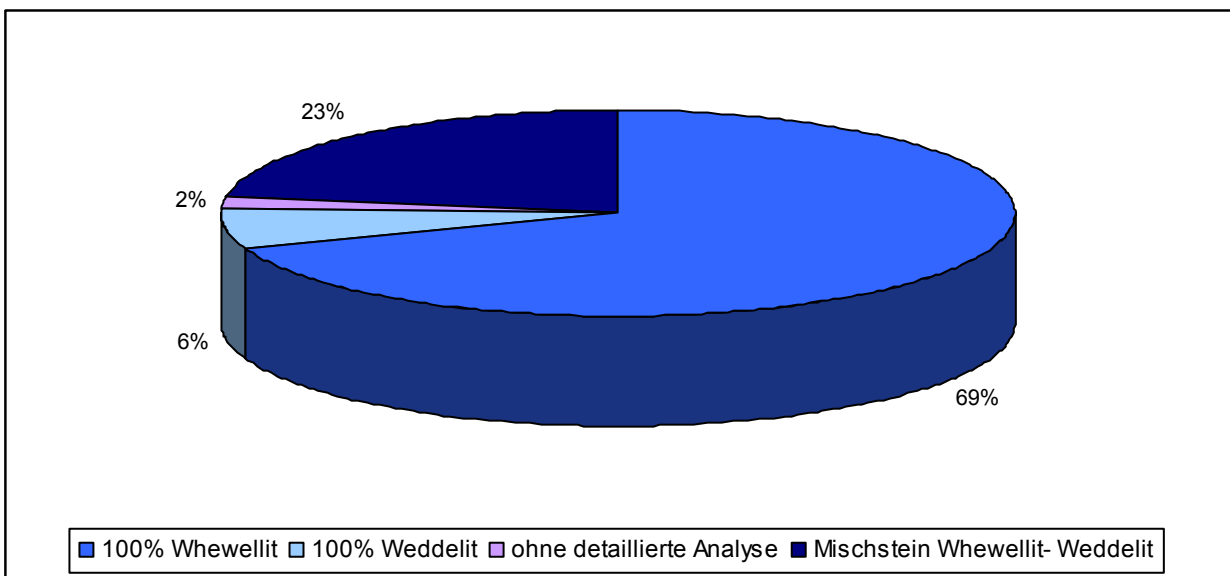


Abb. 7: Aufteilung der monomineralischen Calciumoxalatsteine

3.2 Risikofaktoren für Calciumoxalat-Urolithiasis

Zunächst werden die potentiellen Risikofaktoren für die Bildung von monomineralischen Calciumoxalatsteinen und daraufhin für die Entstehung der Calciumoxalat-Mischsteine betrachtet.

3.2.1 Risikofaktoren für monomineralische Calciumoxalat-Urolithiasis

3.2.1.1 Allgemeine Risikofaktoren

Von den berücksichtigten 472 Patienten bildeten 241 monomineralische Calciumoxalatsteine aus. Insgesamt lagen 266 monomineralische Calciumoxalat-Steinanalysen vor.

Bei den Auswertungen der Risikofaktoren fiel zunächst die Geschlechterverteilung auf: 76% der Patienten, somit 183, waren männlich und 24%, also 58 Patienten, waren weiblich.

Weitere Untersuchungen bezüglich des Körpergewichts des Kollektivs ergaben, dass über ein Drittel der Männer und etwa ein Viertel der Frauen einen Body-Mass-Index von über 25 kg/m² hatten.

Insgesamt war also nahezu ein Viertel der monomineralischen Calciumoxalat-Steinbildner übergewichtig.

Weitere Auswertungen ergaben, dass bei insgesamt etwa 5,5% der Patienten in der Vergangenheit eine arterielle Hypertonie diagnostiziert wurde. Von diesen 13 Personen wiesen sechs gleichzeitig eine Adipositas auf.

Drei Patienten hatten zusätzlich einen Diabetes mellitus. Folglich bestand bei diesen Patienten der dringende Verdacht auf das Vorliegen eines metabolischen Syndroms, da sie die Trias aus erhöhtem Body-Mass-Index, arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus aufwiesen.

Ein alleiniger Diabetes mellitus bestand bei 2,5% der Calciumoxalat-Steinbildner. Lediglich bei einem Patienten konnte eine positive Familienanamnese festgestellt werden (siehe Abb. 8).

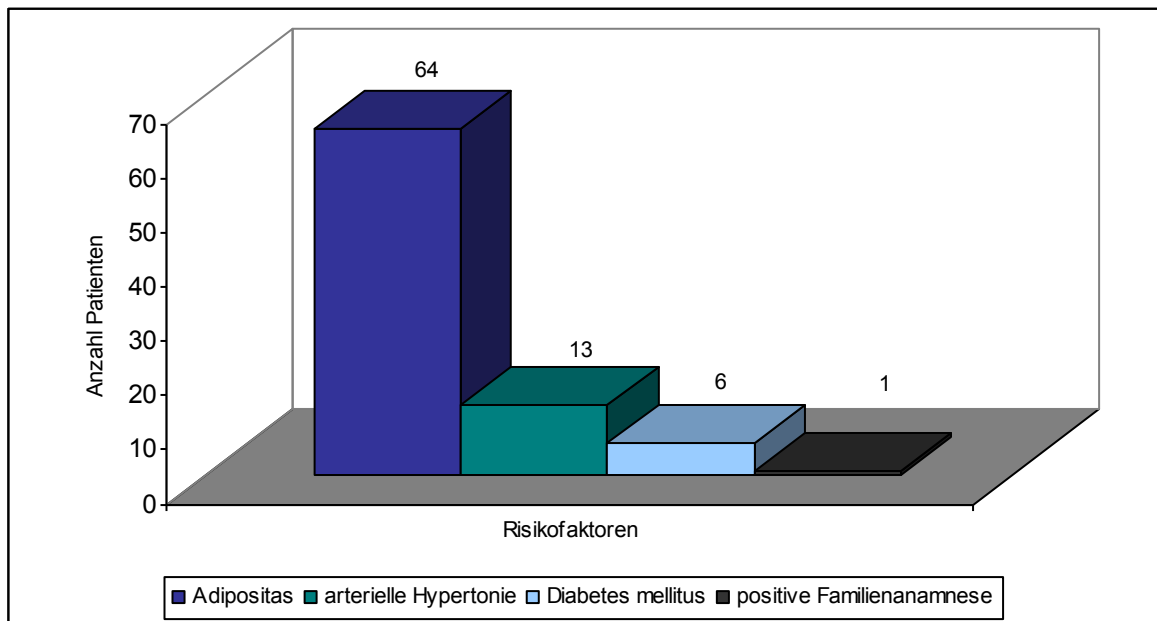


Abb. 8: Zusammenfassung der allgemeinen Risikofaktoren bei den monomineralischen Calciumoxalatsteinbildnern des Harnsteinregisters Ulm

3.2.1.2 Laborchemie

Bei den meisten Patienten wurde mit der ambulanten oder stationären Aufnahme ein Urinstatus erhoben. Deshalb liegen hierüber gute Daten vor. Etwa ein Viertel der vorliegenden Urinstatus ergab ein erhöhtes spezifisches Uringewicht von über 1010 g/cm³.

Bei einigen Patienten wurde eine ausführliche metabolische Abklärung durchgeführt. Hier war bei zwölf von insgesamt 52 Zitronensäure-Analysen eine Hypocitraturie, also eine Citratausscheidung im Urin von weniger als 2,5 mmol/Tag feststellbar. Zu wenig Magnesium im Urin diagnostizierte man in sechs von insgesamt 54 Abklärungen.

Eine Hypercalcurie wiesen vier von 56 Analysen auf, eine Hypercalcämie zeigte sich in lediglich zwei Fällen. Eine Hyperurikämie war fünfmal und eine Hyperurikosurie zweimal zu verzeichnen. Eine Hyperoxalurie wurde in acht von 52 metabolischen Abklärungen diagnostiziert (siehe Abb. 9).

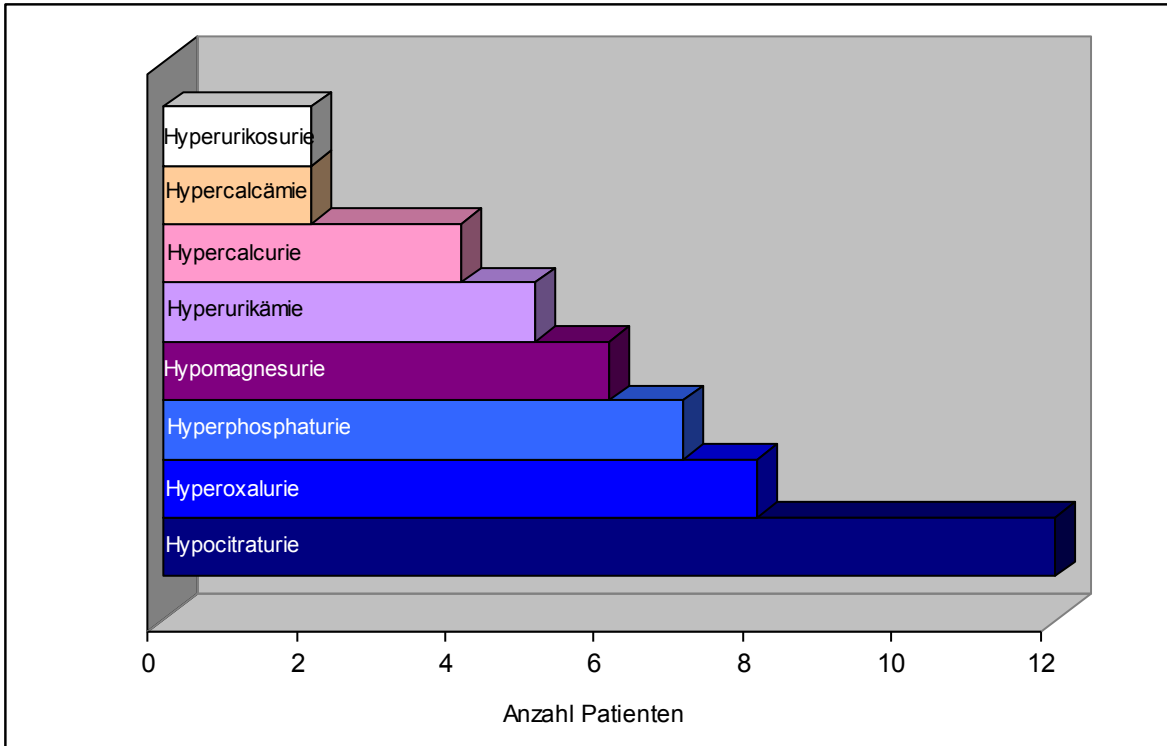


Abb. 9: Zusammenfassung der Laborchemie mit Anzahl der monomineralischen Calciumoxalatsteinbildner des Harnsteinregisters Ulm

3.2.2 Risikofaktoren für Calciumoxalat-Mischsteinbildner

3.2.2.1 Allgemeine Risikofaktoren

Die Calciumoxalat-Mischsteinbildner, die insgesamt 101 Patienten des Kollektivs ausmachten, wurden auf die gleichen potentiellen Risikofaktoren hin wie die monomineralischen Calciumoxalat-Steinbildner geprüft. Das Verhältnis zwischen Männern und Frauen war 1,65 zu 1, folglich 62% Männer und 38% Frauen. Insgesamt waren 41 Patienten adipös, davon 26 männlich und 15 weiblich. Sieben Patienten hatten eine arterielle Hypertonie, vier Patienten einen Diabetes mellitus. Im Vergleich zu den monomineralischen Calciumoxalat-Urolithiasis-Patienten, von denen lediglich einer eine positive Familienanamnese aufwies, hatten in dieser Gruppe drei Personen eine positive Familienanamnese (siehe Abb. 10).

