

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. C. Stief

**Holmium: YAG Laserlithotrypsie in der
Behandlung der Urolithiasis
Prädiktive Faktoren für den Therapieerfolg und
klinische Untersuchung im therapeutischen
Grenzbereich**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig – Maximilians – Universität

zu München

vorgelegt von

Frau Michaela Hilburger

aus

München

Jahr

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Oliver Reich

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Michael Siebels

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 01.07.2010

meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Epidemiologie	1
1.2	Ätiologie/Risikofaktoren.....	1
1.2.1	Alter/Ethnische Herkunft/Geschlecht	1
1.2.2	Umwelt/Klima.....	2
1.2.3	Lebenswandel.....	3
1.2.3.1	Übergewicht	3
1.2.3.2	Ernährung	3
1.2.3.3	Flüssigkeitshaushalt	4
1.2.4	Immobilisation	4
1.2.5	Harnwegsinfekte.....	4
1.2.6	Anatomische Abnormitäten.....	4
1.2.7	Stoffwechseldefekte und Metabolisches Syndrom	4
1.2.8	Intestinale Malabsorption.....	5
1.2.9	Medikamente	5
1.3	Klassifikation	6
1.3.1	Chemische Zusammensetzung	6
1.3.1.1	Calcium-Oxalat	7
1.3.1.2	Harnsäure und Urat	7
1.3.1.3	Calcium-Phosphat	8
1.3.1.4	Cystin-, Xantin- und 2,8-Dihydroxyadeninsteine	9
1.4	Allgemeine Pathogenese	10
1.5	Diagnostik	11
1.6	Therapie.....	13
1.6.1	Konservative Therapie/Spontanpassage.....	13
1.6.2	Interventionelle Therapie	13
1.6.2.1	ESWL.....	15

1.6.2.2	URS	16
1.6.2.3	PCNL.....	17
1.6.3	Therapieoptionen: Fazit.....	18
2	Material und Methodik	19
2.1	Fragestellung	19
2.2	Datenerhebung	20
2.3	Statistik.....	21
2.4	Begriffe und Definitionen	21
2.4.1	Steinereignis	21
2.4.2	Steinfreiheit, Laserrate und Komplikationen	22
2.4.3	Steingröße und „Primäre Steingröße“:.....	23
2.4.4	Steinlokalisierung und „Primäre Steinlokalisierung“	23
2.4.5	Steinsubstanz.....	25
2.4.6	Laserdauer und Operationsdauer.....	25
2.4.7	Grenzbereiche der Indikation	25
2.5	Datendefizit	26
2.6	Die Lasertechnologie.....	26
2.6.1	Aufbau des Holmium-Lasers	26
2.6.2	Grundlagen der Laserphysik	27
2.6.2.1	Wellenlänge und Absorption im Gewebe	27
2.6.2.2	Prozesse der Photochemie, Photothermik und Photodekomposition	28
2.7	Lasersystem und Laserfaser	31
2.7.1	Holmium-Laser Auriga XL.....	31
2.7.2	Lichtwellenleiter Auriga „bare fiber“	32
2.8	Durchführung der URS und Laserlithotripsie	33
3	Ergebnisse.....	35

3.1	Allgemein erhobene Daten.....	35
3.1.1	Patientendemographie und Steinparameter.....	35
3.1.1.1	Zusammenhang von Steinlokalisierung und Steindurchmesser.....	36
3.1.2	Operations- und Laserparameter.....	38
3.2	Behandlungshistorie.....	39
3.2.1	Vorbehandlung.....	39
3.2.2	Steinfreiheit und Laserrate.....	40
3.2.3	Nachbehandlung.....	41
3.3	Analyse: Laser- und Operationsdauer.....	42
3.3.1	Einflussfaktoren auf die Laser- und Operationsdauer.....	42
3.3.1.1	Steinsubstanz.....	42
3.3.1.2	Steinanzahl.....	43
3.3.1.3	Steingröße.....	44
3.3.1.4	Steinlokalisierung.....	45
3.3.1.5	Präoperativer DJ-Katheter.....	46
3.4	Analyse: Steinfreiheit und Laserrate.....	47
3.4.1	Prädiktive Faktoren für den Therapieerfolg.....	47
3.4.2	Einflussfaktoren auf die Höhe der Steinfreiheit und Laserrate.....	48
3.4.2.1	Steinsubstanz.....	48
3.4.2.2	Primäre Steinanzahl.....	49
3.4.2.3	Primäre Steingröße.....	50
3.4.2.4	Primäre Steinlokalisierung.....	51
3.5	Analyse: Komplikationen.....	52
3.5.1	Einflussfaktoren auf das Komplikationsrisiko.....	54
3.5.1.1	Steingröße.....	56
3.6	Analyse: Steine über 20 mm Durchmesser.....	56
3.7	Analyse: Untere Kelchsteine.....	58
3.7.1	Einfluss der Steingröße auf das Outcome unterer Kelchsteine.....	60
4	Diskussion.....	61

4.1	Gesamtkollektiv	62
4.2	Steine über 20 mm Durchmesser	66
4.3	Untere Kelchsteine	68
4.4	Fazit	71
5	Zusammenfassung	72
6	Lebenslauf	74
7	Danksagung	76
8	Anhang	77
8.1	Erhebungsformular	77
8.2	Leitlinien zur Therapie von Urolithiasis 2009, DGU	78
9	Abkürzungsverzeichnis	79
10	Literaturverzeichnis	80

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Die Urolithiasis ist eine weltweit vorkommende Erkrankung, die sich seit Jahrtausenden durch die Menschheitsgeschichte zieht. So finden sich unter anderem Nierensteine in ägyptischen Mumien und Artefakten der babylonischen, griechischen, römischen und mittelalterlichen Medizin [1].

Die Inzidenz der Erkrankung nimmt in den letzten Jahrzehnten vor allem in den Industrieländern zu [2-4]:

Tabelle 1: Epidemiologische Entwicklung der Urolithiasis in Deutschland

Jahr	Inzidenz	Prävalenz
1979	0,54 %	4,0 %
1984	0,40 %	4,0 %
2000	1,47 %	4,7 %

Quelle: [5-7]

Es gibt ein geschlechterspezifisches Verteilungsmuster: Die Prävalenz der Urolithiasis liegt zwischen 3 und 6% bei Frauen [8-10] und 7 bis 15% bei Männern [11, 12]. Zwar wird ein gehäuftes Auftreten zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr beobachtet, aber zunehmend tritt die Erkrankung auch schon in jüngeren Jahren auf, wobei es sich bei 1-5% der Betroffenen um Kinder handelt [6].

1.2 Ätiologie/Risikofaktoren

Die Pathogenese der Urolithiasis ist multifaktoriell: Fehl-Ernährung, reduzierte Flüssigkeitszufuhr, Bewegungsmangel, Harnwegsinfektionen, anatomische Varianten des Harntraktes, Stoffwechseldefekte und intestinale Malabsorption haben einen wesentlichen Einfluss.

Gemeinsam ist diesen Faktoren, dass sie die chemische Zusammensetzung des Urins verändern und auf diese Weise lithogen wirken. Auf die einzelnen Faktoren wird im Folgenden eingegangen.

1.2.1 Alter/Ethnische Herkunft/Geschlecht

Unter dem 45. Lebensjahr beträgt die Prävalenz 0,58%, über dem 65. Lebensjahr 4,7%. Es wird angenommen, dass diese Korrelation auf Komorbiditäten wie Hyperurikämie, arterieller Hypertonus und Adipositas zurückzuführen ist. Bei etwa einem Viertel der Patienten mit Urolithiasis findet sich eine positive Familienanamnese. Dies lässt auf einen polygenetischen Effekt mit unvollständiger Penetranz schließen [13].

Einige Studien berichten, dass Harnsteine bei bestimmten Bevölkerungsgruppen wie den Ureinwohnern Amerikas, der schwarzen Bevölkerung Afrikas und Amerikas oder Personen israelischer Herkunft besonders selten vorkommen. Die ethnische Herkunft scheint somit einen Einfluss zu haben [13].

Das häufigere Auftreten der Erkrankung bei der männlichen Bevölkerung soll auf den Sexualhormonen beruhen [14]: Der Testosteron-Spiegel korreliert positiv mit der Oxalat-Produktion der Leber und der renalen Oxalat-Ausscheidung. Östrogen hingegen lässt diese Spiegel sinken [15, 16]. Als weiteren Litho-protectiven Faktor weisen Frauen einen höheren Spiegel an Citrat im Harn auf, welcher prophylaktisch auf die Calcium-Steinbildung wirkt [17].

1.2.2 Umwelt/Klima

Das Risiko eine Urolithiasis zu entwickeln variiert geographisch. So ist ein erheblicher Anteil der Bevölkerung von Industrieländern betroffen, hingegen erkranken sehr viel seltener Bewohner Grönlands oder afrikanischer Entwicklungsländer [18].

Die Prävalenz ist am höchsten in trockenen oder bergigen, tropischen Gebieten. Selbst die Steinzusammensetzung variiert zwischen den Regionen [15]. In Ländern wie Saudi Arabien beträgt die Inzidenz 20,1%, während sie in den USA 13%, in Europa 5-9% und in Asien nur 1-5% beträgt [19].

Diese unterschiedliche Verteilung wird möglicherweise durch die Temperatur, Luftfeuchtigkeit und Trinkwasserverfügbarkeit verursacht [20]: Mit der Temperatur steigt auch die Inzidenz der Steinerkrankung. So zeigen sich die höchsten Inzidenzwerte in den Sommermonaten (die Hitze erhöht die Transpiration, was wiederum zur Harnkonzentration und Harnkristallisation führt) [21-23]. Eine Studie aus den USA sagt aufgrund der globalen Erwärmung eine Expansion des heute südöstlich gelegenen „US-Nierenstein-Gürtels“ voraus. Die Anzahl von Amerikanern, welche in Hochrisikogebieten für Urolithiasis leben, soll dadurch von 40% im Jahr 2000 auf 70% im Jahr 2095 steigen [24].

1.2.3 Lebenswandel

1.2.3.1 Übergewicht

Nachgewiesenermaßen korreliert die in westlichen Wohlstandsgesellschaften zunehmende Adipositas stark mit dem Auftreten von Harnsteinen: Übergewicht, das sich durch einen BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ auszeichnet, geht mit einem erhöhten Steinbildungsrisiko einher. So zeigte eine Studie mit 527 Patienten, welche an Calcium-Oxalat-Steinen litten, dass 59,2% der Männer und 43,9% der Frauen übergewichtig waren. Auch ließ sich eine Beziehung zwischen hohem BMI und erhöhter Harnsäure-, Natrium-, Ammonium- und Phosphat-Ausscheidung und eine negative Korrelation zwischen BMI und Urin-pH bei beiden Geschlechtern nachweisen [25]. Eine Studie beobachtete den Zusammenhang der Urolithiasis mit einer erniedrigten GFR bei übergewichtigen Patienten (BMI $> 27 \text{ kg/m}^2$) [26]. Die Adipositas wird als ursächlich für eine reduzierte Nierenfunktion diskutiert. Desweiteren konnte eine Korrelation von hohem BMI und erhöhtem Vorkommen von Harnsäuresteinen nachgewiesen werden [27].

1.2.3.2 Ernährung

Bestimmte Ernährungsgewohnheiten beeinflussen direkt die Urinzusammensetzung und können einen kritischen Anstieg lithogener Substanzen wie Calcium, Harnsäure oder Oxalat bedingen: Unterschiedliche epidemiologische Studien sprechen für einen Zusammenhang der steigenden Urolithiasis-Inzidenz in Wohlstandsgesellschaften und dem verstärkten Konsum tierischer Proteine [28, 29]. Die hohe Proteinzufuhr bewirkt eine erhöhte Ausscheidung des lithogenen Calciums im Urin.

Borghi et al ließen 120 männliche Patienten mit rezidivierenden Calcium-Oxalat-Steinen zwei unterschiedliche Diäten halten [30]: Gruppe A erhielt normal hohe Mengen an Calcium, aber reduziert tierische Proteine, während Gruppe B die übliche präventive Diät mit niedrigem Calcium- und normal hohem Proteingehalt erhielt. Es zeigte sich, dass die proteinarme Diät weit protektiver gegen Rezidivkrankungen wirkte.

Der erhöhte Konsum tierischer Eiweiße ist assoziiert mit einer erhöhten Aufnahme von Fett, Cholesterin und Purinen. Die dabei entstehende Hyperurikämie und -urikosurie sind Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von Harnsäuresteinen.

1.2.3.3 Flüssigkeitshaushalt

Nicht nur die Fehlernährung, auch eine zu geringe Flüssigkeitszufuhr ist ein bedeutender Risikofaktor. Durch die zu starke Konzentration des Urins wird dieser mit lithogenen Substanzen übersättigt und somit die Steinentstehung gefördert.

Ausreichend hohe Trinkmengen sind eine der wichtigsten Vorsorgemaßnahmen um ein Steinleiden zu vermeiden: In einer prospektiven Studie wurden Patienten nach erstmaligem Auftreten von Calcium-Oxalat-Steinen in zwei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe sollte ihren bisherigen Nahrungs- und Trinkgewohnheiten treu bleiben, während die andere angewiesen wurde, täglich mindesten zwei Liter zu trinken. Während eines 5-Jahres-Follow-ups kam es bei der Gruppe mit erhöhtem Trinkvolumen signifikant seltener zu Stein-Rezidiven [31].

1.2.4 Immobilisation

Länger dauernde körperliche Inaktivität verursacht Knochenumbauprozesse, welche eine erhöhte renale Exkretion von lithogenem Phosphat und Calcium nach sich ziehen [7].

1.2.5 Harnwegsinfekte

Infektionen mit Urease-positiven Keimen wie Proteus führen zu einer Urinalkalisierung. Der alkalische Urin ist übersättigt mit Magnesium-Ammonium-Phosphat und Calcium-Phosphat, welche eine Kristallisation begünstigen [7].

1.2.6 Anatomische Abnormitäten

Uretero- oder subpelvine Stenosen, Kelchdivertikel, Nierendystrophien, subvesikale Obstruktionen durch ein Prostataadenom oder Harnröhrenstrikturen hindern den Urinabfluss und fördern die Lithogenese [6, 7]. Auch bei neurogenen Blasenentleerungsstörungen besteht ein erhöhtes Risiko. Bei Störung der physiologischen Urodynamik entstehen überwiegend Infektsteine [7].

1.2.7 Stoffwechseldefekte und Metabolisches Syndrom

Man nimmt an, der Großteil der Urolithiasis beruht auf einem polygenetischen Defekt mit unvollständiger Penetranz. Ein geringer Anteil der Harnsteinerkrankungen basiert auf Stoffwechseldefekten wie der renalen tubulären Azidose (5%),

Hyperparathyreoidismus (3-5%), primären Hyperoxalurie, Cystinurie, Xantinurie und Dihydroxyadeninurie [7]. Auch das Metabolische Syndrom fördert die Lithogenese [7]. Zu diesem Syndrom-Komplex zählen arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II, Adipositas, Gicht und Harnsteinbildung [7]. Die Ursache für den Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Urolithiasis findet sich in einer Hypocitraturie und einem erniedrigten Urin-pH [32-34]. Diabetes Mellitus korreliert stark mit Harnsäuresteinen [34]. Eine positive Assoziation zwischen arterieller Hypertension und Urolithiasis fanden Gillen et al: Bei Patienten mit Steinleiden war der Blutdruck höher als bei der Kontrollgruppe; die Urolithiasis konnte mit Übergewicht, Hypercholesterinämie und Bluthochdruck in Verbindung gebracht werden [35]. Diese Risikofaktoren könnten teilweise durch geänderte Lebensführung und Ernährung reduziert werden.

1.2.8 Intestinale Malabsorption

Durch Dünndarmresektion oder entzündliche intestinale Erkrankungen wie Morbus Crohn kommt es zur Malabsorption von Gallensäuren und folglich auch von Fettsäuren. Dies hebt merklich die Oxalatreosorption an und kann eine Urolithiasis auslösen [6, 36].

1.2.9 Medikamente

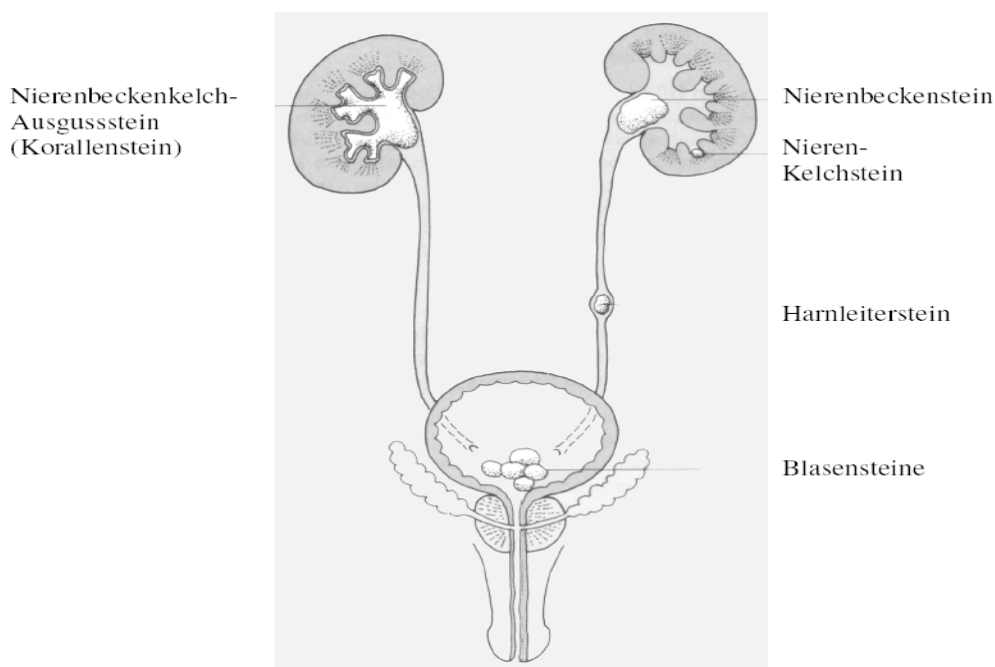
Auch einige Medikamente haben eine lithogene Wirkung. Unterschieden werden diese in Präparate, die auskristallisieren und Steine bilden können (z.B. Antibiotika der Sulfonamid-Klasse, Protease-Inhibitor Indinavir, Amoxicillin) und jene, welche den Anstieg lithogener Substanzen im Urin bewirken (z.B. Ascorbinsäure, Vitamin D) [7]: Neben den bereits zuvor besprochenen Ernährungsfaktoren in westlichen Industrienationen soll auch der hier übliche hohe Verbrauch von Antibiotika die Harnsteinbildung fördern: Es wird intestinal vermehrt Oxalat resorbiert, welches anschließend renal wieder ausgeschieden werden muss und in erhöhter Konzentration anfällt.

Ascorbinsäure wird u.a. zu Oxalat metabolisiert, Vitamin-D bewirkt durch gesteigerten Calcium-Umsatz eine Hypercalciurie, alkalisierende Substanzen wie Bikarbonat fördern bei Infektsteinen das Steinwachstum; Schleifendiuretika induzieren eine Nephrocalcinose und Thiazide einen Urat-Anstieg im Harn. Allerdings senken Thiazide die Calcium-Exkretion und wirken protektiv auf die Entstehung von Calcium-Steinen [7].

1.3 Klassifikation

Es existieren unterschiedliche Klassifikationssysteme für Harnsteine. Neben der Einteilung der Konkremeente nach ihrer chemischen Zusammensetzung, können Steine auch nach ihrer Entstehungsursache (idiopathisch, infektiös, genetisch, metabolisch, medikamentös), Lokalisation (siehe Abbildung 1) oder ihrem Röntgenverhalten (siehe Tabelle 2) klassifiziert werden.

Abbildung 1: Steinlokalisation



Quelle: [7]

Tabelle 2: Röntgenverhalten

schattengebend	calciumhaltig
schwach schattengebend	Struvit, Cystin
nicht schattengebend	Harnsäure, Urate, Xanthin, 2,8-Dihydroxyadenin, "Drug-Stones"

1.3.1 Chemische Zusammensetzung

Absteigend von häufigen zu seltenen Steinsubstanzen wird auf die chemischen Hauptgruppen eingegangen:

1.3.1.1 Calcium-Oxalat

80-90% der Harnsteine von erwachsenen Patienten enthalten als Hauptkomponente Calcium-Oxalat in Form von Calcium-Oxalat-Monohydrat (70-75%) oder Calcium-Oxalat-Dihydrat (19-25%) [6, 37]. Häufig finden sich in der Harnanalyse erhöhte Werte von Calcium (erhöhte Aufnahme, vermehrte Freisetzung z.B. durch Immobilisation) und Oxalat; auch eine Urikosurie lässt sich feststellen. Oft liegen auch verminderte Citrat- und Magnesiumwerte vor. Es handelt sich hierbei am häufigsten um idiopathische Steinbildung [6]. Nur bei wenigen Betroffenen liegt eine primäre Hyperoxalurie im Sinne eines autosomal-rezessiv vererbten Enzymdefektes mit endogener Oxalsäure-Produktion oder mit defektem Glyoxylat-Metabolismus vor [6, 7]. Häufiger lässt sich die Hyperoxalurie durch Oxalat-reiche Nahrung oder intestinale Erkrankungen (z.B. Morbus Crohn, Malabsorption) erklären: Durch die verminderte Fettresorption wird intraluminal vermehrt Calcium gebunden, welches dadurch nicht mehr zur Bindung von Oxalat zur Verfügung steht. Das Oxalat wird somit vermehrt resorbiert und renal ausgeschieden [6]. Seltener wird dies iatrogen durch Medikamente oder Operationen (z.B. Dünndarmresektion) verursacht [6]. In den letzten Jahrzehnten nimmt die Inzidenz Calcium-Oxalat-haltiger Steine rapide zu, besonders in den westlichen Industrienationen. Als verantwortlich werden die protein- und kochsalzreiche Ernährung und die gehäufte Einnahme von Antibiotika diskutiert.

Abbildung 2: Oxalat-Stein



Quelle: [38]

1.3.1.2 Harnsäure und Urat

Mit bis zu 15% aller vorkommenden Harnsteine handelt es sich bei Harnsäuresteinen um die zweithäufigsten in Westeuropa und den USA [37]. Innerhalb Deutschland wird

1. Einleitung

ein vermehrtes Vorkommen in Franken beobachtet (20 bis 25%) [7]. Wie auch Calcium-Oxalat-Steine finden sich diese besonders oft in den westlichen Ländern und in den höheren sozialen Schichten. Die betroffenen Patienten haben häufig hohe Harnsäurespiegel. Dies wird auf die proteinreiche Ernährung zurückgeführt. Die beim Proteinabbau anfallenden Purine und deren Abbauprodukte werden zum Endprodukt Harnsäure katabolisiert. Neben dieser Hauptursache für Hyperurikämie kann auch ein endogenes Überangebot an Harnsäure aufgrund von Zellverfall, z.B. im Rahmen eines Tumorleidens, einer hämolytischen Anämie oder Einnahme von Urikosurika verantwortlich sein. Harnsäuresteine entstehen allerdings erst bei Hyperurikämie und gleichzeitig stets niedrigem Urin-pH unter 6 im Tagesverlauf: Harnsäure ist bei saurem pH-Wert extrem schlecht löslich und kristallisiert aus. Diese „Säurestarre“ wird mit dem metabolischen Syndrom, der Insulinresistenz bei Diabetes mellitus Typ 2 und der hohen Zufuhr tierischer Proteine assoziiert. Tritt Hyperurikämie bei alkalischem Urin pH (6,5 bis 9) auf, z.B. im Rahmen einer Harnwegsinfektion mit Urease-positiven Keimen, bildet sich aus der Harnsäure das Salz Urat. Dieses fällt aus und es entstehen Uratsteine [39, 6, 7].