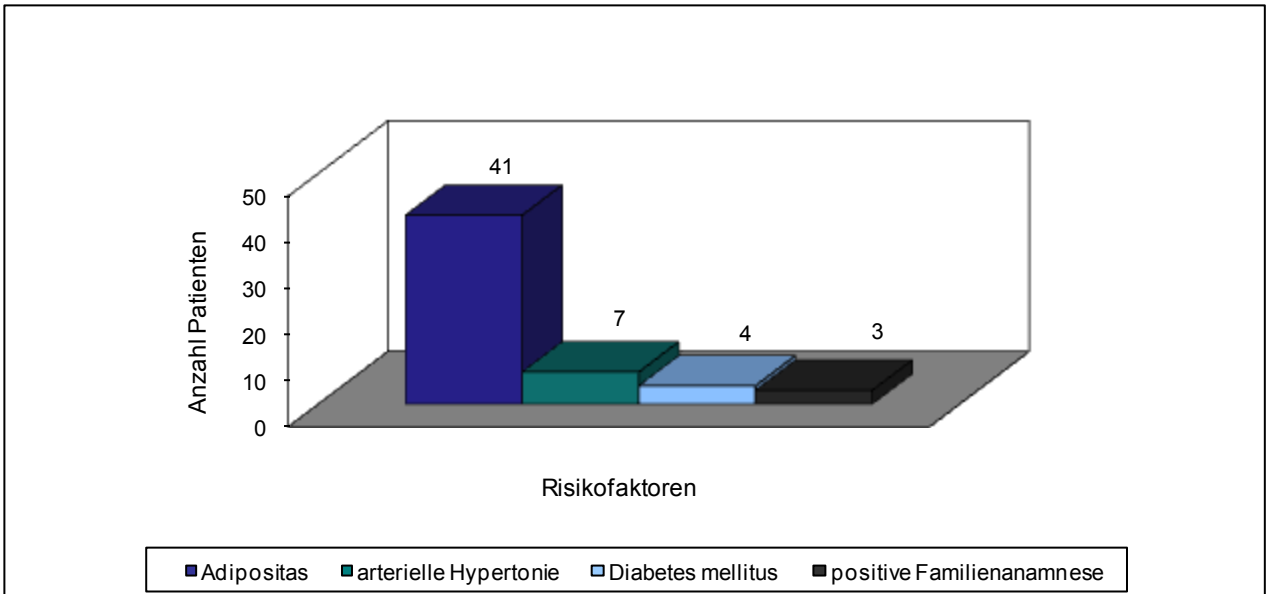


Abb. 10: Zusammenfassung der allgemeinen Risikofaktoren bei den Calciumoxalat-Mischsteinbildnern des Harnsteinregisters Ulm

3.2.2.2 Laborchemie

Die Abklärung der Urin- und Blutlaborparameter ergab folgendes Diagramm:

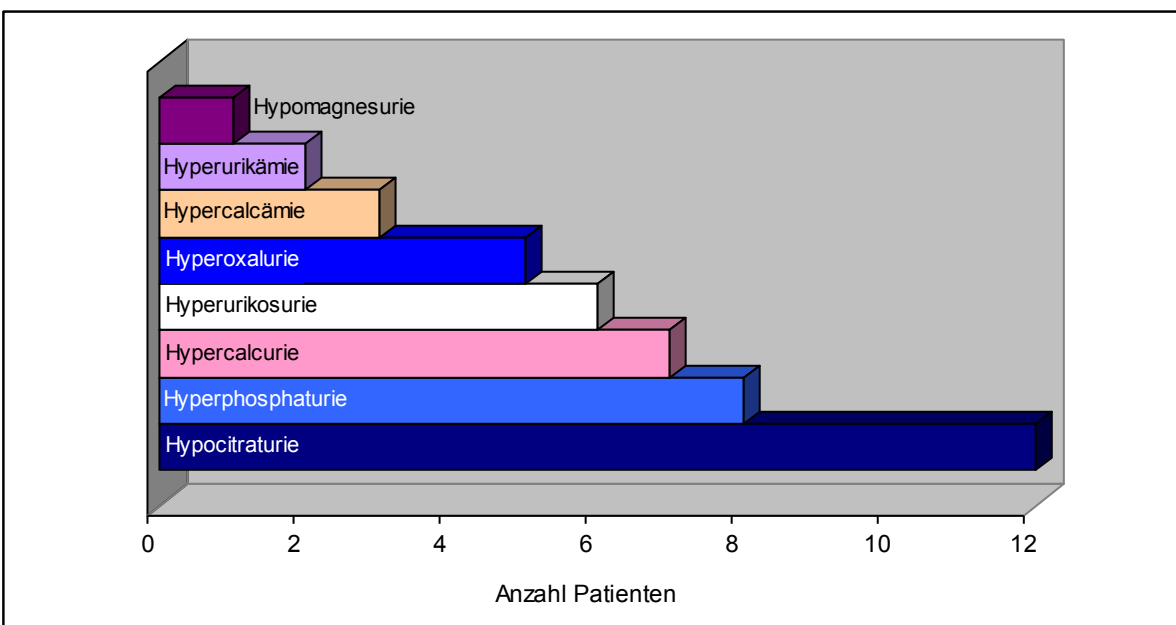


Abb. 11: Zusammenfassung der Laborchemie mit Anzahl der Calciumoxalat-Mischsteinbildner des Harnsteinregisters Ulm

Bei insgesamt 18 Mischsteinbildnern stellte sich in der metabolischen Abklärung mindestens ein pathologischer Urin- oder Laborwert heraus. Drei Patienten hatten zwei pathologische Werte, bei jeweils zwei Patienten waren drei bis fünf Werte auffällig. Ein Patient wies sogar sechs pathologische Einzelwerte auf.

3.3 Risikofaktoren für die monomineralische Calciumphosphat-Urolithiasis

Von den 39 Patienten, die monomineralische Calciumphosphatsteine bildeten, waren 49% reine Carbonatapatitbildner und 15% reine Brushitbildner. Die restlichen 36% erkrankten an Mischsteinen aus Carbonatapatit, Brushit, Whitlockit und Magnesiumphosphat:

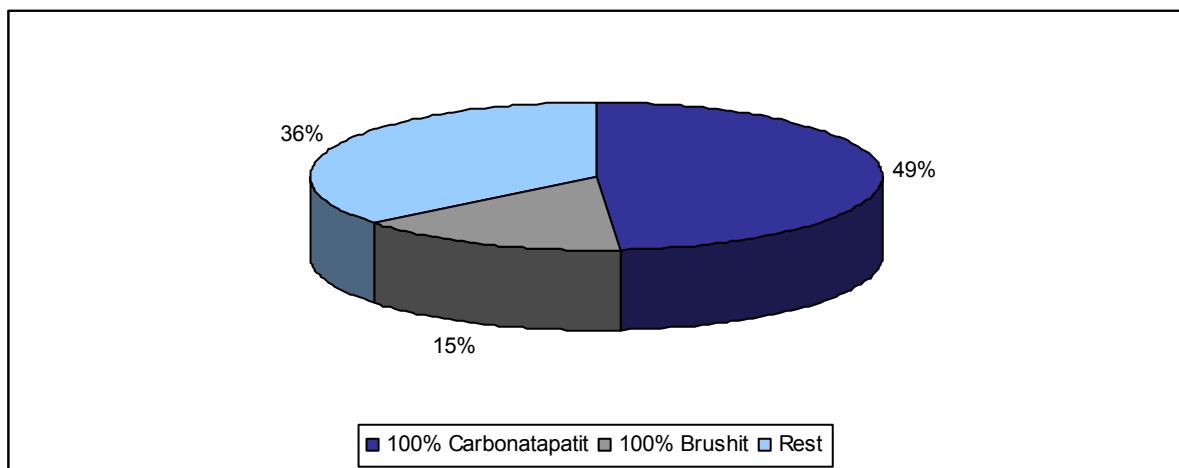


Abb. 12: Aufteilung der monomineralischen Calciumphosphatsteine

3.3.1 Allgemeine Risikofaktoren

Insgesamt waren 24 Frauen und 15 Männer monomineralische Calciumphosphatsteinbildner, so dass sich in diesem Kollektiv ein prozentuales Verhältnis von 62% zu 38% zeigte.

Zehn Patienten, sieben Männer und drei Frauen, hatten einen erhöhten Body-Mass-Index. Die meisten von diesen bildeten Mischungen aus den Calciumphosphatanteilen, nur jeweils zwei bildeten monomineralische Brushit- und Carbonatapatitsteine.

Im Gegensatz zu den anderen Steingruppen spielte Diabetes mellitus in dieser Gruppe keine Rolle, nur ein Patient wies eine arterielle Hypertonie auf. Anamnestisch gaben drei Patienten in ihrer Familie eine Urolithiasis an.

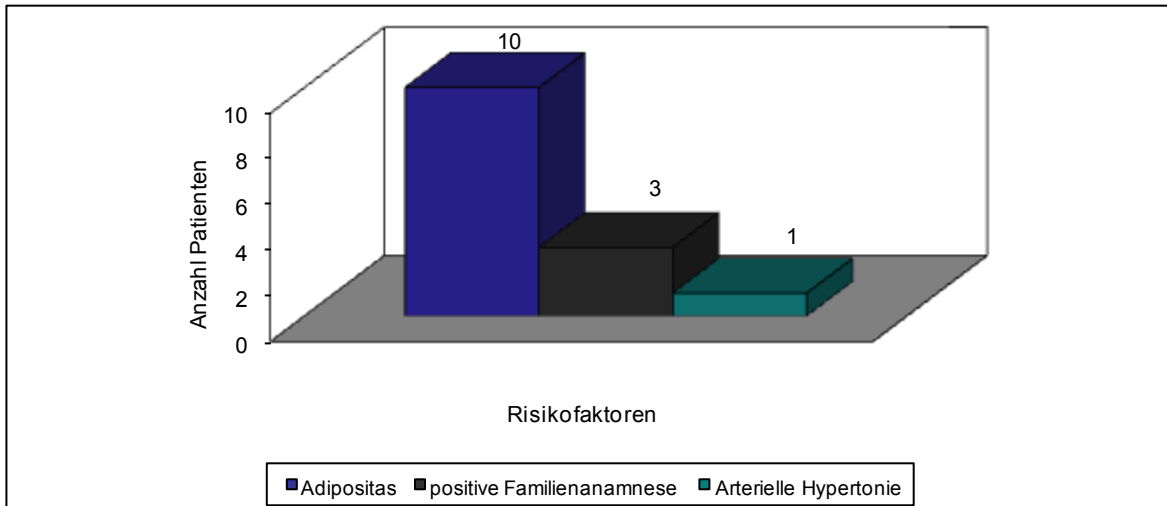


Abb. 13: Zusammenfassung der allgemeinen Risikofaktoren bei den monomineralischen Calciumphosphatsteinbildnern des Harnsteinregisters Ulm

3.3.2 Laborchemie

In den Urinanalysen und in den Blutlaborbestimmungen zeigten sich bei insgesamt zehn Patienten folgende pathologische Werte im Urin und im Blut:

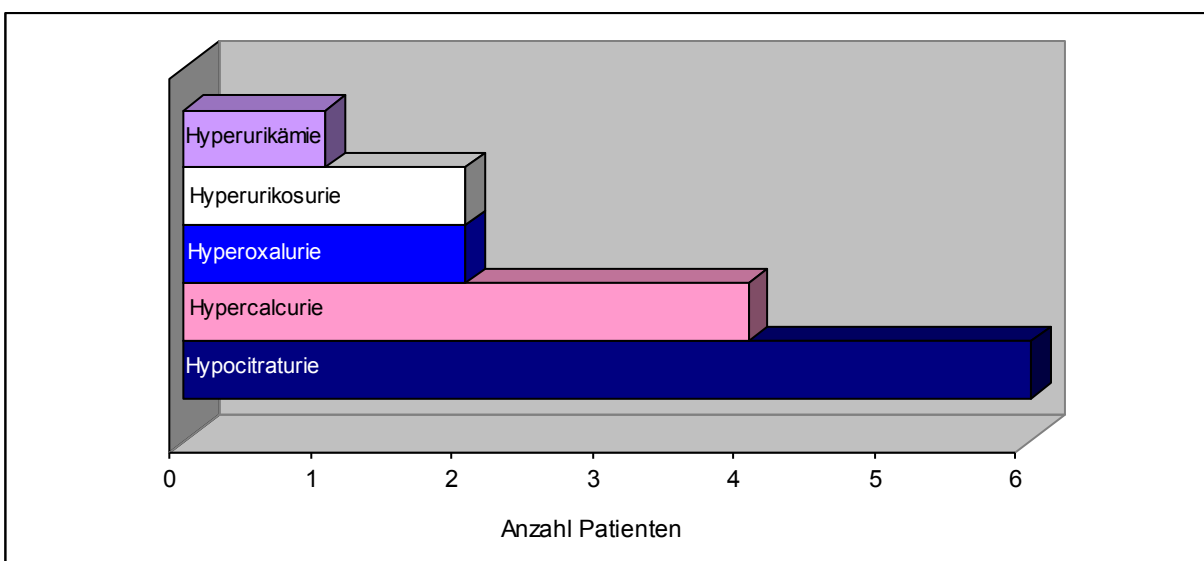


Abb. 14: Zusammenfassung der Laborchemie der monomineralischen Calciumphosphatsteinbildner des Harnsteinregisters Ulm

Fünf Patienten wiesen lediglich einen pathologischen Urin- oder Blutwert auf, drei Patienten hatten jeweils drei auffällige Parameter bei der Abklärung. Bei jeweils einer Person wurden vier und fünf pathologische Werte diagnostiziert.