Abbildung 3: Harnsäure- und Urat-Stein



Quelle: [38]

1.3.1.3 Calcium-Phosphat

Meist handelt es sich bei Konkrementen dieser Gruppe um Steine aus Carbonatapatit (4-6%) oder Brushit (0,5-1%) [6]. Carbonatapatit-Steine werden mit renal-tubulärer Azidose Typ I oder II und Harnwegsinfekten assoziiert. Sie entstehen bevorzugt bei Hypercalcurie und Hypocitraturie im alkalischen Urin (pH > 6,8). Im Gegensatz dazu finden sich Brushit-haltige Steine bei Hypercalcurie und Hyperphosphaturie im sauren

1. Einleitung

Urin ($\text{pH} < 6,8$). Harnwegsinfektionen werden pathogenetisch nicht verantwortlich gemacht. Aufgrund ihrer extremen Härte stellen Brushit-Steine ein Problem bei der Steinertrümmerung dar [7].

Zu dieser Gruppe gehören auch die Infektsteine: Mit einer Häufigkeit von bis zu 7 % ist Struvit (= Magnesiumammoniumphosphat) der häufigste Vertreter dieser Gattung [37]. Aufgrund der unterschiedlichen Anatomie treten Infektsteine bis zu fünfmal häufiger bei Frauen auf [6]. Dies beruht auf der kürzeren weiblichen Harnröhre (2-3 cm), welche im Vergleich zur männlichen Urethra keinen besonders guten Schutz gegen die Keimaszension bildet. Im Rahmen einer Infektion mit Urease-positiven Keimen wie Klebsiella, Proteus oder Serratia, steigt der Urin-pH. Es kommt zur Übersättigung mit Magnesiumammoniumphosphat und Calciumphosphat. Bei Infektionen mit Urease-negativen Keimen (z.B. Escherichia coli) besteht kein direkter Zusammenhang mit einer Infektsteinbildung [7].

Die Inzidenz dieser Steine ist dank der heute raschen Diagnostik und Therapie deutlich zurückgegangen [6].

Abbildung 4: Struvit-, Carbonatapatit- und Brushit-Stein



Quelle: [38]

1.3.1.4 Cystin-, Xantin- und 2,8-Dihydroxyadeninsteine

Seltenheiten sind genetisch determinierte Steine wie Cystin-, Xantin- und 2,8-Dihydroxyadeninsteine aufgrund autosomal-rezessiver Defekte. Typisch ist das Auftreten von Steinen bereits im Kindesalter [6]. Es finden sich vor allem Cystinsteine (Häufigkeit: 1-2%) [37]: In den Nierentubuli kommt es zu einer Resorptionsstörung von Cystin und anderer Aminosäuren. Gefördert vom sauren pH und der schlechten Löslichkeit von Cystin kommt es rasch zur Steinentstehung.

1. Einleitung

Das weitaus seltenere Auftreten von Xantin- und 2,8-Dihydroxyadeninsteinen wird durch Enzymstörungen im Purinmetabolismus verursacht: Xanthinsteine entstehen durch Defekte der Xanthinoxidase (konnatal oder Allopurinol-Einnahme) oder Fehlen der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (Lesch-Nyhan-Syndrom). 2,8-Dihydroxyadeninsteine treten bei angeborenen Defekten der Adeninphosphoribosyltransferase auf.

Abbildung 5: Cystin-, Dihydroxyadenin- und Xanthin-Stein



Quelle: [38]

1.4 Allgemeine Pathogenese

Man unterscheidet die freie und die fixierte Steinbildung [37]: Bei Überschreitung des Löslichkeitsproduktes lithogener Substanzen (z.B. Calciumsalze, Oxalat, Harnsäure) kommt es zur freien Kristallisation im Nierenbecken-Kelchsystem. Antilithogen wirkende Substanzen (z.B. Citrat, Magnesium, Bisphosphat, Glykoproteine) wirken dem entgegen [6]. Dieser Mechanismus der freien Lithogenese kommt vor allem bei Harnsäure-, Cystin- und Infektsteinen vor [6, 37]. Das bloße Überschreiten des Löslichkeitsproduktes kann aber nicht als alleinige Ursache angesehen werden, da dies auch bei gesunden Menschen ohne Steinbildung auftreten kann. Allerdings scheiden gesunde Personen kleinere Kristalle unter 5 μm aus, Steinbildner hingegen große Kristallkonglomerate bis zu 300 μm [6]. Die Kristallurie allein ist folglich nicht gleichbedeutend mit einem erhöhten Steinbildungsrisiko [40]. Die fixierte Steinbildung trifft auf die meisten der Steine in den Sammelrohren oder dem Niereninterstitium zu [6]. Die Entstehung Calcium-haltiger Steine soll darauf beruhen. Nach neueren Studien vermutet man hierbei das Interstitium der Nierenpapille als Bildungsort [41]. Dies bestätigt die Erkenntnisse Randalls im vorigen Jahrhundert [42]. Auch wird die Bildung

dieser Steine durch fremde Oberflächen wie bei Urothelläsionen oder das Vorhandensein anderer Kristalle gefördert (Promotoren) [6, 7]. Die interstitiellen Kristalle migrieren an die Papillenoberfläche, wo sie als sogenannte Randall-Plaques bei endoskopischen Eingriffen sichtbar sind [6].

1.5 Diagnostik

Bei Verdacht auf Urolithiasis sollte immer eine Basisdiagnostik durchgeführt werden, um Ursachen der Erkrankung aufzudecken und die Diagnose zu sichern [39, 7]:

- Anamnese (Schmerzcharakter, Medikamente, Familie, urolog.Vorgeschichte)
- Körperliche Untersuchung
- Blutlabor: Kreatinin, Harnsäure, Elektrolyte (Natrium, Kalium, Calcium), Blutbild, Gerinnung, CRP
- Urinlabor: Mittelstrahlurin (eventuell Katheterurin), Urinstatus (Leukozyten, Erythrozyten, Nitrit, pH, Eiweiß, (Streifen-Schnelltest/Sediment)), eventuell Urinkultur (z.B. bei Leukozyturie oder bei Nitritnachweis)
- Bildgebung: Die Primärdiagnostik erfolgt mittels Sonographie des Abdomens. Zur weiteren Abklärung können die Röntgenleeraufnahme oder das native CT (höhere Sensitivität und Spezifität) durchgeführt werden.
Ergänzend können bei speziellen Fragestellungen (z.B. DJ-Kathetereinlage, seitengetrennter Grad der Abflussbehinderung) oder Kontraindikationen (z.B. Schwangerschaft, Kontrastmittel-Allergie) ein Retrograde Ureteropyelogramm, MRT und Nieren-(Sequenz-)Szintigramm vorgenommen werden.

Neben der Basisdiagnostik sollte eine Harnsteinanalyse mittels Infrarotspektroskopie oder Röntgendiffraktometrie erfolgen. Ist die Steinzusammensetzung nicht ermittelbar, wird zusätzlich zur Basisdiagnostik ein Urin-pH-Tagesprofil erstellt und das kristalline Urinsediment im Morgenurin untersucht um Hinweise auf die Steinzusammensetzung zu erhalten.

Ausgehend von Ergebnissen der Basisdiagnostik und Harnsteinanalyse wird der Patient der Niedrigrisiko- oder Hochrisikogruppe zugeordnet: Hochrisikopatienten weisen im Gegensatz zu Niedrigrisikopatienten ein erhöhtes Risiko auf, in der Folge Steinrezidive zu entwickeln und bedürfen zusätzlich zur allgemeinen Harnsteinmetaphylaxe einer

1. Einleitung

speziellen, steinspezifischen Metaphylaxe.

Gehört der Patient zur Niedrigrisikogruppe ist die Basisdiagnostik und Harnsteinanalyse ausreichend. Zählt der Betroffene allerdings zur Hochrisikogruppe (u.a. Rezidivsteinbildner mit mindestens 3 Erkrankungen in den letzten 3 Jahren, komplexe Stoffwechselerkrankung, Kinder), muss eine erweiterte metabolische Diagnostik durchgeführt werden. Diese richtet sich nach der spezifischen chemischen Steinzusammensetzung.

Die steinartspezifische metabolische Diagnostik für Hochrisikopatienten beinhaltet die Erstellung eines Urin-pH-Tagesprofils (Nachweis einer eventuellen „Säurestarre“ oder eines basischen pH, z.B. bei Urease-positivem Infekt) und die Auswertung von zwei 24-Stunden-Sammelurinen. Welche Parameter analysiert werden, ist von der Steinzusammensetzung abhängig. Zusätzlich zur Urinanalyse wird bei Hochrisikopatienten mit Calcium-Oxalat- oder Calcium-Phosphat-Steinen und erhöhtem Calcium im Blut die Höhe des Parathormons im Blut ermittelt.

Tabelle 3: Steinspezifische metabolische Diagnostik (DGU 2009)

	Calcium-Oxalat	Harnsäure/ Urat	Calcium-Phosphat	Infekt-Steine/ Struvit	Cystin	2,8-DHA/ Xanthin
Urin-pH-Tagesprofil	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Zwei 24-Stunden-Sammelurine	Volumen Urin-pH Harndichte Harnsäure Calcium Oxalat Harnsäure Magnesium Citrat	Volumen Urin-pH Harndichte Harnsäure	Volumen Urin-pH Harndichte Calcium Phosphat Citrat	-	Volumen Urin-pH Harndichte Cystin	Volumen Urin-pH Harndichte Harnsäure
Blutlabor	Parathormon (bei erhöhtem Calcium)	-	Parathormon (bei erhöhtem Calcium)	-	-	-

Quelle: [39]

1.6 Therapie

Nach der Akuttherapie mittels Analgesie (NSAR, Opioide), Spasmolyse und unter Umständen Harnableitung mit DJ-Katheter oder Nephrostomie gilt es die passende Methode zur Steinsanierung zu ermitteln.

1.6.1 Konservative Therapie/Spontanpassage

Die konservativ medikamentöse Therapie soll nicht nur symptomatisch sondern auch fördernd auf die Steinpassage wirken: In verschiedenen Leitlinien (DGU, EAU, AUA) werden Alpha-1-Rezeptorblocker (z.B. Tamsulosin) und NSAR (z.B. Diclofenac) empfohlen.

Es gibt unterschiedliche Aussagen zur spontanen Abgangswahrscheinlichkeit von Harnsteinen: U.a. wird sie von der Steinlokalisierung beeinflusst. Je distaler, desto wahrscheinlicher ist die Passage (25% Wahrscheinlichkeit bei proximalen, 45% bei mittleren und > 70% bei distalen Harnleitersteinen) [6]. Relevant ist auch, ob es sich um ein Erstereignis handelt (ist dies der Fall, sollen 98% der Steine < 5 mm spontan abgängig sein) [43] oder wie groß und beschaffen der Stein ist (Steine ≤ 10 mm mit glatter Oberfläche scheinen spontan abgangsfähig zu sein) [7]. Andere Untersuchungen klassifizieren Steine < 6 mm als grundsätzlich abgangsfähig [1].

Unterschiedliche Studien haben versucht, Parameter zu definieren, welche die Vorhersage einer spontanen Steinpassage ermöglichen sollen. So bestimmten Cummings et al die Symptombdauer, Steinlokalisierung und das Ausmaß der Hydronephrose als maßgeblich für eine spontane Passage. Fraglich ist die Aussage dieser Studie, der zufolge die Größe des Steines keine Rolle spielen soll [44].

Allgemein sollte dem Patienten reichlich körperliche Bewegung und erhöhte Flüssigkeitsaufnahme empfohlen werden, da beides förderlich auf die Steinpassage wirkt [6]. Zusätzlich beschleunigt die Verabreichung von Antiphlogistika den Rückgang eines lokalen Schleimhautödems und beeinflusst auf diesem Weg positiv den Steinabgang [1].

Bei asymptomatischen, kleineren Harnsäuresteinen kann ein Therapieversuch mittels oraler Chemolitholyse durchgeführt werden. Harnsäurekristalle lösen sich durch die Alkalisierung des Harns auf einen pH > 6,2 auf [1].

1.6.2 Interventionelle Therapie

1. Einleitung

Sprechen Gründe gegen einen konservativen Therapieansatz (z.B. Steindurchmesser über 8 mm, Schmerzen, Harnstau) müssen therapeutische Alternativen herangezogen werden.

Die Steinsanierung erfolgt heute zumeist mittels minimal-invasiver Therapieverfahren. Die Indikation für die unterschiedlichen Optionen wie der Extrakorporalen Stoßwellen Lithotripsie, Ureterorenoskopie oder Perkutanen Nephrolitholapaxie wird je nach Leitlinie unterschiedlich gestellt (siehe Tabelle 4):

Tabelle 4: Therapieempfehlungen verschiedener Guidelines 2008

<i>Nierensteine</i>							
Größe	Ø > 20 mm			Ø 10-20 mm		Ø < 10 mm	
	DGU	EAU	AUA	DGU	EAU	DGU	EAU
1. Wahl	PCNL			ESWL			
2. Wahl	ESWL + DJ	ESWL	ESWL + PCNL	PCNL	PCNL	URS flexibel	PCNL
3. Wahl	Offen	ESWL + PCNL	Offen		URS flexibel		URS flexibel

<i>Proximale Harnleitersteine</i>						
Größe	Ø > 10 mm			Ø ≤ 10 mm		
	DGU	EAU	AUA	DGU	EAU	AUA
1. Wahl	URS oder ESWL			ESWL	URS oder ESWL	
2. Wahl				URS		
3. Wahl	Antegrade URS			Antegrade URS		

<i>Distale Harnleitersteine</i>						
Größe	Ø > 10 mm			Ø ≤ 10 mm		
	DGU	EAU	AUA	DGU	EAU	AUA
1. Wahl	URS	URS oder ESWL		URS oder ESWL		
2. Wahl	ESWL					
3. Wahl	Antegrade URS			Antegrade URS		

Quelle: [45]

Die einzelnen Leitlinien empfehlen ein ähnliches Vorgehen. Allerdings existiert kein konformer Konsens, ob der ESWL oder der URS der Vorzug gegeben werden soll. Vor allem führen unterschiedliche Gewichtungen der schnelleren Steinfreiheit bei endourologischen Verfahren und deren größere Invasivität zu den abweichenden Bewertungen [45].

Im Folgenden sollen die gebräuchlichsten Therapien erläutert werden:

1.6.2.1 ESWL

Die Einführung der ESWL (= Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie) in der 80er Jahren war ein großer Fortschritt für die Stein-Therapie. Die bis dahin üblichen Interventionen konnten so zum großen Teil ersetzt werden [7].

In zahlreichen Studien wurde die Effizienz der ESWL nachgewiesen [46, 47]. Für über 80% aller Harnsteine ist heute die ESWL als Therapie geeignet [1]: Mittels Bildgebung wird der Stein ins Zentrum der Stoßwellen gebracht. Der durch die Wellen erzeugte Druck führt zur Steinertrümmerung. Die entstandenen kleinen Fragmente werden im weiteren Verlauf physiologisch durch den Urin ausgespült. Ein großer Vorteil der ESWL ist die geringe Invasivität und die Tatsache, dass keine Vollnarkose nötig ist. Ein Nachteil ist, dass das Konkrement gut lokalisierbar sein muss, was durchaus schwierig sein kann. Bei Patienten mit anatomischen Varianten des Körperbaus oder starker Adipositas kann dies zu einem erheblichen Problem werden [48]. Bei letzteren besteht das Problem, dass die am Stein ankommende Energie zu gering ist aufgrund der vermehrten Resorption des darüber liegenden Gewebes [7]. Des weiteren kommt es häufig zu Rezidiven nach ESWL-Behandlung: Pace et al wiesen nach, dass sich besonders distale Uretersteine und untere Kelchsteine resistent gegenüber der ESWL zeigen. Die Steingröße war ein weiterer Einflussfaktor für den Therapieerfolg: Steine < 10 mm ließen sich zu 74%, Steine von 10-20 mm nur zu 43% zerstören. Auch durch eine Zweit- und Drittbehandlung stieg die Steinfreiheit von 68% nach Erst-ESWL nur geringfügig an [49]. Ein weiteres Problem ist, dass kleine Restkonkremente nach ESWL häufig in den unteren Kelchen zurückbleiben und hier als Kristallisationskern für neue Steine dienen können [50].

Tabelle 5: Steinfreiheit und Re-ESWL in Abhängigkeit von der Lokalisation

Steinlokalisierung	Steinfrei	Re-ESWL
Nierenbecken	56-94 %	4-29 %
Obere/mittlere KG	79-85 %	31-41 %
Untere KG	14-85,5 %	9-66 %
Proximaler Harnleiter	75-91 %	33-40 %
Distaler Harnleiter	86-100 %	bis 58 %

Quelle: [7]

Neben der hohen Wiederbehandlungsrate nach ESWL kann es zu Komplikationen durch Gewebeschäden kommen. Das Ausmaß ist abhängig von der applizierten Energie

und der Summe der Stoßwellen. Diese äußern sich u.a. durch Schmerzen, Hautpetechien, renale Hämatome und Hämaturie [7]. Krambeck et al diskutieren in ihrer Studie sogar eine mögliche Induktion von Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie als Langzeitfolge durch Stoßwellen [51].

Absolute Kontraindikationen für die ESWL sind Gravidität, relative sind nicht-therapierbare Gerinnungsstörungen, nicht eingestellter Hypertonus, manifester HWI, Abflusshindernisse distal des Konkrements, Adipositas, große Steinmassen (als limitierender Faktor wird eine Steingröße > 25 mm angesehen [1]), Körpergröße und Skelettanomalien [52]. Großen Einfluss hat auch die Steinzusammensetzung: Calcium-Oxalat-Monohydrat und Cystinsteine sind aufgrund ihrer Härte kaum für die ESWL geeignet [1].

1.6.2.2 URS

Die ureterorenoskopische Technologie hat sich in den letzten Jahren stark weiterentwickelt und nimmt einen immer wichtigeren Platz in der minimal invasiven Stein-Therapie ein (detaillierte Durchführung siehe Kapitel 2.8). Die zunehmende Miniaturisierung und Entwicklung flexibler Ureterorenoskope und deren Kombination mit dem in den 90er Jahren entwickelten Holmium: YAG-Laser (Ho: YAG-Laser) haben die Steinfreiheitsrate durch URS deutlich verbessert und die Komplikationsrate sinken lassen [53-55]. Die Einführung flexibler Ureterorenoskope mit einer maximalen Flexion bis zu 300 Grad macht heute die Therapie nicht nur von Konkrementen im Harnleiter, sondern auch von Steinen im gesamten Nierenbeckenkelchsystem möglich. Auch schwer zugänglichen Lokalisationen wie Kelchdivertikel und untere Kelchgänge können somit effizient behandelt werden [39, 56-58]. Auch Patienten mit Körperbau-Anomalien (z.B. Spina bifida, Skoliose) und starker Adipositas profitieren von der URS. Die Problematik, transkorporal den Stein während der Behandlung sichtbar machen zu müssen (wie bei der ESWL), entfällt.

Im Gegensatz zur ESWL wird die URS allerdings in Allgemein- oder Spinalanästhesie durchgeführt [39], was wiederum eine höhere Belastung und ein Komplikationsrisiko für den Patienten mit sich bringt. In Hinblick auf die zunehmende technische Verbesserung und Erfahrung der Operateure scheint sich die größere Invasivität aber kaum in einer höheren Komplikationsrate verglichen mit der ESWL widerzuspiegeln [59]. Als dennoch mögliche gravierende Komplikationen sind Blutungen, postoperativer Harnstau (durch Wandödem, Blutkoagel, Reststeine),

Ureterverletzungen oder Urosepsis zu nennen. Mit zeitlicher Verzögerung kann es in seltenen Fällen zu Ureterstenosen sowie zu vesikouretralem Reflux kommen [7].

Als Kontraindikationen werden unbehandelte Harnwegsinfekte angesehen. Schwangerschaft stellt im Gegensatz zur ESWL nur eine relative Kontraindikation dar.

1.6.2.3 PCNL

Die PCNL (= Perkutane Nephrolitholapaxie) machte erstmals die minimal-invasive Entfernung von größeren Harnsteinen möglich. Nach Einführung der ESWL nahm die Zahl der PCNL-Eingriffe ab. Dennoch stellt die PCNL bei entsprechender Durchführung und Indikation heute eine sehr effiziente Therapie dar. Vor allem dort, wo die ESWL an ihre Grenzen stößt kommt sie zum Einsatz:

Tabelle 6: Indikationen für eine primäre PCNL

Steingröße	Steinlokalisation	Harnwegsanomalie	Steinzusammensetzung
Ø > 25 mm bzw. Ø > 20 mm	Untere Kelchgruppe	Steiler Abgangswinkel der unteren Kelchgruppe	Calcium-Oxalat- Monohydrat
Ausgusssteine	Divertikel	Nierenbecken- abgangsstenose, Harnleiterstriktur, Hufeisenniere, Transplantatniere	Cystinstein > 10 mm

Quelle: [60, 61, 1, 62-64]

Unter Spinal- oder Vollnarkose und sonographischer Bildgebung wird das obere Nierenhohlraumssystem punktiert und bougiert. Endoskopisch unter Sicht wird der Stein aufgesucht und - falls eine Entfernung in toto aufgrund der Größe nicht möglich ist - über eine Ultraschallsonde lithotrypsiert. Die entstehenden Fragmente werden abgesaugt. Zum Abschluss des Eingriffs erfolgt die Einlage einer Nierenfistel (Harnableitung nach außen) oder einer Harnleiterschiene (innere Ableitung) um den Urinabfluss sicherzustellen [1].

Von dieser häufig genutzten rigiden PCNL ist die flexible PCNL abzugrenzen. Hierbei kommt der Ho: YAG-Laser statt der Ultraschallsonde zur Anwendung [65].

Bei der hohen Erfolgsrate der Perkutanen Nephrolitholapaxie von über 90% besteht dennoch ein bis zu 83%iges Risiko für Komplikationen [66]: Unter anderem können Blutungen, Infektionen oder Extravasation von Spülflüssigkeit (mit TUR-Syndrom)

auftreten. Die Traumatisierung der Niere bis hin zum Nierenverlust muss als maximale Komplikation gesehen werden [7]. Kontraindikationen der PCNL stellen nicht therapierbare Gerinnungsstörungen, Schwangerschaft und akute Harnwegsinfekte dar [62, 67].

1.6.3 Therapieoptionen: Fazit

Dank ihrer geringen Invasivität bleibt die ESWL eine wichtige Therapieform. Allerdings gewinnt die Ureterorenoskopie durch die Fortschritte in der Technik und der Kombination mit Laserverfahren immer mehr an Bedeutung. Besonders schwer zugängliche Steine (z.B. untere Kelchsteine) werden dadurch effektiver therapierbar. Trotz neuer Therapieoptionen behält die PCNL u.a. bei „ESWL-Versagern“ einen hohen Stellenwert.

Vermeht wird Wert auf eine konservative, medikamentöse Therapie gelegt. Insbesondere Alpha-1-Rezeptorblocker haben einen höheren Stellenwert erreicht, da sie deutlich den spontanen Steinabgang unterstützen [45].

Letztlich liegt es am behandelnden Urologen eine individuelle Therapieplanung zu erstellen, bei der diverse Aspekte wie persönliche Erfahrung, therapeutische Ausstattung, Vor- und Nachteile der jeweiligen Lithotrypsie-Methoden und natürlich nicht zuletzt der Wunsch des Patienten ausschlaggebend sind.