3.4 Risikofaktoren für monomineralische Harnsäuresteine

Bei den Harnsäuresteinen bildeten die monomineralischen Harnsäuresteine mit 65% den größten Anteil, gefolgt von den Mischsteinen. Ein Viertel der Harnsäuresteine enthielt zu 85-99% Harnsäurekristalle.

Insgesamt waren 29 Männer und lediglich zwei Frauen zu der Gruppe der monomineralischen Harnsäuresteinbildner zu zählen.

3.4.1 Allgemeine Risikofaktoren

Etwa ein Drittel dieser Gruppe wies einen erhöhten Body-Mass-Index auf, wobei es sich hier ausschließlich um Männer handelte. Keine der beiden Patientinnen war gleichzeitig monomineralische Harnsäuresteinbildnerin und adipös.

Von den fünf Patienten, die einen Diabetes mellitus aufwiesen, war einer adipös, der auch gleichzeitig eine arterielle Hypertonie hatte. Folglich lag bei diesem das metabolische Syndrom vor. Eine positive Familienanamnese spielte keine Rolle (siehe Abb. 15).

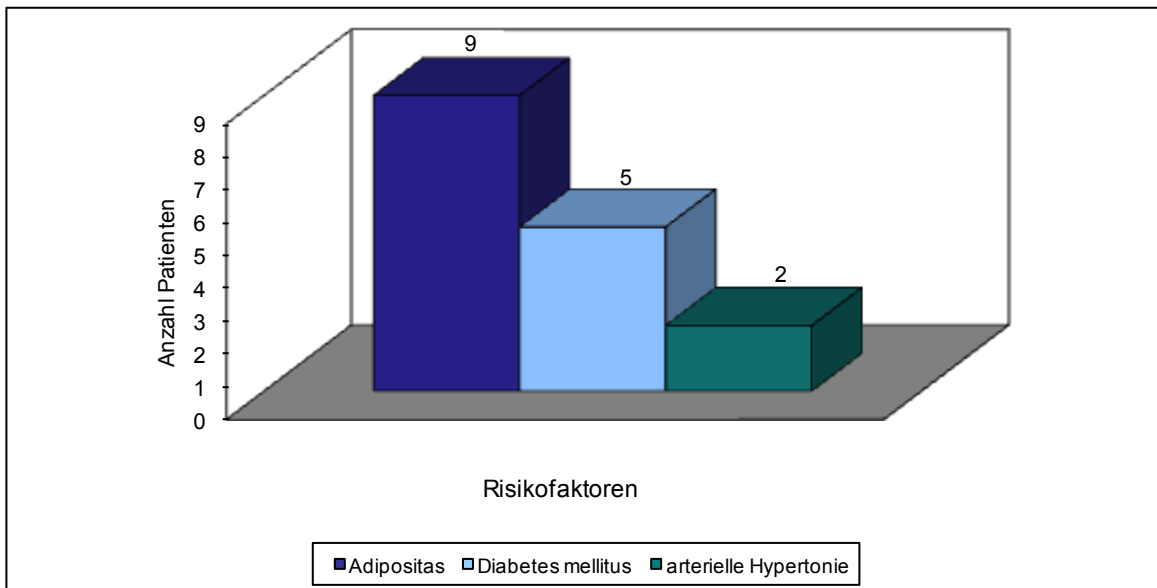


Abb. 15: Zusammenfassung der allgemeinen Risikofaktoren bei den monomineralischen Harnsäuresteinbildnern des Harnsteinregisters Ulm

3.4.2 Laborchemie

Bei der Untersuchung des spezifischen Uringewichts wurde in 21 Fällen ein Wert von über 1010 g/cm³ festgestellt.

Bei der metabolischen Abklärung stellte sich bei zwei Patienten eine alleinige Hyperurikämie (pH 5 und 6) heraus. Bei jeweils zwei Patienten wurden je zwei und drei pathologische Urin- oder Blutlaborparamater diagnostiziert:

Patient 1: Hypocitraturie und Hyperurikämie, Urin-pH 5.6-5.9

Patient 2: Hypocitrat- und Hypomagnesiurie, Urin-pH 5.9-7

Patient 3: Hyperphosphat-, Hyperurikosurie und Hypomagnesiurie, pH 5-5.6

Patient 4: Hyperphosphat-, Hyperurikosurie und Hypomagnesiurie

4. Diskussion

4.1 Prozentuale Häufigkeit der Steinarten

Die vorliegende Auswertung des Harnsteinregisters der Universität Ulm zeigte, dass über 70% der Steine Calciumoxalat enthielten und somit die größte Gruppe in den Analysen darstellten. Etwa die Hälfte aller Analysen war monomineralisch calciumoxalat-haltig und bestand zu 69% aus Calciumoxalat-Monohydrat, somit Whewellit. Weddellit bildete mit einem Anteil von 6% der monomineralischen Steine die weitaus kleinere Gruppe. Calciumoxalat-Mischsteine machten etwa ein Fünftel aller Steine aus, gefolgt von monomineralischen Calciumphosphatsteinen (8%) und monomineralischen Harnsäuresteinen (7%).

Auch aus der Literatur geht hervor, dass Calciumoxalat-Steine am häufigsten vertreten sind:

STARK und HESSE sprechen von einem prozentualen Anteil von 71,7%. Sie analysierten hierfür 14.400 Steine aus der eigenen urologischen Praxis. Als Steinhauptkomponente fiel auch hier Whewellit auf [45].

Eine ähnliche epidemiologische Aufteilung zeigte auch eine große Studie von BERG et al. von 1992: In den Jahren 1970 bis 1985 wurden in der DDR 214000 Steine analysiert, von denen 84% monomineralisch waren. Die Steine bestanden zu 60,9% aus Whewellit, zu 11,9% aus Weddellit, 10,9% der Steine enthielten Harnsäure und 8,9% waren Calciumphosphatsteine [6].

Bedeutend ist auch die Studie von LEUSMANN et al., die 5035 Steinanalysen auswertete: 75,2% (3785 von 5035) waren Calciumsteine, gefolgt von 10,6% (533 von 5035) Infektsteinen und 10,4% (523 von 5035) Uratsteinen. Die Calciumoxalatsteine bestanden als Hauptkomponente zu 70,3% aus Whewellit und zu 43,6% aus Weddellit. Die Calciumphosphatsteine wurden wie im Ulmer Harnsteinregister unterschieden in Carbonatapatit, Brushit, Whitlockit und Struvit (Magnesiumphosphat). Carbonatapatit war mit 51% am häufigsten in dieser Gruppe als Hauptkomponente vertreten, gefolgt von Struvit mit 10,1%, Brushit mit 2,1% und Whitlockit mit 1,3% [30].

Die genannten Studien und noch einige weitere erlauben auf Grund analoger Zahlen und Ergebnisse einen direkten Vergleich mit den Auswertungen des Harnsteinregisters Ulm (siehe Abb.17).

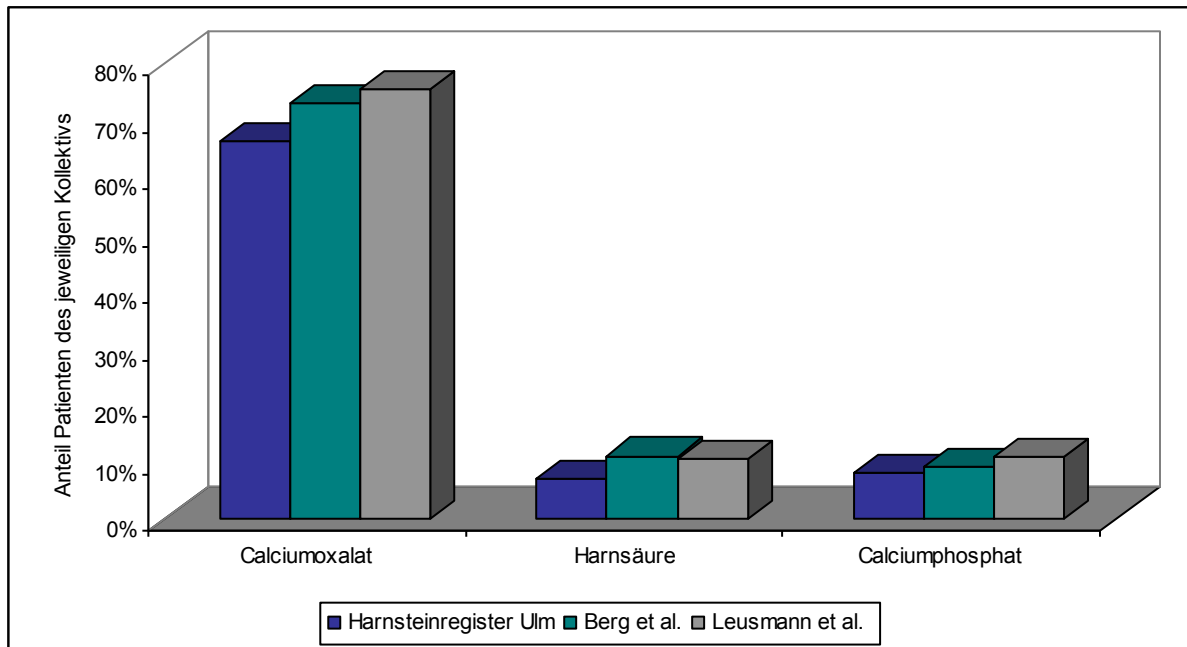


Abb. 17: Vergleich der prozentualen Häufigkeit der Harnsteinarten des Harnsteinregisters Ulm mit den Zahlen von BERG et al. und LEUSMANN et al [6;30].

4.2 Adipositas und Geschlechterverteilung

Eine Adipositas liegt nach Definition der WHO und der Deutschen Gesellschaft für Adipositas vor, wenn der Body-Mass-Index über 30 kg/m² liegt.

Der Body-Mass-Index berechnet sich wie folgt:

$$BMI = \text{Körpermasse [kg]} / (\text{Körpergröße [m]} \times \text{Körpergröße [m]})$$

Nach der WHO und der Deutschen Gesellschaft für Adipositas teilt man diesen folgendermaßen ein:

Tab.3: Klassifizierung der Adipositas durch die Dt. Adipositas-Gesellschaft [20;65]

Klasse	BMI [kg/m ²]
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Übergewicht bzw. Präadipositas	25 – 29,9
Adipositas Grad I	30 – 34,9
Adipositas Grad II	35 – 39,9
Adipositas Grad III	≥ 40

Die Adipositas wurde bereits als allgemeiner Risikofaktor für die Urolithiasis nachgewiesen.

So untersuchten SIENER et al. in einer Studie, in der 59,2% der Männer (ca. 215 von 363) und 43,9% der Frauen (ca. 72 von 164) einen erhöhten BMI hatten, einen möglichen Zusammenhang zwischen Adipositas bzw. Fettleibigkeit und Urolithiasis. Das Risiko der Calciumoxalat-Steinbildung stieg mit progressivem BMI bei beiden Geschlechtern aufgrund erhöhter Ausscheidung steinbildender Substanzen im Urin. Männer waren dem Risiko stärker ausgesetzt als Frauen [42].