2 Material und Methodik

2.1 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, diverse Gesichtspunkte der ureterorenoskopischen Holmium-Lasertherapie bei Urolithiasis zu erläutern und Fragen bezüglich einflussnehmender Faktoren und Effizienz des Verfahrens zu beantworten. Um diese Ansprüche zu erfüllen, beschäftigt sich diese Dissertation mit 5 Themenbereichen bzw. Fragestellungen:

- Kapitel 3.1: Ein Überblick über die allgemeinen Parameter bei ureterorenoskopischer Holmium-Laserlithotrypsie wird dargestellt. Dieser beinhaltet Daten zum Patientenkollektiv (u.a. Alter, Geschlecht), zu den behandelten Konkrementen (u.a. Größe, Lokalisation, Material) und Lasereinstellungen (u.a. Frequenz, Faser, Energie pro Puls).
- Kapitel: 3.2: Die gesamte Behandlungshistorie der Patienten von Vorbehandlung, Therapieverlauf in unserer Klinik und schließlich Nachbehandlung im Fall von Restkonkrementen wird aufgezeigt. Auch auf die durch die Behandlung erzielte Steinfreiheit und hierfür aufgewandte Zahl an Lasereingriffen (= Laserrate) wird eingegangen.
- Kapitel 3.3/3.4/3.5: Faktoren, die die Operations- und Laserdauer und das Outcome (= Steinfreiheit, Laserrate und Komplikationsrate) beeinflussten, wurden bestimmt.

Desweiteren wurden zwei Subgruppen im Grenzbereich der Therapieempfehlungen für die Laserlithotrypsie untersucht und primär bezüglich ihres Outcomes analysiert:

- Kapitel 3.6: Für Steine über 20 mm Durchmesser gilt momentan die PCNL als Therapie der Wahl. Wir gingen der Frage nach, ob das reguläre Einsatzfeld des Holmium-Lasers auch auf diese Konkremeente ausgeweitet werden sollte und somit eine weniger invasive Behandlungsmethode als die PCNL möglich wäre. Hierfür wurde in unserem Kollektiv das Outcome nach Laserlithotrypsie von über 20 mm großen Steinen mit dem von kleineren Steinen verglichen.
- Kapitel 3.7: Für untere Kelchsteine wird die URS nur als Therapie zweiter Wahl für Konkremeente unter 10 mm empfohlen. Primär wird meist - trotz geringer

Erfolgsaussichten - die ESWL durchgeführt [60, 68-70]. Wir analysierten das Outcome nach Laserlithotripsie dieser speziell lokalisierten Konkremente um nachzuweisen, dass die ureterorenoskopische Lasertherapie eine weit effizientere Alternative zur ESWL darstellt. Den Therapieerfolg bei unteren Kelchsteinen verglichen wir mit dem anderer Nierensteine und untersuchten, ob gleichgute Ergebnisse erzielt werden konnten. Auch betrachteten wir, ob sich die Steingröße der unteren Kelchsteine auf das Outcome auswirkte.

2.2 Datenerhebung

Die hier vorliegende Studie beruht auf retrospektiv erhobenen Daten von Urolithiasis-Patienten, die mit dem Holmium-Laser behandelt wurden: Insgesamt wurden 300 Holmium-Laser-Eingriffe an 208 Patienten mit 228 Steinereignissen im Zeitraum von 02.12.2004 bis einschließlich 19.06.2009 ausgewertet. Die zur Auswertung herangezogenen Daten stammen vor allem aus einem speziell für die Studie entworfenen Protokollbogen (siehe Anhang). Ergänzend wurden zusätzlich Daten aus Aufnahmebefunden, Operationsberichten, Arztbriefen, Laboranalysen, Sonographien und Röntgenbildern erhoben.

Folgende Daten wurden mittels einer Excel-Tabelle zusammengefasst:

- Geschlecht der Patienten
- Alter der Patienten
- OP-Datum
- urologische Vorgeschichte
- Steinlokalisierung
- Steinsubstanz
- Steinzahl
- Steingröße
- Faserdurchmesser
- Energie pro Puls
- Frequenz
- Gesamtenergie
- Endoskop (flexibel/semirigide)
- Einsatz endourologischer Instrumente (Dormiakörbchen, Dreizack, Fasszange)

- Doppel-J-Einlage präoperativ
- Doppel-J-Einlage postoperativ
- Laserdauer
- Operationsdauer
- Urologisches Follow-up
- Steinfreiheit
- Zahl der Laserungen pro Steinereignis
- Komplikationen

2.3 Statistik

Für die Berechnungen und die statistischen Aussagen wurden die Computerprogramme Excel 2007 und SigmaStat 3.5 genutzt: Um den Querschnitt eines Datenkollektives darzustellen, wurden Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts (= MW \pm SEM), Range und Median angegeben. Um Aussagen über die Beziehung zwischen verschiedenen Kollektiven machen zu können, wurden Signifikanztests durchgeführt und p-Werte ermittelt. War der p-Wert **kleiner als 0,05** wurde von einem statistisch signifikanten Unterschied der verglichenen Gruppen ausgegangen.

Um den p-Wert zu berechnen wurden verschiedene Tests angewandt: Beim Vergleich von zwei Gruppen mit normalverteilten Daten wurde der t-Test verwendet. Waren die Daten nicht normal verteilt, kam alternativ der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz.

Wurden mehr als zwei Gruppen miteinander verglichen, wurde der einfaktorielle Anova (= Analysis of Variance)-Test angewandt. Waren die Daten nicht normal verteilt und keine Varianzhomogenität vorhanden, wurde stattdessen der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt.

2.4 Begriffe und Definitionen

Für die Darstellung der Ergebnisse wurden bestimmte Begriffe herangezogen. Diese für das Verständnis dieses Kapitels hilfreichen bzw. vorausgesetzten Definitionen werden im folgenden erklärt.

2.4.1 Steinereignis

Da wir einen Zeitraum über mehrere Jahre mit teilweise mehrfacher Behandlung

derselben Patienten untersuchten, wurde der Begriff „Steinereignis“ eingeführt um die einzelnen Steinerkrankungen für sich und deren jeweiligen Therapieverlauf bewerten zu können. So hatte ein Patient 2 Steinereignisse, falls er sowohl im linken als auch rechten Harntrakt Steine bildete oder nach über 6 Monaten trotz zuvor erfolgreicher Therapie ein Rezidiv aufwies. Hatte ein Patient einen therapieresistenten Stein und musste deswegen bis zur Steinfreiheit mehrfach behandelt werden, wurden all diese notwendigen Eingriffe zu einem einzigen Steinereignis zusammengefasst.

2.4.2 Steinfreiheit, Laserrate und Komplikationen

Die Steinfreiheit (=Steinfreiheitsrate) und Laserrate (=Laserzahl) stellen ein Maß für die Therapieeffizienz des Laserlithotripsie dar:

Steinfreiheit nach Laserlithotripsie wurde definiert als komplette Fragmentation der Steinmasse zu feinem Staub oder zu Partikel mit bis zu 2 mm Durchmesser. Dokumentiert wurde dies durch Sonographie des Abdomens, radiologische Bildgebung (Abdomen-Übersichtsaufnahme, Computertomographie, retrograde Ureteropyelographie) oder URS.

Die Laserrate wurde für die erfolgreich behandelten Patienten berechnet. Sie gibt an, wie viele Lasereingriffe pro Steinereignis (bzw. Patient) durchschnittlich ausgeführt werden mussten um das Therapieziel zu erreichen (z.B. sagt eine Laserrate von 2 aus, dass durchschnittlich 2 Lasereingriffe nötig waren um Steinfreiheit zu erreichen).

Zur Berechnung von Steinfreiheit und Laserrate wurde primär die Einteilung nach Steinereignissen (statt Patienten) herangezogen, um eine Aussage über das Outcome einer einzigen Steinerkrankung machen zu können (siehe Kapitel 2.4.1). Hätte man sich auf Patienten bezogen, würde dies die Ergebnisse negativ verfälschen: Z.B. leidet ein Patient an zwei Steinerkrankungen (linke Niere und rechte Niere). Sowohl die linke als auch rechte Urolithiasis wurden mit je einer Behandlung beseitigt. Pro Steinereignis ergibt sich eine äußerst effiziente Laserrate von 1. Pro Patient aber resultiert eine Laserrate von 2.

Nicht zuletzt wird der Therapieerfolg durch eine möglichst geringe Komplikationsrate bestimmt. Eine einheitliche Klassifikation für ureterorenoskopische Komplikationen existiert nicht: Sie können der Schwere nach in schwerwiegende (= „major“: Lebensgefährdend; operative Intervention angebracht; z.B. Ureterperforation) und geringgradige Komplikationen (= „minor“: Konservativ beherrschbar) eingeteilt

werden. Alternativ können sie nach dem Zeitpunkt der Verursachung in intra- und postoperative Ereignisse klassifiziert werden. Wir entschlossen uns beide Systeme aufzuzeigen.

2.4.3 Steingröße und „Primäre Steingröße“:

Die Steingröße wurde über den Durchmesser in mm angegeben. Die erhobenen Diameter bezogen sich auf die Gesamtheit aller gelaserten Konkreme. Dies bedeutet, falls z.B. für einen Eingriff ein Steindurchmesser von 15 mm angegeben war, wurden entweder mehrere - insgesamt 15 mm messende - Steine oder nur ein einzelnes 15 mm großes Konkrement lithotrypsiert.

Für die Untersuchung von Steinereignissen, wie z.B. die Bestimmung des Therapieerfolges, wurde der Begriff „Primäre Steingröße“ eingeführt: Diese stellte den Steindurchmesser (mm) zum Zeitpunkt des 1.Lasereingriffes dar. Wie sich die Steinlokalisierung im Verlauf mehrerer Eingriffe ändern konnte, so verringerte sich auch der Steindurchmesser.

Für bestimmte Auswertungen, in denen Unterschiede zwischen den Steingrößen aufgezeigt werden sollten, wurden sie ihrer Größe nach in 3 Gruppen aufgeteilt (siehe Tabelle 7). Diese Klassifikation wurde konform zu Therapieleitlinien und Fachliteratur gewählt [39, 71, 68, 70] und konnte sowohl für die Steingröße allgemein als auch für die primäre Steingröße verwendet werden.

Tabelle 7: Größeneinteilung des Steindurchmessers

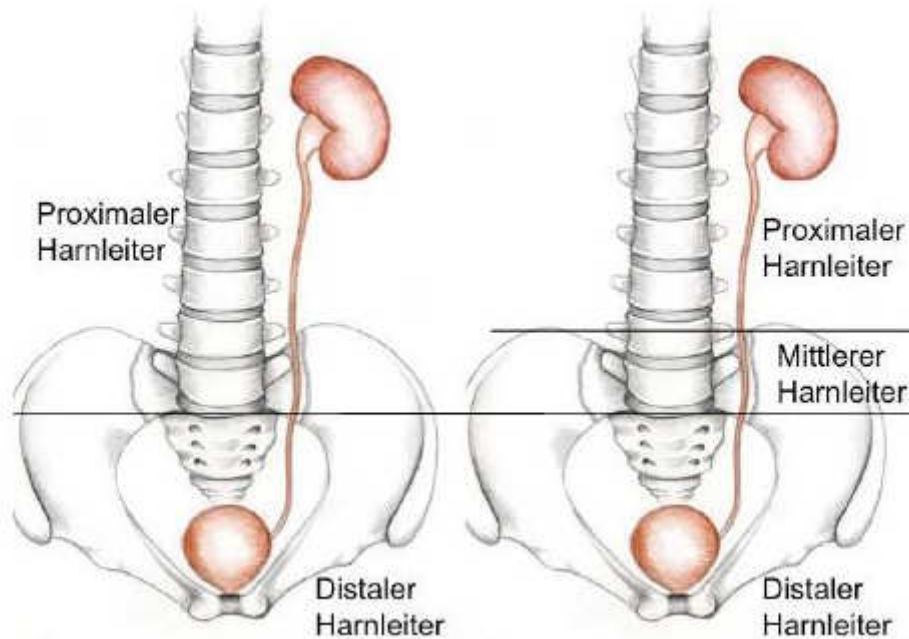
Größe 1	Durchmesser kleiner als 10 mm
Größe 2	Durchmesser 10 bis 20 mm
Größe 3	Durchmesser größer als 20 mm

2.4.4 Steinlokalisierung und „Primäre Steinlokalisierung“

Die Steinlokalisierung wurde mittels prä- oder intraoperativer Bildgebung bestimmt und zunächst in Niere und Ureter unterteilt. Beide wurden nochmals in ihre Sublokalisierungen (= Subgruppen) gegliedert: Die Niere wurde in Nierenbecken, obere/mittlere Kelchgruppe (zusammengefasst aufgrund der geringen Fallzahl oberer Kelchsteine) und untere Kelchgruppe, der Harnleiter in Anlehnung an die Guidelines

der DGU in einen proximalen und distalen Abschnitt aufgeteilt. Der proximale Anteil reicht vom Nierenbeckenabgang zum Unterrand der Beckenschaufel, der distale Anteil vom unteren Schaufelrand zum Ureterostium in die Blase (siehe Abbildung 6 linke Illustration).