Weiterhin bestätigte eine prospektive Studie von TAYLOR et al. Adipositas und Gewichtszunahme als Risikofaktoren für Harnsteinleiden: Bei insgesamt 4827 Patienten wurde bei einem Körpergewicht von über 220 lbs (englische Pfund) bzw. 100 kg, im Vergleich zu Normalgewichtigen ein erhöhtes Auftreten von Steinen nachgewiesen. Dies traf auf alle drei Gruppen der Studie zu, Männer, jüngere und ältere Frauen. Auffällig war hier, dass im Gegensatz zu der Studie von SIENER et al. bei übergewichtigen Frauen ein höheres Risiko für eine Harnsteinbildung bestand [54].

In einer Studie von DAUDON et al. aus dem Jahre 2006 zur Adipositas-Problematik wurden 1370 männliche und 561 weibliche Harnstein-Patienten beobachtet. 27,1% der Männer und 19,6% der Frauen wiesen einen BMI von über 25 kg/m² auf und sogar 8,4% der Männer und 13,5% der Frauen einen BMI von über 30 kg/m². Die Ergebnisse zeigten, dass bei Männern und Frauen mit erhöhtem BMI das Risiko der Harnsäurestein-Bildung, verglichen mit der Calcium-Steinbildung, proportional stärker stieg [12].

Somit sind die Ulmer Ergebnisse gut mit den internationalen Zahlen vergleichbar:

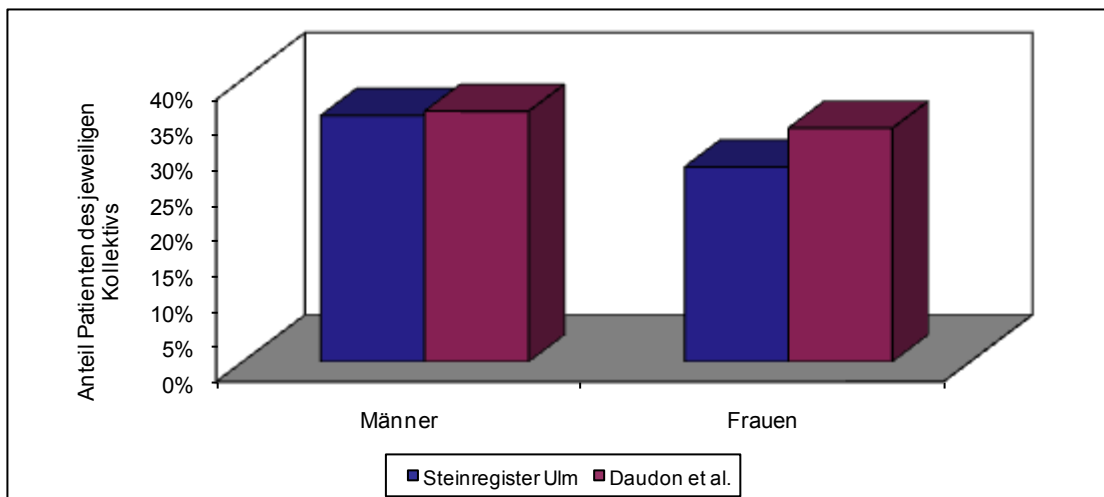


Abb. 18: Vergleich des Anteils adipöser Patienten des Harnsteinregisters Ulm mit den Zahlen von DAUDON et al [12].

Insgesamt waren ca. 34,9% der Männer und 27,9% der Frauen des Harnsteinregisters Ulm übergewichtig mit einem BMI über 25 kg/m².

64 Patienten, davon 50 Männer und 14 Frauen, bildeten monomineralische Calciumoxalatsteine.

Von den Calciumoxalat-Mischsteinbildnern waren 40,6% der Patienten (41 von 101) übergewichtig. Etwa zwei Drittel hiervon waren Männer und ein Drittel Frauen.

Auch bei den monomineralischen Calciumphosphatsteinbildnern zeigte sich, dass ein Viertel der Patienten (10 von 39) einen erhöhten BMI aufwies.

Ein Drittel der Uratstein-Patienten (9 von 31), bei denen es sich bis auf zwei Patienten ausschließlich um Männer handelte, hatte ebenfalls einen erhöhten BMI.

Diese Zahlen entsprechen auch in etwa einer Studie von CHOU et al. über die Urat-Steinbildung, in der der Großteil der Teilnehmer männlichen Geschlechts war: 39 Patienten (84,8%) waren Männer und sieben Patienten (15,2%) waren Frauen. Der durchschnittliche BMI betrug 26,7 +/- 3,1 kg/m², womit sich auch hier zeigte, dass ein Großteil der Steinbildner übergewichtig ist [9].

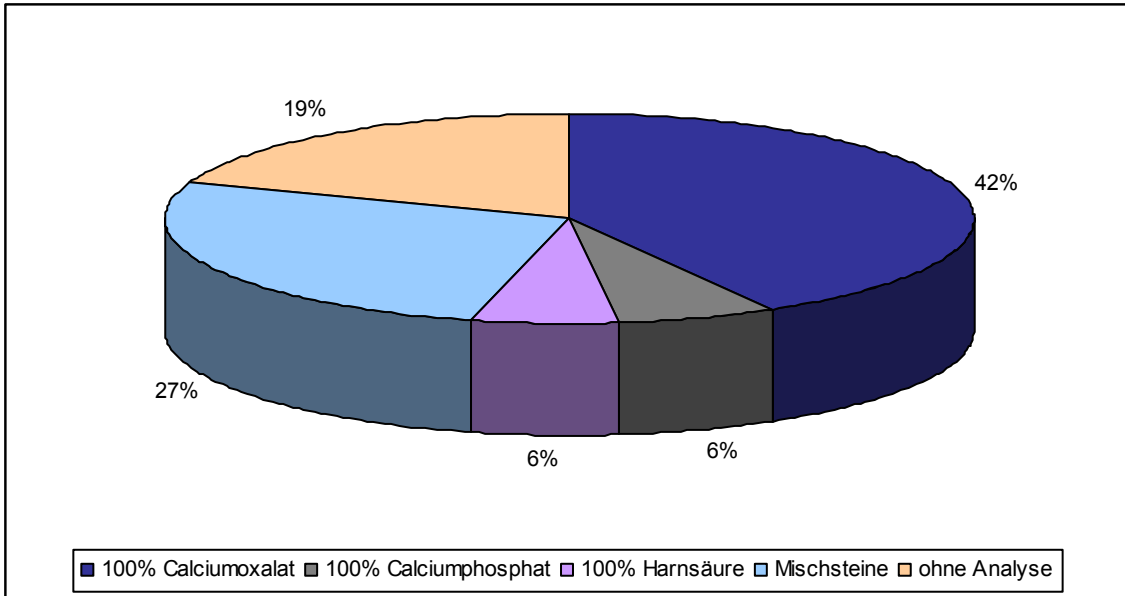


Abb. 19: Prozentuale Verteilung der 154 adipösen Steinbildner des Harnsteinregisters Ulm

Aufgrund der genannten Zahlen kann man davon ausgehen, dass bei sehr vielen Patienten des Harnsteinregisters der Universität Ulm Übergewicht bzw. Adipositas als Risikofaktor für die Urolithiasis eine Rolle spielt.

Derzeit haben nach Angaben der Deutschen Gesellschaft für Ernährung etwa 50% der Männer einen BMI über 25 kg/m² und sogar 18% einen BMI über 30 kg/m². Bei den Frauen weisen etwa 35% einen BMI über 25 kg/m² und circa 20% einen BMI über 30 kg/m² auf. Auch bei Kindern und Jugendlichen ist ein Anstieg zu beobachten [19].

Bei diesen kontinuierlich steigenden Zahlen an Übergewichtigen muss konsequent mit einem Anstieg der Inzidenz des Harnsteinleidens gerechnet werden.

Zudem lässt sich feststellen, dass das Geschlechterverhältnis der Patienten des Steinregisters Ulm gut mit den Ergebnissen anderer Studien korreliert. Den deutlich größeren Teil bildeten in den einzelnen Steingruppen die Männer, außer bei den monomineralischen Calciumphosphatsteinen (siehe Abb. 20).

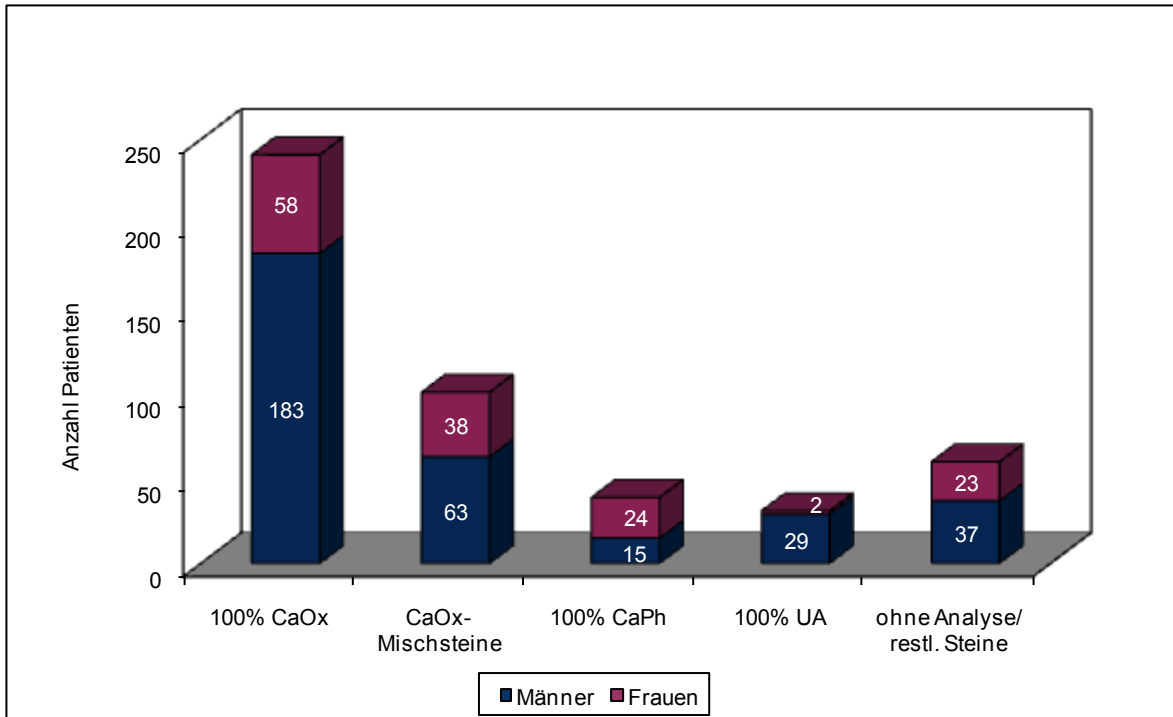


Abb. 20: Geschlechterverhältnis des Harnsteinregisters Ulm

Bei den monomineralischen Calciumoxalatsteinen zeigte sich ein Verhältnis von 3,2:1 zwischen Männern und Frauen, bei den Mischsteinen 1,7:1 und bei den monomineralischen Uratsteinen sogar 14,5:1.

Bei den monomineralischen Calciumphosphatsteinen waren die Frauen in der Überzahl, hier zeigte sich ein Verhältnis von 0,6: 1.

Die Ergebnisse von GAULT et al. waren ähnlich, auch hier wurden Calciumphosphatsteine häufiger von Frauen gebildet, am häufigsten im Alter von 20 bis 39 Jahren [16].

Auch LEUSMANN et al. fanden heraus, dass calcium- und harnsäurehaltige Steine zu einem größeren Teil von Männern gebildet wurden, wohingegen Frauen häufiger unter Infekt- und Cystinsteinen litten [30].

Während vor circa 20 Jahren Männer noch etwa doppelt so häufig an einem Harnsteinleiden erkrankten wie Frauen, hat sich dieses Verhältnis bis heute, bedingt durch viele unterschiedliche Faktoren, im internationalen Vergleich nahezu angeglichen [59;60].