Abbildung 6: Einteilung des Harnleiters



Quelle: [39]

Der Begriff „Primäre Steinlokalisierung“ wurde analog zur „primären Steingröße“ eingeführt: Dies war die Lokalisation des Konkrementes bei der ersten Laserlithotrypsie. Dieser Begriff wurde definiert, da teilweise Therapien wiederholt werden mussten und sich dabei die Steinlokalisierung veränderte (z.B. wanderten Restkonkremente eines ursprünglichen Nierenbeckensteines in die untere Kelchgruppe ab). Dadurch wurde es möglich trotz veränderter Lokalisation Aussagen über die Beziehung zwischen ursprünglicher Steinlage und anderen Parametern zu treffen (z.B. Einfluss der Steinposition auf die Steinfreiheit).

Ein Teil der Eingriffe wurde an multipel lokalisierten Steinen durchgeführt und war somit nicht einer Gruppe zuordenbar: 7% (n = 20) dieser Konkreme befanden sich sowohl in Niere als auch im Harnleiter und 13% (n = 38) an verschiedenen Stellen im Hohlraum der Niere. Diese multiplen Steine wurden zur Vervollständigung der Datenangabe genannt, aber meist nicht zur Analyse von Zusammenhängen herangezogen.

2.4.5 Steinsubstanz

Die behandelten Steine wurden je nach Zusammensetzung in die Gruppen Calcium-Oxalat, Calcium-Oxalat mit Harnsäure (Mischkonkremente), Cystin, Harnsäure und Phosphat (v.a. Struvit, Brushit, Apatit) eingeteilt.

Nach der Substanz, aus der ein Stein zu mehr als 50% bestand, richtete sich die chemische Einteilung. Als einzige Steine mit nicht einheitlicher Zusammensetzung wurden Calcium-Oxalat-Harnsäure-Mischsteine aufgeführt.

2.4.6 Laserdauer und Operationsdauer

Die Laserdauer beschreibt die Dauer der Applikation von Laserenergie auf ein Konkrement in Sekunden. Unter Operationsdauer war der Zeitraum des gesamten Eingriffes zu verstehen, beginnend mit Einführung des Zystoskopes und endend mit Entfernung des Ureterorenoskopes bzw. gegebenenfalls nach Blasen-Katheter-Anlage. Dieses Zeitfenster wurde in Minuten angegeben.

2.4.7 Grenzbereiche der Indikation

Die aktuellen Leitlinien der DGU (siehe Anhang) empfehlen die URS nur als Therapie 1.Wahl bei distalen Uretersteinen über 10 mm. Als ESWL-Alternative findet sie Anwendung bei distalen Konkrementen unter 10 mm und proximalen Steinen über 10 mm. Im Bereich der Niere wird die URS nur als Methode der 2.Wahl für Steine unter 10 mm angesehen. Für Nierenbeckenausgusssteine und andere größere Nierensteine (> 10 mm) findet sie keine Erwähnung mehr.

Nicht konform zu diesen Empfehlungen, die den Einsatz der Lasertherapie bei Nierensteinen und großen Steine sehr einschränken bzw. gar ausschließen, wurden bei uns auch Steine mit maximal 65 mm Durchmesser und mit unterschiedlichsten Lokalisationen in der Niere, u.a. den unteren Kelchen, behandelt. Diese Eingriffe wurden an ausgewählten Patienten durchgeführt, die aufgrund von Kontraindikationen gegenüber primär empfohlenen Behandlungsmethoden wie der ESWL oder PCNL für eine URS in Frage kamen. Erschwerte Bedingungen bzw. Kontraindikationen stellten u.a. Adipositas, anatomische Varianten (Skelettanomalien, Obstruktion distal des Konkrementes, Hufeisenniere) und hämorrhagische Diathese dar [39, 7]. Auch nicht zur Steinfreiheit führende ESWL-Eingriffe in der klinischen Vorgeschichte sprachen für eine primär ureterorenoskopische Behandlung.

2.5 Datendefizit

Nicht jeder einzelne Parameter der 300 Eingriffe konnte dokumentiert oder erhoben werden. Es folgt eine Aufstellung der fehlenden Daten:

Tabelle 8: Datendefizit
(Analysekollektiv = 300 Lasereingriffe)

Steinlokalisierung	1 % (n = 4)
Steinsubstanz	19 % (n = 57)
Steindurchmesser (mm)	23 % (n = 68)
Operationsdauer (min)	4 % (n = 12)
Laserdauer (sec)	34 % (n = 102)
Laserfaser	1 % (n = 2)
Frequenz (Hz)	25 % (n = 76)
E/P (mJ)	25 % (n = 75)
Gesamtenergie (J)	33 % (n = 98)

Das Analysekollektiv mit komplettem Datensatz, das für das jeweilige Ergebnis-Kapitel untersucht wurde, wird zu Beginn des jeweiligen Kapitels genannt.

Alle in Tabelle 8 nicht genannten Datengruppen (u.a. Komplikationen, Steinfreiheit, Laserrate, Instrument- und Endoskop-Einsatz, DJ-Verwendung) waren vollständig bekannt.

Die Ursachen für den Datenmangel sind vielfältig: Steinlokalisierungen fehlten häufig aufgrund mangelnder Röntgendichte. Unbekannte Steinzusammensetzungen ergaben sich infolge Fragmentation zu kleinsten Partikeln und daraus folgendem Mangel an analysierbarem Substrat. Zum Teil waren Laserprotokolle unvollständig und in seltenen Fällen wurde der Laser abgeschaltet und so ein Datenverlust verursacht.

2.6 Die Lasertechnologie

2.6.1 Aufbau des Holmium-Lasers

Im klinischen Alltag finden unterschiedliche Lasertypen Anwendung. Für die Harnsteintherapie hat sich zunehmend der Ho: YAG-Laser (= Holmium-Yttrium-Aluminium-Granat-Laser) etabliert.

Das Wort Laser ist ein Akronym für **L**ight **A**mplification by the **S**timulated **E**mission of **R**adiation (= Lichtverstärkung durch die stimulierte Emission von Strahlung): Der

Holmium-Laser ist ein gepulster Festkörperlaser, der mit Infrarotstrahlung gepumpt wird. Er emittiert Licht einer Wellenlänge von 2100 nm bzw. 2,1 μm mit einer relativ langen Pulsdauer (100 μs bis 300 μs). Das aktive Medium sind Ionen der seltenen Erde Holmium. Zusätzlich werden Chrom^{3+} - und Thulium^{3+} -Ionen eingebracht. Als Wirtskristall, bzw. Festkörper dient der Yttrium-Aluminium-Granat (= YAG)-Kristall. Der Holmium-Laser findet durch entsprechende Wahl der Laserparameter wie Pulsdauer, Energie pro Puls und Entfernung zum Gewebe für unterschiedliche Aufgabenbereiche Anwendung. Neben der Lithotrypsie [59] wird er zur Koagulation, zum Schneiden von Gewebe (z.B. zur Beseitigung von Strikturen [72-74], BPH [75-77]) und auch zur Therapie maligner Erkrankungen im oberen Harntrakt verwendet [78, 55].

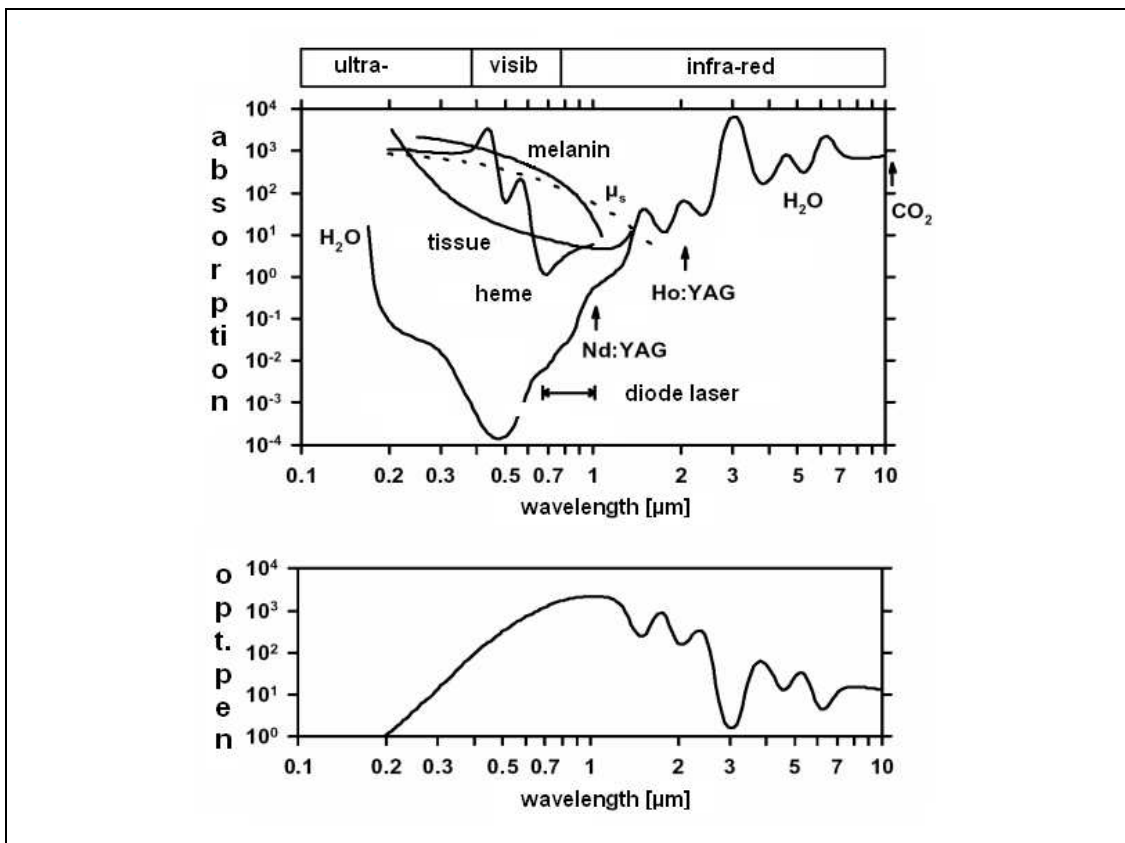
2.6.2 Grundlagen der Laserphysik

2.6.2.1 Wellenlänge und Absorption im Gewebe

Die Laserwirkung wird im Wesentlichen durch die Einwirkdauer der Strahlung und die effektiv zur Wirkung gelangende Leistungsdichte im Gewebe bestimmt. Letztere wiederum wird von der gewebespezifischen Absorption beeinflusst. Beim klinischen Einsatz der meisten Laser im Infrarot-Spektralbereich ist der Absorptionskoeffizient von Wasser von größter Bedeutung, da dieses Molekül den Hauptbestandteil des menschlichen Gewebes darstellt. Im sichtbaren Spektralbereich beträgt die optische Eindringtiefe in das Gewebe ca. 1 mm. Im roten und infraroten Spektralbereich erreicht die Absorption bei einer Wellenlänge von 2,9 μm ihr Maximum und die Eindringtiefe beträgt nur noch wenige μm [79].