Hierfür können spekulativ mehrere Gründe angeführt werden: Unter anderem können veränderte Ernährungsgewohnheiten, zunehmendes Bewusstsein für gesunde Ernährung mit Obst und Gemüse, dafür verantwortlich gemacht werden. Zitrusfrüchte zum Beispiel führen zu einer Veränderung der Harnzusammensetzung durch

Alkalisierung des Harns, was zu einer vermehrten Brushit-Steinbildung führen kann [2;18;45].

Auch Osteoporose, die bei Frauen in der Menopause zunimmt, kann als mögliche Ursache herangezogen werden. Durch die Mobilisation von Calcium aus den Knochen nimmt dieses im Serum zu, was wiederum das Harnsteinbildungsrisiko erhöht [3;61].

Des Weiteren spielt das Bakterium *Oxalobacter formigenes*, ein gramnegatives obligat-anaerobes Bakterium, eine bedeutende Rolle [28].

Es besiedelt im Erwachsenenalter zu 60-80% das Colon und wirkt im Stoffwechsel als Oxalatspalter mit, indem es Oxalat im Intestinaltrakt metabolisiert. Das Fehlen des Bakteriums korreliert mit einer Hyperoxalurie und entsprechendem Anstieg des Risikos der Oxalatsteinbildung [25;29;41].

In den vergangenen Jahren wurden durch Weiterentwicklung in der Diagnostik immer mehr und auch schneller Infektionen, zum Beispiel Harnwegsinfekte, diagnostiziert. Durch den frühzeitigen Einsatz von Antibiotika kommt es vor allem durch Chinolone, die häufig zur Therapie von HWI eingesetzt werden, zur Eradikation des Bakteriums und dadurch zum Anstieg von Oxalat als lithogene Substanz. Da Frauen häufiger zu Harnwegsinfekten neigen als Männer und sie somit von der Entwicklung stärker betroffen sind, könnte dies auch ein Grund für die steigende Prävalenz der Urolithiasis unter Frauen sein [23;47].

4.3 Insulinresistenz und Diabetes mellitus

Mit der Adipositas sind häufig eine Insulinresistenz oder konsekutiv ein Diabetes mellitus vergesellschaftet. Spätestens seit der aufschlussreichen Arbeit von RAMEY et al. gilt auch ein Diabetes mellitus in Verbindung mit Urolithiasis als Risikofaktor. Hier hatten 3,5% der 174 Steinpatienten einen Diabetes mellitus [36].

Ursache für das Auftreten von Harnsäuresteinen bei Insulinresistenz bzw. Diabetes mellitus ist der damit einhergehende niedrigere Urin-pH-Wert [1].

In einer Untersuchung mit 272 Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und 2192 Patienten ohne Diabetes bildeten von den Diabetes-Patienten 35,7% Harnsäuresteine, wohingegen bei den Patienten ohne Diabetes nur 11,3% Harnsäuresteine bildeten [13].

CUPISTI et al. fanden einen Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und Calciumsteinbildung: Sie wiesen nach, dass es in Folge einer Insulinresistenz zu einer geringeren Ausscheidung von Citrat als inhibitorischer Substanz im Urin kommt. Umgekehrt hatten Calciumsteinbildner mit Hypocitraturie im Vergleich eine höhere Insulinresistenz. Folglich könnte so eine Insulinresistenz wegen einer Hypocitraturie zu einem erhöhten Risiko der Calciumsteinbildung führen [10].

Auch in Studien von TAYLOR et al. wurde bestätigt, dass Diabetes mellitus das Risiko der Harnsteinbildung erhöht [53].

Die Untersuchungen des Harnsteinregisters in Bezug auf Diabetes mellitus als Risikofaktor für die Urolithiasis zeigten, dass bei circa 2,5% der monomineralischen Calciumoxalat-Steinbildner (6 von 241) und bei circa 4% der Mischsteinbildner mit Calciumoxalat (4 von 101) ein Diabetes mellitus vorlag. Circa 16% der Harnsäure-Steinbildner (5 von 31) wiesen einen Diabetes mellitus auf. Von den monomineralischen Calciumphosphat-Steinbildnern hatte kein Patient einen Diabetes mellitus. Wie lange die jeweilige Erkrankung bestand und welche Diagnose zuerst erhoben wurde, konnte anamnestisch nicht rekonstruiert werden.

Der relativ hohe Anteil an Diabetes-Patienten unter den Urat-Steinbildnern könnte in Zusammenhang mit der Steinbildung stehen, indem durch einen erniedrigten Urin-pH-Wert das Risiko der Harnsteinbildung erhöht wurde (siehe Abb. 21) [11;15;40].

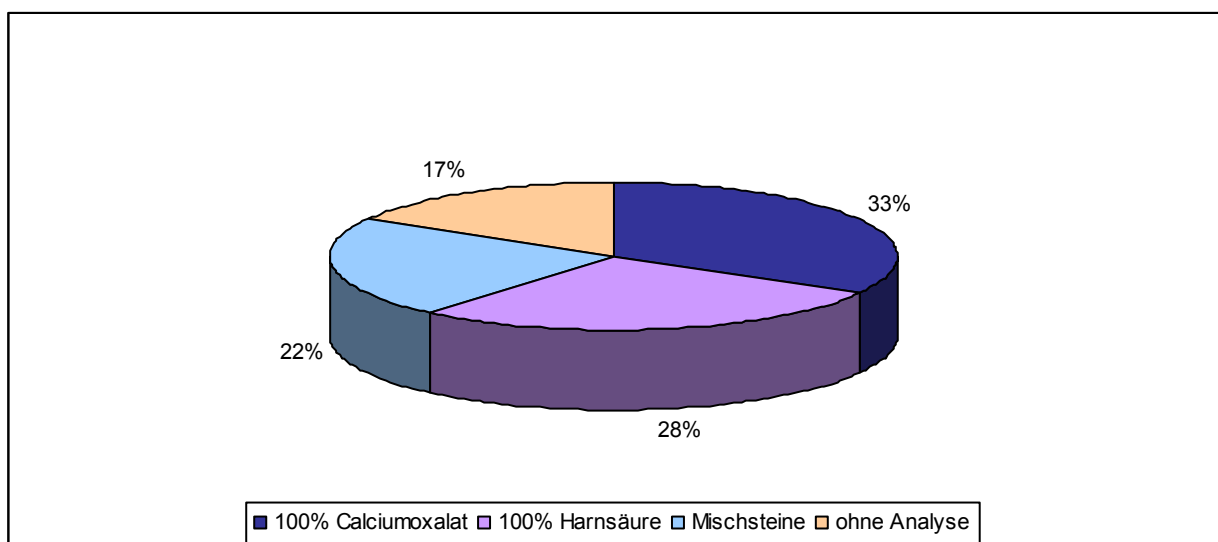


Abb. 21: Prozentuale Verteilung der 18 Steinbildner des Harnsteinregisters Ulm mit Diabetes mellitus

4.4 Arterielle Hypertonie

Seit den Untersuchungen von TIBBLIN et al. im Jahr 1965 liegen erste genauere Daten über einen Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und Urolithiasis vor. Es wurde ein Anstieg der Prävalenz des Harnsteinleidens unter den Patienten mit arterieller Hypertonie beobachtet, ohne jedoch Nebendiagnosen wie Adipositas als ebenfalls potentielle Risikofaktoren aus der Studiengruppe auszuschließen [56].

In einer prospektiven Studie über acht Jahre bei 51.529 Männern wurde untersucht, ob Bluthochdruck als Risikofaktor für Harnsteinbildung fungiert: MADORE et al. stellten einen positiven Zusammenhang zwischen beiden Krankheiten fest. Von den Männern, bei denen zu Beginn der Studie beide Diagnosen vorlagen, berichteten 79,5%, dass zuerst die Diagnose „Nephrolithiasis“ bzw. beide Krankheiten gleichzeitig festgestellt wurden [31].

Eine ähnliche prospektive Studie über Frauen bestätigte dies: Auch hier führte eine Nephrolithiasis zu einem erhöhten Risiko für eine arterielle Hypertonie [32].

Eine weitere Untersuchung zu dieser Frage wurde 1999 veröffentlicht: 132 Patienten mit Bluthochdruck, aber ohne Harnsteinleiden, und 135 Patienten ohne Bluthochdruck und ohne Harnsteinleiden wurden über fünf Jahre bezüglich einer Urolithiasis beobachtet. Man stellte fest, dass bei männlichen Hypertonikern erhöhte Ausscheidungswerte im Urin von Calcium, Magnesium, Harnsäure und Oxalat vorlagen, verglichen mit männlichen Patienten mit normwertigem Blutdruck. Auch kam es zu einer Übersättigung mit Calciumoxalat und Calciumphosphat.

Frauen mit Bluthochdruck hatten ebenfalls erhöhte Ausscheidungswerte von Calcium, Phosphor und Oxalat und eine Übersättigung an Calciumoxalat.

Während der fünf Beobachtungsjahre entwickelten nur ca. 3% der Normotoniker (4 von 135), aber circa 14,4% der Hypertoniker (19 von 132) ein Harnsteinleiden. Die meisten dieser Patienten (12 von 19) bildeten calcium-haltige Steine, gefolgt von harnsäurehaltigen Steinen (5 von 19).

Aus dieser Studie ging also hervor, dass Patienten mit arterieller Hypertonie ein erhöhtes Risiko für Urolithiasis aufweisen, insbesondere bei einem gleichzeitig erhöhten BMI [7].

Auch STRAZZULLO et al. bestätigten mit ihrer „Olivetti Prospektive Heart“-Studie die Ergebnisse: Steinpatienten entwickelten in 32,8% eine arterielle Hypertonie,

wohingegen Personen ohne Steinanamnese in nur 13,9% eine arterielle Hypertonie entwickelten [48].

Die gemeinsame Ursache hierfür liegt wahrscheinlich im Calciummetabolismus, der sowohl bei der Urolithiasis als auch bei der Regulation des Blutdrucks eine Rolle spielt [48]. Calcium bewirkt eine gesteigerte Kontraktilität kardialer und vaskulärer glatter Muskelzellen. Dadurch kommt es konsekutiv zu einer Erhöhung des Gefäßwiderstandes und damit zu einer Steigerung des Blutdrucks [27;43].

Verglichen mit diesen Zahlen liefern die Auswertungen des Harnsteinregisters Ulm ähnliche Ergebnisse, weshalb die Vermutung nahe liegt, dass ein kausaler Zusammenhang der beiden Krankheitsbilder besteht. Es lässt sich jedoch nichts darüber aussagen, welche Krankheit bei den Patienten des Harnsteinregisters zuerst auftrat, das Harnsteinleiden oder der Bluthochdruck. 5,4% (13 von 241) der monomineralischen Calciumoxalat-Steinbildner, etwa 7% (7 von 101) der Mischsteinbildner, etwa 2,5% (1 von 39) der Calciumphosphat-Steinbildner und 6,5% (2 von 31) der monomineralischen Harnsäure-Steinbildnern wiesen eine arterielle Hypertonie auf.

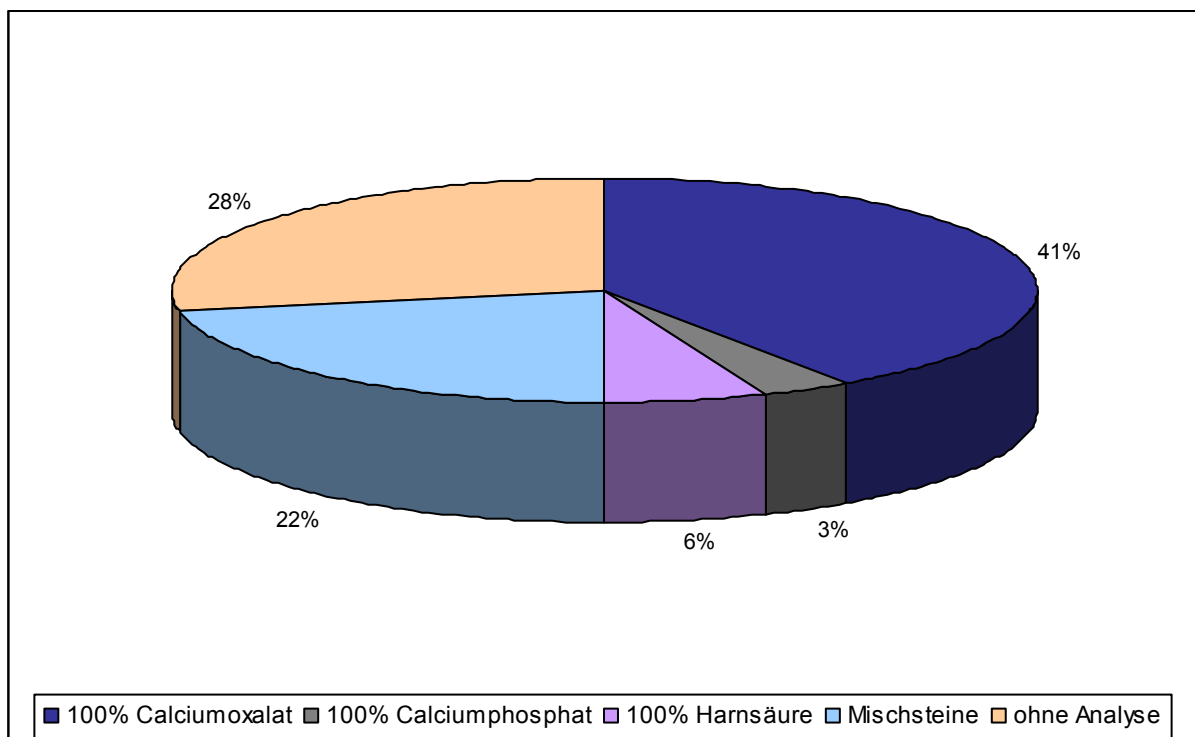


Abb. 22: Prozentuale Verteilung der 32 Steinbildner des Harnsteinregisters Ulm mit arterieller Hypertonie

Es zeigt sich, dass bei 28% (9 von 32) der Hypertoniker keine Aussage darüber vorliegt, welche Steinart sie bildeten. Man kann jedoch aufgrund der oben genannten Vermutung, dass die Ursache im gestörten Calciumstoffwechsel liege, spekulieren, dass es sich sehr wahrscheinlich zum Großteil um Calciumoxalat-Steinbildner handelte.

4.5 Das Metabolische Syndrom

Aktuell wird diskutiert, ob das Harnsteinleiden als Symptom des Metabolischen Syndroms anzusehen ist [36;40;64]. Dazu zählen per definitionem der „American Heart Association“ und des „National Heart, Lung and Blood Institute“ bisher eine abdominelle Adipositas mit einem Bauchumfang von über 102 cm bei Männern und von über 88 cm bei Frauen, erhöhte Serum-Triglyzeride (>150 mg/dl), erniedrigtes Serum-HDL-Cholesterin (<40 mg/dl bei Männern, <50 mg/dl bei Frauen), Bluthochdruck (systolisch >130 mmHg, diastolisch >85 mmHg) und Glukoseintoleranz oder Diabetes mellitus [17].

All diese Krankheiten gelten als Volkskrankheiten mit immer weiter steigenden Zahlen. Auch das Harnsteinleiden ist mittlerweile in die Reihe der Volkskrankheiten aufgerückt [4].

In vielen, oben genannten Studien wurden die Adipositas, die arterielle Hypertonie und die Glukoseintoleranz bzw. der Diabetes mellitus jeweils einzeln und auch in Kombination als allgemeine Risikofaktoren für das Harnsteinleiden diskutiert und nachgewiesen. Deshalb muss man sich die Frage stellen, ob nicht auch die Urolithiasis zum Symptomkomplex des metabolischen Syndroms gezählt werden sollte.

RAMEY et al. fanden in einer Studie über Law Enforcement Officers (sog. LEOs), was in Europa im weitesten Sinne Polizeiverwaltungsbeamten entspricht, einen signifikanten Zusammenhang zwischen kardio-vaskulären Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie, Adipositas oder Hypercholesterinämie und Nephrolithiasis: Von insgesamt 174 LEOs im Alter von 21 bis 65 Jahren, die anamnestisch ein Steinleiden angaben, waren 89% übergewichtig, 31,5% hatten eine arterielle Hypertonie und 3,5% einen Diabetes mellitus.

Dies stützt die Ergebnisse bisheriger Studien, die sich mit der Frage nach den allgemeinen Risikofaktoren der Harnsteinbildung beschäftigt haben. Zudem zeigte sich, dass das Risiko umso höher ist, je mehr kardio-vaskuläre Morbiditäten vorliegen [36].

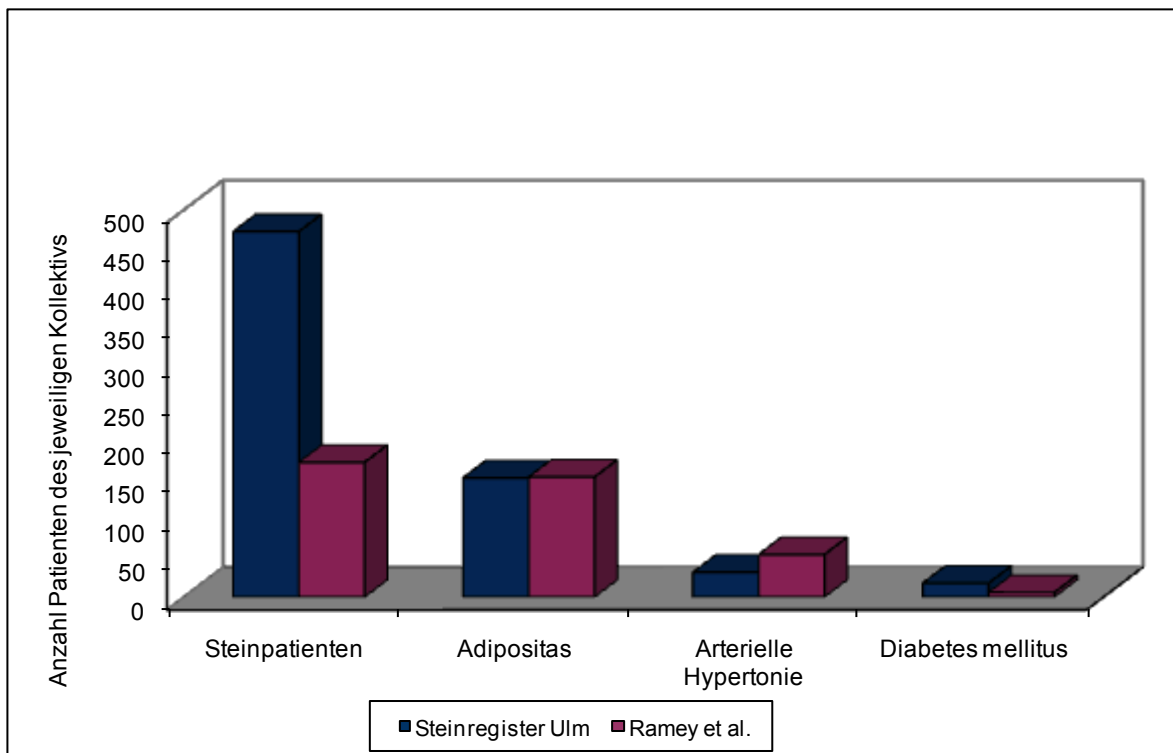


Abb. 23: Vergleich der Ergebnisse des Harnsteinregisters Ulm mit den Zahlen von RAMEY et al. [36]

Es zeigt sich, dass sich die Zahl der Patienten beider Untersuchungen deutlich unterscheidet und somit bei RAMEY et al. ein höherer Prozentsatz von Patienten die Risikofaktoren aufweist. Besonders auffällig ist, dass nahezu alle Harnsteinpatienten der Studie von RAMEY et al. auch adipös sind!

Der Unterschied in der Zahl der Patienten könnte zum einen daran liegen, dass die Patienten von RAMEY et al. im Gegensatz zu denen des Harnsteinregisters Ulm alle im Alter zwischen 21 und 65 Jahren liegen. Somit kommt es zu einem großen Unterschied in der Gesamtzahl der Patienten und nicht in der Zahl der Erkrankten, da die oben genannten Diagnosen in der Altersgruppe von null bis 20 Jahren relativ selten sind.

Zum anderen könnte es daran liegen, dass die Beobachtungsgruppe der Universität Ulm ein diversifiziertes Patientengut war. Es enthält Patienten jeden Alters und jeder

Berufsgruppe, Personen, die sich sportlich betätigen und auch inaktive Patienten, was bei der Gruppe von RAMEY et al. nicht der Fall war. Hier handelte es sich ausschließlich um eine Berufs- und Altersgruppe. Davon ausgehend, dass LEOs eher administrativ tätig sind, also sitzend ihre Arbeit ausüben und im Alltag körperlich inaktiv sind, lässt sich vermuten, dass der Unterschied in den Ergebnissen auch hierdurch stark beeinflusst wurde.

WEST et al. haben die oben genannten Ergebnisse bestätigt: Sie untersuchten in einer Studie mit 14.870 Patienten, ob das metabolische Syndrom das Risiko für Urolithiasis erhöht. Insgesamt wiesen 33,3% der Patienten ein metabolisches Syndrom auf. Über eine Harnsteinerkrankung berichteten im Ganzen 4,7% der Patienten. WEST et al. fanden heraus, dass mit steigender Zahl der Symptome des metabolischen Syndroms auch die Prävalenz des Harnsteinleidens zunahm: Ohne Symptome betrug das Auftreten der Urolithiasis 3% und stieg auf 7,5% bei drei Symptomen und sogar bis auf 9,8% bei fünf Symptomen des metabolischen Syndroms. Das Harnsteinleiden sollte somit als systemische Krankheit angesehen werden, die auf vielerlei Ursachen beruht und sich aus dem Zusammenspiel vieler Risikofaktoren ergibt [64].

Von den Personen des Harnsteinregisters Ulm wiesen insgesamt 28 Patienten zwei, respektive drei Symptome des metabolischen Syndroms auf, was sich im Einzelnen wie folgt gliederte:

Tab. 4: Patientenzahl des Harnsteinregisters Ulm mit Symptomen des metabolischen Syndroms

Symptome des metabolischen Syndroms	Anzahl
Diabetes mellitus und AHT	2
Adipositas und Diabetes mellitus	4
Adipositas und AHT	16 (!)
Adipositas, Diabetes mellitus und AHT	6

Die Arbeit von WEST et al. erlaubt den Schluss, dass bei diesen 28 Patienten ein kausaler Zusammenhang zwischen den Symptomen des metabolischen Syndroms und der Urolithiasis besteht. Besonders die hohe Zahl an Patienten mit Adipositas und arterieller Hypertonie legt diesen Verdacht nahe.

Hier dürften verschiedene renale Auswirkungen des metabolischen Syndroms eine große Rolle spielen, die eine Urolithiasis begünstigen und bereits von RUTKOWSKI et al. erforscht wurden [39]: Zum einen kann eine Mikroalbuminurie auftreten, welche häufig das erste Zeichen einer Nierenschädigung ist und auch besonders bei einer arteriellen Hypertonie in Erscheinung tritt [37;63]. Die Albuminurie schreitet umso progredienter voran, je mehr Symptome des metabolischen Syndroms vorhanden sind [8;58]. Sie geht oft mit einer verminderten glomerulären Filtrationsrate einher. Wenn die Ursachen für die Schädigung nicht behoben werden, respektive die zugrunde liegenden Krankheiten wie die arterielle Hypertonie, Adipositas oder der Diabetes mellitus nicht behandelt werden, kann dies bis zu einer terminalen Niereninsuffizienz führen. Bei Patienten mit geschädigter Niere und eventuell zusätzlicher Adipositas stellt die daraus resultierende Hyperfiltration der Niere ein großes Problem dar. Dabei werden zu viele Substanzen aus dem Blut gefiltert und letztendlich über den Urin ausgeschieden. Wichtige Faktoren hierfür sind eine zu hohe Aufnahme von Proteinen und Salzen, eine Hyperinsulinämie und ein erhöhtes tubulo-glomeruläres Feedback durch gesteigerte Natrium-Resorption im proximalen Tubulus. Im Ausgleich dazu kommt es zu einer erhöhten Ausscheidung von Calcium mit dem Urin, welches die Steinbildung fördert. Die Hyperinsulinämie führt im Verlauf zu einer Insulinresistenz, die in einem Diabetes mellitus enden kann.