Der Zusammenhang von Wellenlänge und Absorption des Lichtes wird in Abbildung 7 veranschaulicht:

Abbildung 7: Wellenlänge und Absorption



Quelle: [80]

Die beim Ho: YAG-Laser verwendete Wellenlänge von 2,1 µm liegt in einem lokalen Absorptionsmaximum des Infrarotbereiches und wird folglich gut von Wasser absorbiert. Die Eindringtiefe in das Gewebe ist entsprechend der starken Absorption beim Holmium-Laser mit circa 0,5 mm recht gering. Die optische Tiefe ist zwischen der eines Nd: YAG-Lasers (Wellenlänge ca. 1 µm → schwache Absorption in Wasser → größere Eindringtiefe) und CO₂-Lasers (Wellenlänge 9,6-10,6 µm → stärkere Absorption in Wasser → kleinere Eindringtiefe) einzuordnen. Da auch Harnsteine über einen ausreichend hohen Wasseranteil verfügen, kann genug Strahlung zur Fragmentierung absorbiert werden [81].

Aufgrund der Pulsdauer und starken Absorption in Gewebe ist die Wirkung der applizierten Laser-Pulse begrenzt auf die nahe Umgebung der Faserspitze bzw. deren Kontaktzone zum Stein.

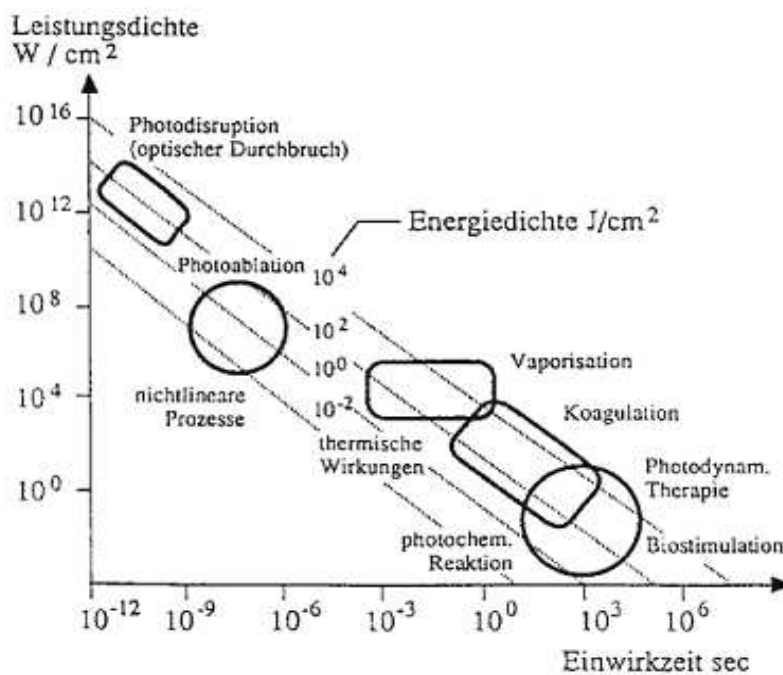
2.6.2.2 Prozesse der Photochemie, Photothermik und Photodekomposition

Die spezifischen Effekte der Laserstrahlung auf das Gewebe werden durch die

Pulsdauer (μs) und die Leistungsdichte (Watt/cm^2) bzw. Energiedichte (Joule/cm^2) beeinflusst. Drei physikalische Wirkprinzipien kommen mit steigender Leistungsdichte und sinkender Pulsdauer zustande [82]:

- Photochemische Effekte ($10 - 1000 \text{ s}$; $10^{-3} - 1 \text{ W}/\text{cm}^2$)
- Photothermische Effekte ($1 \text{ ms} - 100 \text{ s}$; $1 - 10^6 \text{ W}/\text{cm}^2$): Die Bestrahlung des Gewebes führt zum Temperaturanstieg und zur Koagulation ($65 - 100 \text{ }^\circ\text{C}$), Karbonisation ($100 - 300 \text{ }^\circ\text{C}$) und Vaporisation ($> 300 \text{ }^\circ\text{C}$).
- Photodekompositionseffekte/a-thermische Effekte ($10 \text{ ps} - 100 \text{ ns}$; $10^6 - 10^{12} \text{ W}/\text{cm}^2$): Durch Applikation hoher Leistungsdichten kommt es schließlich zur Photoablation, -disruption und -fragmentation (Lithotrypsie).

Abbildung 8: Physikalische Prozesse



Quelle: [82]

Im folgenden sollen diese Prozesse verdeutlicht werden, wobei näher auf die für die Lithotrypsie relevanten Photodekompositionseffekte eingegangen werden soll.

Die photochemischen Prozesse finden keine Anwendung in der Steintherapie. Sie entstehen bei geringer Leistungsdichte und Lichtapplikationsdauer und werden u.a. in der photodynamischen Therapie (= PDT) der aktinischen Keratose genutzt: Durch die Absorption der Laserenergie durch Farbstoffe oder chromophore Gruppen werden Reaktionen ausgelöst, die zur selektiven Zerstörung der tumorösen Zellen führen.

Photothermische Effekte

Die Laserstrahlung wird abhängig von der effektiv im Zielgewebe aufgenommenen Leistungsdichte in Wärme umgewandelt. Es folgt eine Erhitzung des Gewebes. Der Temperaturanstieg hängt u.a. auch von der Wärmespeicherung und dem Wärmeabfluss z.B. durch Blutgefäße ab. Bei einer mittleren Leistungsdichte ($1 - 10^6 \text{ W/cm}^2$) und Pulsdauer (1 ms - 100 s) resultieren - abhängig von der Höhe der Temperatur - Effekte wie Koagulation, Karbonisation oder Vaporisation:

Werden 65 - 100 °C erreicht, resultiert Koagulation (Nutzung z.B. zur Blutstillung, Tumortherapie). Wird die Leistungsdichte erhöht und der Siedepunkt des Gewebewassers erreicht (100 -300 °C), kommt es zur Austrocknung, Verdampfen und Karbonisation. Bei Temperaturen über 300 °C wird Vaporisation erzielt (= explosionsartiges Verdampfen der Zellflüssigkeit) [82, 50].

Photodekompositionseffekte

Wird die Leistungsdichte weiter auf 10^6 bis 10^{12} W/cm^2 erhöht und die Pulsdauer auf 10 ps bis 100 ns verkürzt, kommt es zu den für die Lithotrypsie maßgeblichen Photodekompositionseffekten. Die applizierte Energie wird zum Aufbrechen von molekularen Brücken aufgebraucht; somit findet keine Erwärmung der Umgebung statt [50]:

Ab einer Leistungsdichte von 10^6 W/cm^2 kommt es zunächst zur Ablation. Unmittelbar unterhalb der Gewebeoberfläche wird die Energie absorbiert. Es kommt unter Mitnahme dieser Schicht nahe des Gewebelumens zur Dampfblasenbildung, die sich explosionsartig vom Untergrund ablöst.

Wird die Leistungsdichte weiter erhöht, kommt es insbesondere vor Hartgewebe (z.B. Harnsteine) zur Photodisruption und Photofragmentation. Es entsteht ein „optischer Durchbruch“. Dabei trifft die Laserstrahlung auf den Stein und induziert ein Plasma vor der Oberfläche. Dieses dehnt sich vor dem bestrahlten Gewebe aus, kollabiert und löst hierdurch eine Stoßwelle aus. Bei der Lithotrypsie führen die Stoßwellen trotz effektiver Zerstörung nur zu geringer Steinmigration und klinisch irrelevanter Läsionen des umgebenden Gewebes oder der endoskopischen Geräte [83].

Voraussetzung für die Lithotrypsie mit dem Holmium-Laser ist die Erzeugung einer besonders hohen Energiedichte auf dem Konkrement. Dies wird erreicht, indem ein

Teil der Laserenergie Wasser verdampft und einen optischen Weg zum Stein bereitstellt (= Moses-Kanal-Effekt). Die erzeugte Dampfblase wirkt wie ein kleiner Kanal, welcher die kontinuierliche Energieübertragung auf die Steinoberfläche erlaubt. Der Zerstörungsmechanismus beruht auf der nun ungehindert auftreffenden Strahlungsenergie, die der Stein absorbiert. Es kommt zur Bildung von Plasma: Dieses entsteht im Wasser auf der Steinoberfläche und wird durch beschleunigte freie Elektronen aus dem Konkrement erzeugt. Durch weitere Energiezufuhr wird das sich ausbildende Plasma geheizt (der Laserstrahl heizt das Plasma weiter auf statt direkt auf das Gewebe zu treffen). Durch das Plasma werden mäßig starke Druckwellen erzeugt, die Kavitationsblasen bilden. Diese Blasen kollabieren, generieren somit Stoßwellen und bewirken schließlich die Steinfragmentation.

2.7 Lasersystem und Laserfaser

2.7.1 Holmium-Laser Auriga XL

Für die Lithotrypsien dieser Studie wurde der Holmium: YAG-Laser „Auriga XL“ (StarMedTec GmbH, Starnberg) genutzt. Dieser Laser gehört der höchsten Laserklasse 4 und den Lasersystemen mit hoher Leistung (max. 50 Watt) an. Der „Auriga XL“ kann zur Lithotrypsie aller Steinarten unabhängig von ihrer chemischen Zusammensetzung verwendet werden. Er findet Anwendung zur Koagulation und Ablation auch größerer Gewebevolumina wie Kondylome oder Prostata (HoLEP). Die zur Verfügung stehenden Laserfasern lassen sich sowohl mit starren als auch flexiblen Endoskopen kombinieren [84, 81].

Tabelle 9 gibt einen Überblick über die Laserparameter:

Tabelle 9: Auriga XL

Laserdaten:	
Lasertyp	Holmium: YAG
Wellenlänge	2,1 µm
Leistung (max.)	50 W
Energie	200-4200 mJ
Repetitionsrate	5-25 Hz
Impulsdauer	ca. 150-700 µs
Pilotlaser, grün 532 nm, < 1 mW, regelbar	

Gerätedaten:	
Netzanschluss	230 V, 16 A, 50/60 Hz
Kühlung	Luftkühlung
Abmessung (H x B x T)	102 x 35 x 84 cm
Gewicht	ca. 77 kg
Applikatoren	
230-600 µm Gerade abstrahlende Quarzglasfasern (= bare fibers) Side-Fire-Applikator LITT (= laserinduzierte interstitielle Thermo-therapie)-Applikator	
Norm:	Laserklasse 4

Quelle: [81]

2.7.2 Lichtwellenleiter Auriga „bare fiber“

Die Laserenergie wird durch optische Fasern zum Zielort geleitet. Im Wesentlichen unterscheiden sich Lichtleiter voneinander durch den Durchmesser (z.B. 230 µm, 365 µm, 600 µm), das Fasermaterial (z.B. Quarzfaser, Silicafaser), das Vorhandensein eines besonderen Applikators und den Spülschlauch zur Kühlung und Reinigung des zu behandelnden Areals und der Faserspitze mit Flüssigkeit. Der Leiter ist umgeben von einer Schutzhülle und ist am zum Lasergerät führenden Ende mit einem Stecker (z.B. SMA-Stecker) versehen. Es sind sowohl wiederverwendbare als auch Einweg-Fasern erhältlich.

Der Faserdurchmesser stellt die Hauptdeterminante der Laserleistung dar: Bei Anwendung kleinkalibriger Fasern nimmt die Leistungsdichte zu.

Unterschiedliche Laserfasern können verwendet werden: Lichtleiter mit speziellen Applikatoren wie der Side-Fire-Applikator lenken das Licht an der Spitze der Faser ab und bündeln es auf das zu behandelnde Gewebe. Diese kommen z.B. bei der BPH zum

Einsatz, wodurch berührungsfrei Prostatagewebe abgetragen werden kann.

Wir verwendeten zur Lithotrypsie wiederverwendbare und Applikator-freie „bare fiber“ (= blanke Faserspitze) - Lichtleiter aus Quarzglas mit 230 µm, 360 µm und seltener 600 µm Durchmesser der Firma StarMedTec GmbH, Starnberg. Hier tritt die Laserenergie direkt aus der Faser aus, welche plan geschliffen ist, um einen direkten Kontakt zum Konkrement zu gewährleisten.

Die Wahl des Lichtleiters wirkt sich auf die zur Verfügung stehenden Frequenzen und Pulsenergien aus (z.B. kleine Faser → niedrige Frequenz und Energie pro Puls).