Eine weitere renale Auswirkung des metabolischen Syndroms ist die Aktivierung des adrenergen und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Dies steigert zum einen den eventuell schon erhöhten Blutdruck, zum anderen kommt es durch die Aktivierung dieses Systems zu einer erhöhten Exkretion des lithogenen Oxalats. Auch die Produktion von Glukokortikoiden wird aktiviert, was wiederum eine Adipositas hervorrufen kann. Glukokortikoide führen im Fettstoffwechsel unter anderem zu einer Umverteilung des Fettes mit Stammfettsucht, einer Hyperlipidämie, einem gesteigerten Fettabbau und einer Fettablagerung in der Leber [23].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sämtliche renalen Auswirkungen des metabolischen Syndroms eng miteinander verknüpft sind, sich gegenseitig begünstigen und beeinflussen und zum Teil auch lithogen wirken: Die vermehrte Natriumretention verschlechtert eine eventuell bestehende arterielle Hypertonie und führt zu vermehrter Ausscheidung von Calcium. Die Aktivierung der verschiedenen hormonellen Systeme begünstigt einen Diabetes mellitus und eine Adipositas, zudem wird vermehrt Oxalat ausgeschieden [39].

Legt man die Arbeiten von RAMEY et al., WEST et al. und RUTKOWSKI et al. zugrunde, kann man vermuten, dass auch bei den Ulmer Patienten mit metabolischem Syndrom das Rezidivrisiko für eine Urolithiasis höher ist und sich die verschiedenen Krankheitsbilder gegenseitig durch die genannten renalen Auswirkungen potenzieren.

Abschließend ist festzuhalten, dass jede Komponente des metabolischen Syndroms einzeln und in Kombination zu einer Urolithiasis führen kann. Alle Krankheitsbilder zählen zu den Volkskrankheiten und sind Folge der Lebensweise der westlichen Wohlstandsgesellschaft. Deshalb liegt es nahe, dass das Harnsteinleiden auch zu dem so genannten „Wohlstandssyndrom“, dem metabolischen Syndrom, gezählt werden darf. Ob nun aber als Symptom oder als Folge davon, müssen weitere Studien ergeben.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Dissertation wurde anhand einer retrospektiven Datenanalyse untersucht, ob in einem Patientenkollektiv der urologischen Universitätsklinik Ulm die Symptome des metabolischen Syndroms im einzelnen oder als Komplex zu einem erhöhten Risiko für Urolithiasis führen. Anlass dazu gab die Arbeit von RAMEY et al., die 2004 veröffentlicht wurde. Das untersuchte Kollektiv bestand aus insgesamt 472 Patienten, davon 145 Frauen und 327 Männer, die im Zeitraum von 2000 bis 2005 in ambulanter oder stationärer Behandlung in der urologischen Universitätsklinik Ulm waren.

Die meisten Patienten bildeten monomineralische Calciumoxalat-Steine, gefolgt von Mischsteinen mit Calciumoxalat sowie den monomineralischen Calciumphosphat- und Harnsäuresteinen.

Es wurden sämtliche Patienten-, Untersuchungs- und Labordaten dokumentiert sowie die Steinanalysen in einer Microsoft Access® Datenbank festgehalten. Diese wurde in ihrer ursprünglichen Form von Fehlern bereinigt und um zahlreiche Optionen verbessert.

Die Auswertungen konzentrierten sich auf die monomineralischen Calciumoxalat-, Calciumphosphat- und Harnsäuresteine sowie auf die Mischformen mit

Calciumoxalat. Untersucht wurden laborchemische und allgemeine Risikofaktoren, wobei ein besonderes Augenmerk auf die Risikofaktoren Adipositas, Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie als Komponenten des metabolischen Syndroms gelegt wurde. Diskutiert wurde die Frage, ob die Urolithiasis in Zukunft als ein Symptom des metabolischen Syndroms angesehen werden sollte.

Es zeigte sich, dass die Ergebnisse des Harnsteinregisters durchaus mit den Zahlen und Erkenntnissen der internationalen Literatur vergleichbar waren.

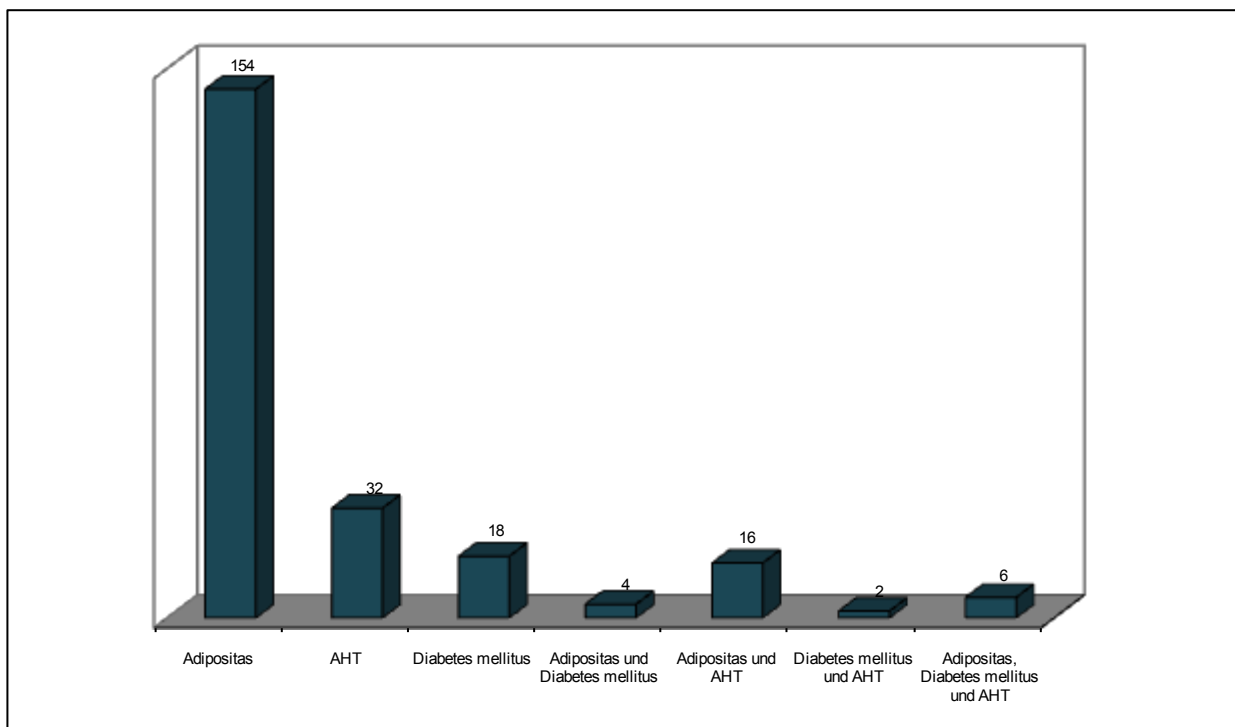


Abb. 24: Zusammenfassung der allgemeinen Risikofaktoren der Patienten des Harnsteinregisters Ulm

Man kam zu dem Schluss, dass die Urolithiasis in sehr engem Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom steht, da alle Symptome des metabolischen Syndroms für sich und auch in Kombination ein Risiko für die Harnsteinbildung darstellen. Ob nun aber die Urolithiasis als Symptom oder als Folge des metabolischen Syndroms anzusehen ist, kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden.

6. Anhang

Anhang 1

Unter der Option „Untersuchungen“ in der Datenbank sind folgende Faktoren erfasst:

1. ambulanter oder stationärer Aufenthalt des Patienten
2. Lokalisation des Harnsteins:
Niere, Ausgussstein, oberer oder unterer Harnleiter, Harnblase, jeweils rechte oder linke Seite
3. durchgeführte Bilddiagnostik:
Ultraschall, Röntgen, CT, MRT oder die Kombination Ultraschall und Röntgen
4. Medikamente, mit denen der Patient therapiert wird, unter anderem:
Alkalizitrate (Uralyt®, Oxalyt-C®, Blemaren-N®, bei Niereninsuffizienz oder Hyperkaliämie Natriumhydrogencarbonat (Nephrotrans®) oder Natrium-Calcium-Zitrat (Acetolyt®), Hydrochlorothiazid (Esidrix®), Magnesium (Magnesium Verla®, Magnetrans®), Cholestyramin (Quantalan®), Allopurinol (Zyloric®, Follgan®, Urosin®), Vitamin C (Ascorbinsäure), Harnacidifizierung (Acimethin®), Korrektur einer Hyperphosphaturie mit Aluminiumhydroxid (Aldurox®), bei Harnwegsinfektion Cotrim forte®, Tavanic®, Augmentan®
5. Ernährungsgewohnheiten des Patienten:
Tagestrinkmenge, Aufnahme von Proteinen, Ballaststoffen, Purinen, Risiko-Getränken, Fleisch und Milchprodukten
6. Behandlung oder Entfernung des jeweiligen Steins:
Spontanabgang, ESWL, URS, PNL, offene Steinoperation, Schlinge, Pigtaileinlage rechts oder links und konservatives Vorgehen.
7. Risikoeinstufung des Patienten: high risk oder low risk
8. individuelle Risikofaktoren:
Adipositas, Hyperparathyreoidismus, renal tubuläre Azidose, Hyperurikämie (auch Gicht), Diabetes mellitus, Osteoporose, Harnabflussstörung, Harnwegsinfekt, Operation am Harntrakt,

neurologische Erkrankungen, entzündliche Darmerkrankungen, Magen- oder Darmresektion, Tumorleiden, Traumata, Hypocitraturie, Hypomagnesurie, Hypercalcurie, Hyperoxalurie, Hyperphosphaturie, Hyperurikosurie, Familie, arterielle Hypertonie, Zystinurie, Fehlbildung, Hypercholesterinämie, Nephrocalcinose, Zysten, Niereninsuffizienz

Anhang 2:

Überblick über das Kollektiv:

Mean (Mittelwert) und SEM (Standard error of mean; Standardfehler) der verschiedenen Altersgruppen:

	0-20 Jahre	21-30 Jahre	31-40 Jahre	41-50 Jahre	51-60 Jahre	über 60 Jahre
Frauen	Mean 11,125	Mean 26,467	Mean 36,1	Mean 45,107	Mean 54,148	Mean 69,978
Männer	Mean 8,769	Mean 26,208	Mean 35,596	Mean 46,313	Mean 55,246	Mean 70,881
Gesamt	Mean 9,667 SEM 0	Mean 26,308 SEM 1,47776E-17	Mean 35,727 SEM 9,52654E-17	Mean 45,946 SEM 3,42517E-16	Mean 54,909 SEM 3,46264E-16	Mean 70,456 SEM 2,66552E-16

7. Literatur

1. Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV, Jr., Moe OW, Sakhaee K: The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int.* 2004; 65: 386-392.
2. Assimos DG, Holmes RP: Role of diet in the therapy of urolithiasis. *Urol.Clin.North Am.* 2000; 27: 255-268.
3. Baenkler HW, Fritze D, Füleßl HS, Goeckenjan G, et al.: Duale Reihe - Innere Medizin. Sonderausgabe. Thieme-Verlag. Stuttgart, 2001: 853-860.
4. Bechthold A, Boeing H, Bub A, Ellinger S, Haller D, Kroke A, Leschik-Bonnet E, Müller MJ, Oberitter H, Schulze M, Stehle P, Watzl B: Obst und Gemüse in der Prävention chronischer Krankheiten; Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e. V. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. 2007: 1-43.
5. Benecke A, Vogel H: Übergewicht und Adipositas - GBE-Heft 16. Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2003; 16: 1-18.
6. Berg W, Schanz H, Eisenwinter B, Schorch P: [The incidence distribution and development of a trend of urinary stone substances. An evaluation of the data on over 210,000 urinary stone analyses from the area of the former DDR]. *Urologe A* 1992; 31: 98-102.
7. Borghi L, Meschi T, Guerra A, Briganti A, Schianchi T, Allegri F, Novarini A: Essential arterial hypertension and stone disease. *Kidney Int.* 1999; 55: 2397-2406.
8. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, Whelton PK, He J: The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann.Intern.Med.* 2004; 140: 167-174.
9. Chou YH, Li WM, Li CC, Huang SP, Liu CC, Wu WJ, Hsiao HL, Chang TH, Juan YS, Su CY, Hsu H, Huang CH: Clinical study of uric acid urolithiasis. *Kaohsiung.J.Med.Sci.* 2007; 23: 298-301.
10. Cupisti A, Meola M, D'Alessandro C, Bernabini G, Pasquali E, Carpi A, Barsotti G: Insulin resistance and low urinary citrate excretion in calcium stone formers. *Biomed.Pharmacother.* 2007; 61: 86-90.
11. Daudon M, Jungers P: Diabetes and nephrolithiasis. *Curr.Diab.Rep.* 2007; 7: 443-448.
12. Daudon M, Lacour B, Jungers P: Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Urol.Res.* 2006; 34: 193-199.
13. Daudon M, Traxer O, Conort P, Lacour B, Jungers P: Type 2 diabetes increases the risk for uric acid stones. *J.Am.Soc.Nephrol.* 2006; 17: 2026-2033.

14. Dörner K: Klinische Chemie und Hämatologie, 5. Auflage. Thieme-Verlag, Köln, 2003: 528-545.
15. Ekeruo WO, Tan YH, Young MD, Dahm P, Maloney ME, Mathias BJ, Albala DM, Preminger GM: Metabolic risk factors and the impact of medical therapy on the management of nephrolithiasis in obese patients. J.Urol. 2004; 172: 159-163.
16. 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. 2000; 164: 302-307.
17. Grundy SM CJICMD: Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement . Circulation 2005; 112: 2735-2752.
18. Haleblan GE, Leitao VA, Pierre SA, Robinson MR, Albala DM, Ribeiro AA, Preminger GM: Assessment of citrate concentrations in citrus fruit-based juices and beverages: implications for management of hypocitraturic nephrolithiasis. J.Endourol. 2008; 22: 1359-1366.
19. Hauner H, Buchholz G, Hamann A; Prävention und Therapie der Adipositas. Deutsche Adipositas-Gesellschaft, Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin. 2007: 1-29.
20. Hauner H, Husemann B, Klose G, Pudel V, Schudsziarra V, Wechsler JG, Wirth A: Leitlinien der Deutschen Adipositas-Gesellschaft zur Therapie der Adipositas. (16). 1998. Adipositas, Mitteilungen der deutschen Adipositas-Gesellschaft 1998; 16: 1-29.
21. Hautmann RE, Straub M: Harnsteine; Metabolismus und Diagnostik. Urologe A 2006; 45:181-184.
22. Hautmann RE, Huland H: Urologie, 3. Auflage. Springer-Verlag. 2006: 259-291.
23. Herold G, et al.: Innere Medizin. Köln, 2004: 654-656.
24. Hesse A, Brandle E, Wilbert D, Kohrmann KU, Alken P: Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. Eur.Urol. 2003; 44: 709-713.
25. Holmes RP: Oxalate synthesis in humans: assumptions, problems, and unresolved issues. Mol.Urol. 2000; 4: 329-332.
26. Icks A, Rathmann W, Rosenbauer J, Giani G: Diabetes mellitus- GBE-Heft 24. Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2005: 1-21.
27. Karow T., Lang-Roth R.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 16. Auflage. Köln, 2004: 80-90.

28. Kaufman DW, Kelly JP, Curhan GC, Anderson TE, Dretler SP, Preminger GM, Cave DR: Oxalobacter formigenes may reduce the risk of calcium oxalate kidney stones. *J.Am.Soc.Nephrol.* 2008; 19: 1197-1203.
29. Kodama T, Akakura K, Mikami K, Ito H: Detection and identification of oxalate-degrading bacteria in human feces. *Int.J.Urol.* 2002; 9: 392-397.
30. Leusmann DB, Blaschke R, Schmandt W: Results of 5,035 stone analyses: a contribution to epidemiology of urinary stone disease. *Scand.J.Urol.Nephrol.* 1990; 24: 205-210.
31. Madore F, Stampfer MJ, Rimm EB, Curhan GC: Nephrolithiasis and risk of hypertension. *Am.J.Hypertens.* 1998; 11: 46-53.
32. Madore F, Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE, Curhan GC: Nephrolithiasis and risk of hypertension in women. *Am.J.Kidney Dis.* 1998; 32: 802-807.
33. Moebus S, Hanisch J, Neuhäuser M, Aidelsburger P, Wasem J, Jöckel KH: Prävalenz des Metabolischen Syndroms in einer deutschlandweiten Querschnittsstudie in 1511 hausärztlichen Praxen. *German Medical Science* . 01-09-2006.
34. Müller SC, Hofmann R, Köhrmann KU, Hesse A: Epidemiologie, instrumentelle Therapie und Metaphylaxe des Harnsteinleidens. *Deutsches Ärzteblatt* 2004; 19: 1331-1336.
35. Ramello A, Vitale C, Marangella M: Epidemiology of nephrolithiasis. *J.Nephrol.* 2000;13 Suppl 3: 45-50.
36. Ramey SL, Franke WD, Shelley MC: Relationship among risk factors for nephrolithiasis, cardiovascular disease, and ethnicity: focus on a law enforcement cohort. *AAOHN.J.* 2004; 52: 116-121.
37. Ribstein J, du CG, Mimran A: Combined renal effects of overweight and hypertension. *Hypertension* 1995; 26: 610-615.
38. Rinnab L, Hautmann RE, Straub M: [Alkaline citrates in urology. A status report]. *Urologe A* 2004; 43: 429-439.
39. Rutkowski P, Klassen A, Sebekova K, Bahner U, Heidland A: Renal disease in obesity: the need for greater attention. *J.Ren Nutr.* 2006; 16: 216-223.
40. Sakhaee K, Maalouf NM: Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis. *Semin.Nephrol.* 2008; 28: 174-180.
41. Sidhu H, Schmidt ME, Cornelius JG, Thamilselvan S, Khan SR, Hesse A, Peck AB: Direct correlation between hyperoxaluria/oxalate stone disease and the absence of the gastrointestinal tract-dwelling bacterium *Oxalobacter formigenes*: possible prevention by gut recolonization or enzyme replacement therapy. *J.Am.Soc.Nephrol.* 1999; 10 Suppl 14: 334-340.
42. Siener R, Glatz S, Nicolay C, Hesse A: The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. *Obes.Res.* 2004; 12: 106-113.

43. Silbernagl S, Despopoulos A: Taschenatlas der Physiologie, 6. Auflage. Thieme-Verlag, Stuttgart, 2003: 62-73.
44. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC: Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney Int.* 2003; 63: 1817-1823.
45. Stark R, Hesse A: Harnstein-Nachsorge in der urologischen Praxis. +. Auflage. Congress Compact Verlag, Bonn, 2000: 33 ff.
46. Straub M, Hautmann RE: [Prevention of nephrolithiasis. Established strategies and new concepts]. *Urologe A* 2004; 43: 440-449.
47. Straub M, Hautmann RE, Hesse A, Rinnab L: [Calcium oxalate stones and hyperoxaluria. What is certain? What is new?]. *Urologe A* 2005; 44: 1315-1323.
48. Strazzullo P, Barba G, Vuotto P, Farinaro E, Siani A, Nunziata V, Galletti F, Mancini M, Cappuccio FP: Past history of nephrolithiasis and incidence of hypertension in men: a reappraisal based on the results of the Olivetti Prospective Heart Study. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2001; 16: 2232-2235.
49. Strazzullo P, Cappuccio FP: Hypertension and kidney stones: hypotheses and implications. *Semin.Nephrol.* 1995; 15: 519-525.
50. Strazzullo P, Mancini M: Hypertension, calcium metabolism, and nephrolithiasis. *Am.J.Med.Sci.* 1994; 307 Suppl 1: 102-106.
51. Strohmaier WL: [Socioeconomic aspects of urinary calculi and metaphylaxis of urinary calculi]. *Urologe A* 2000; 39: 166-170.
52. Taylor EN, Mount DB, Forman JP, Curhan GC: Association of prevalent hypertension with 24-hour urinary excretion of calcium, citrate, and other factors. *Am.J.Kidney Dis.* 2006; 47: 780-789.
53. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC: Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2005; 68: 1230-1235.
54. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC: Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005; 293: 455-462.
55. Thefeld W: Verbreitung der Herz-Kreislauf-Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Übergewicht, Hypertonie und Rauchen in der Bevölkerung. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2000; 43: 415-423.
56. Tibblin G: A population study of 50-year-old men. An analysis of the non-participation group. *Acta Med.Scand.* 1965; 178: 453-459.
57. Toellner R Prof. Dr. med.: Illustrierte Geschichte der Medizin, Band 4., Andreas & Andreas Verlag, Salzburg, 1981: 1430-1466.

58. Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Oshiro S, Ikemiya Y, Takishita S: Influence of smoking and obesity on the development of proteinuria. *Kidney Int.* 2002; 62: 956-962.
59. Trinchieri A: Epidemiology of urolithiasis. *Arch.Ital.Urol.Androl* 1996; 68: 203-249.
60. Trinchieri A, Curhan GC, Karlson S., Jun Wu K.: *Stone Disease*. Paris: Health Publications, 2003.
61. Tugcu V, Ozbek E, Aras B, Ozbay B, Islim F, Tasci AI: Bone mineral density measurement in patients with recurrent normocalciuric calcium stone disease. *Urol.Res.* 2007; 35: 29-34.
62. Vahlensieck W.: *Das Harnsteinleiden; Ursachen, Diagnostik, Therapie*. Springer-Verlag. Bonn, 1987: 1-35.
63. Valensi P, Assayag M, Busby M, Paries J, Lormeau B, Attali JR: Microalbuminuria in obese patients with or without hypertension. *Int.J.Obes.Relat Metab Disord.* 1996; 20: 574-579.
64. West B, Luke A, Durazo-Arvizu RA, Cao G, Shoham D, Kramer H: Metabolic syndrome and self-reported history of kidney stones: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 1988-1994. *Am.J.Kidney Dis.* 2008; 51: 741-747.
65. WHO: *Obesity: Preventing and Managing the global epidemic*. WHO Technical Report Series 894. Report of a WHO consultation. Genf, 2000.
66. Yoshida O, Okada Y: Epidemiology of urolithiasis in Japan: a chronological and geographical study. *Urol.Int.* 1990; 45: 104-111.
67. Yoshida O, Terai A, Ohkawa T, Okada Y: National trend of the incidence of urolithiasis in Japan from 1965 to 1995. *Kidney Int.* 1999; 56: 1899-1904.

8. Danksagung

Nach Beendigung meiner Arbeit bedanke ich mich ganz herzlich bei all denjenigen, die zur Entstehung dieser Dissertation beigetragen haben:

Herrn Prof. Dr. med. J. E. Gschwend, Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik für Urologie des Klinikums Rechts der Isar, danke ich für die freundliche Übernahme an sein Institut und die Möglichkeit, dort diese Arbeit fertig zu stellen.

Ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. M. Straub für die Überlassung dieses Themas. Vielen herzlichen Dank für die tatkräftige Unterstützung und die gute Betreuung, die Geduld und die anregenden Gespräche während der Erstellung dieser Arbeit!

Frau Dr. med. K. Herkommer möchte ich für die freundliche Unterstützung und Hilfe bei den formalen Fragen und Problemen danken.

Ich bedanke mich auch ganz herzlich bei Frau Piotrowski, den Klinikassistentinnen und dem Team der Anmeldung und Pforte der Urologischen Universitätsklinik Ulm für die freundliche Unterstützung zur Beschaffung der nötigen Materialien und Akten.

Bei dem EDV-Team der Urologischen Universitätsklinik Ulm, besonders bei Herrn R. Moest, möchte ich mich herzlich für die Mithilfe bei der Erstellung der Datenbank und der statistischen Auswertungen bedanken.

Schließlich gilt mein ganz besonderer Dank meinen Eltern und meinen Brüdern für die jahrelange Unterstützung, die Geduld, den Rückhalt und die Mithilfe während meines gesamten Medizinstudiums und meiner Promotion.

Auch möchte ich mich bei F. Herzog und Dr. S. Poliwoda für die konstruktiven Ratschläge bedanken.