Welche Faser schließlich verwendet wird, ist abhängig von der Steinlokalisierung und Endoskop-Art (flexibel oder semirigide; kombinierter Arbeitskanal/Spülkanal und Lichtleiter mit Optik):

- zum Erreichen der unteren und mittleren Kelchgruppe:
flexibles Endoskop → kleiner Arbeitskanal → 230 µm-Faser
- zum Erreichen des Harnleiters, des Nierenbeckens und der oberen Kelchgruppe:
semirigides Endoskop → größerer Arbeitskanal → 365 µm- oder 600 µm-Faser

Welche Kombinationen von Frequenz, Pulsenergie und Laserfaser zur Lithotrypsie genutzt wurden, zeigt Tabelle 10.

Tabelle 10: Kombinationen von Energie, Frequenz und Faserdurchmesser

Pulsenergie	Frequenz		
	5 Hz	8 Hz	12 Hz
300 mJ	230 µm	230 µm	230 µm
500 mJ	230 µm	230 µm	365 µm
800 mJ	230 µm	365 µm	365 µm
1200 mJ	365 µm	365 µm	365 µm
1600 mJ	365 µm	365 µm	365 µm
2000 mJ	365 µm	365 µm	600 µm
2500 mJ	600 µm	600 µm	600 µm
3000 mJ	---	600 µm	---

2.8 Durchführung der URS und Laserlithotrypsie

Der Eingriff erfolgt in Spinal- oder Allgemeinanästhesie und unter perioperativer Antibiotikaprophylaxe.

Zunächst wird mittels Zystoskopie die Ureterenleiste aufgesucht und das Harnleiterostium des zu behandelnden Harntraktes eingestellt. Ein hydrophiler Führungsdraht wird in Seldinger-Technik und unter Durchleuchtung im Nierenbeckenkelchsystem platziert. Es folgt die retrograde Intubation des Ostiums: Der Führungsdraht wird als Leitstruktur mit dem Ureterorenoskop (= semirigides oder flexibles Endoskop) unter Sicht verfolgt. Dies geschieht unter genauer Einsicht und Orientierung am Führungsdraht. Semirigide Endoskope werden aufgrund ihres größeren Durchmessers bei Eingriffen im Harnleiter, Nierenbecken oder mittunter oberem Kelchsystem verwendet; flexible, dünnere URS erlauben die Behandlung von mittleren oder unteren Kelchen und ermöglichen das Überwinden von anatomisch schwierigen Situationen (z.B. Stenosen, Abknickung des Ureters).

Nachdem die Energie pro Puls und Frequenz des Lasers eingestellt worden sind, wird die Laserfaser eingeführt bis sie möglichst direkten Kontakt zum Stein hat. Die Lithotrypsie ist am effektivsten wenn die Faser direkt die Steinoberfläche berührt.

Unter Sicht wird Laserstrahlung appliziert bis der Stein idealerweise zu Staub oder zu sehr kleinen Fragmenten zerfällt, welche auf physiologischem Weg mit dem Harn ausgespült werden.

Falls größere, nicht spontan abgangsfähig erscheinende Partikel zurückbleiben (über 2 bis 3 mm [39]), können diese mittels endourologischer Instrumente wie Fasszange, Dormiakörbchen oder Dreizack geborgen und über die Harnröhre entfernt werden. Die genannten Instrumente können auch zur Repositionierung des Steines vor der Laserung verwendet werden um unter besseren Sicht- und Platzverhältnissen arbeiten zu können (z.B. bei der Therapie unterer Kelchsteine).

Nach erfolgreicher Lithotrypsie wird visuell über das Endoskop und/oder radiologisch auf Restfragmente kontrolliert, die z.B. in höhere Etagen des Harnsystems abgedriftet und noch zu entfernen sind.

Die Operation wird meist mit der Einlage einer Doppel-J-Ureterschleife beendet. Besonders Harnleiterverletzungen, Restkonkremente, mögliche postoperative Abflussstörungen durch Blutung oder Ureterödem, lange Operations- und Laserdauer sind mögliche Indikationen für diese Maßnahme. Die DJ-Katheter werden in der Regel 6 bis 8 Tage postoperativ entfernt.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemein erhobene Daten

3.1.1 Patientendemographie und Steinparameter

Diese Studie basiert auf den Daten von 300 ureterorenoskopischen Laserlithotripsien zur Therapie von Harnsteinen, die zwischen dem 02.12.2004 und 19.06.2009 durchgeführt wurden. Das analysierte Kollektiv setzte sich aus 208 Patienten (63% Männer, 37% Frauen; Alter: 14 bis 85 Jahre ($52,1 \pm 1,1$ Jahre)) und 228 Steinereignissen zusammen.

Es gab keine Ausschlusskriterien bezüglich Anzahl, Lokalisation, Größe oder chemischen Zusammensetzung der Steine:

Die chemische Zusammensetzung der Konkreme bestand zu 65% aus Calcium-Oxalat, 21% aus Phosphat, 5% aus Harnsäure und 2% aus Cystin. 7% der Steine waren Mischsteine aus Calcium-Oxalat und Harnsäure.

Im gesamten Harntrakt waren 66% solitäre und 34% multiple Konkreme mit einem Gesamtdurchmesser von 2 bis 65 mm ($14,6 \pm 0,7$ mm) lokalisiert. Teilt man die Steine der Größe nach aufsteigend in 3 Gruppen (siehe Kapitel 2.4.3), so zählten 32%, 50,5% und 17,5% zur Größe 1, 2 und 3.

Überwiegend wurden Nierensteine therapiert (58%), die vor allem in der unteren Kelchgruppe lokalisiert waren (18,5% aller Eingriffe). Im Ureter wurden die meisten Eingriffe im proximalen Abschnitt durchgeführt (65 von 104 Eingriffe).

Tabelle 11: Patientendemographie und Steinparameter

Patientenanzahl/Steinereignisse/Lasereingriffe		208/228/300		
Geschlecht (männlich/weiblich)		63 % (n = 132)/37 % (n = 76)		
Alter (Jahre)		52,1 ± 1,1		
MW ± SEM		14-85		
Range		53,5		
Median				
Solitäre/multiple Steine		66 % (n = 198)/34 % (n = 102)		
Steinsubstanz (Analysekollektiv n = 243 Lasereingriffe)				
Calcium-Oxalat		65 % (n = 157)		
Phosphat (Struvit, Brushit, Apatit)		21 % (n = 51)		
Calcium-Oxalat + Harnsäure		7 % (n = 17)		
Harnsäure		5 % (n = 13)		
Cystin		2 % (n = 5)		
Steindurchmesser (mm) (Analysekollektiv n = 232 Lasereingriffe)		14,6 ± 0,7	MW ± SEM	
		2-65	Range	
		12	Median	
Größe 1 (ø < 10 mm)	32 % (n = 74)	6,6 ± 0,2		
		2-9		
		7		
Größe 2 (ø 10-20 mm)	50,5 % (n = 117)	13,6 ± 0,3		
		10-20		
		13		
Größe 3 (ø > 20 mm)	17,5 % (n = 41)	31,6 ± 1,7		
		21-65		
		30		
Steinlokalisierung (Analysekollektiv n = 296 Lasereingriffe)				
Niere		Ureter		Multilokulär (Niere+HL)
58 % (n = 172)		35 % (n = 104)		7 % (n = 20)
Obere KG	3 % (n = 9)	Proximaler HL	22 % (n = 65)	
Mittlere KG	8,5 % (n = 26)			
Untere KG	18,5 % (n = 55)			
Nierenbecken	15 % (n = 44)	Distaler HL	13 % (n = 39)	
Multilokulär (Niere)	13 % (n = 38)			

3.1.1.1 Zusammenhang von Steinlokalisierung und Steindurchmesser

Wir untersuchten, ob sich relevante Größenunterschiede zwischen den einzelnen Steinlokalisationen ergaben.

3. Ergebnisse

Folgende lokalisationsbezogene Steingrößen wurden dokumentiert: Nierensteine waren mit durchschnittlich $17 \pm 1,1$ mm signifikant größer als Uretersteine ($10,2 \pm 0,6$ mm) ($p < 0,001$). Die größten Steine befanden sich im Nierenbecken ($23,2 \pm 2,2$ mm). Die kleinsten Konkremente waren in der Niere in den unteren Kelchen ($11,3 \pm 0,9$ mm) und im gesamten Harnleiterverlauf ohne Unterschied zwischen distalem und proximalem Abschnitt ($8,8 \pm 0,8$ mm bis $10,9 \pm 0,7$ mm; $p = 0,112$) lokalisiert.

Tabelle 12: Zusammenhang von Steinlokalisierung und Steindurchmesser
(Analysekollektiv n = 190 Lasereingriffe)

Steinlokalisierung	Eingriffe	Steindurchmesser (mm) MW \pm SEM Range Median
Niere	57 % (n = 108)	$17 \pm 1,1$ 3-65 13,5
Nierenbecken	19 % (n = 36)	$23,2 \pm 2,2$ 5-65 20
Obere + mittlere KG	16 % (n = 30)	$17,6 \pm 2,3$ 5-60 15
untere KG	22 % (n = 42)	$11,3 \pm 0,9$ 3-35 10
Harnleiter	43 % (n = 82)	$10,2 \pm 0,6$ 2-30 9,5
proximaler HL	28 % (n = 54)	$10,9 \pm 0,7$ 4-30 10
distaler HL	15 % (n = 28)	$8,8 \pm 0,8$ 2-22 8,5

	<i>p</i> -Werte
Niere versus HL	< 0,001
NB versus obere + mittlere KG	0,016
Obere + mittlere KG versus untere KG	0,010
Untere KG versus NB	< 0,001
Proximaler HL versus distaler HL	0,112

3.1.2 Operations- und Laserparameter

Die Operationsdauer betrug durchschnittlich $99,7 \pm 2,5$ min. Bei 39% der Eingriffe war bereits vor der Operation ein DJ-Katheter eingelegt worden um einem symptomatischen Steinleiden mit Kolik und Harnstau oder einer drohenden Urosepsis entgegenzuwirken.

Die Eingriffe wurden mit flexiblen und starren Ureterorenoskopen und Laserfasern mit den Durchmessern 230 μm , 365 μm und 600 μm durchgeführt. Es bestand ein Zusammenhang von Art der verwendeten URS und Faser und der Lokalisation: Nierensteine wurden zu 47% mit dem semirigiden und flexiblen URS kombiniert behandelt und überwiegend (56%) mit der 230 μm -Faser gelasert. Uretersteine wurden zumeist mit dem semirigiden URS (83%) unter Einsatz der 365 μm -Faser (81%) lithotrypsiert.

Bei 73% aller Eingriffe wurde endourologisches Equipment wie Dormiakörbchen, Fasszange oder Dreizack verwendet um nicht spontanabgangsfähige Konkremente zu bergen. Postoperativ wurde zur Prophylaxe u.a. von Harnstau durch abgehende Steintrümmer oder Harnleiterödem bei 88% der Eingriffe ein DJ-Katheter eingelegt.

Die Laserdauer, in der der Stein bestrahlt und fragmentiert wurde, betrug im Durchschnitt $701,3 \pm 68,2$ sec. Unter den verwendeten Frequenzen 5, 8 und 12 Hz wurde in 50,5% der Fälle 5 Hz ausgewählt. Ein weiterer Parameter war die Energie pro Puls: 8 Stufen zwischen 300 und 3000 mJ standen zur Wahl. Meistens wurde eine Energie pro Puls von 800 mJ eingestellt (43%). Nach Ende der Lithotrypsie war eine mittlere Gesamtenergie von $4707,2 \pm 538,9$ J appliziert worden.

Tabelle 13: Operations- und Laserparameter

Operationsdauer (min) (Analysekollektiv n = 288 Lasereingriffe)	99,7 ± 2,5 20-325 90	MW ± SEM Range Median					
URS (Analysekollektiv n = 276 Lasereingriffe)							
	Flexibel	Semirigide	Flexibel+Semirigide				
Gesamter Harntrakt	19 % (n = 52)	47 % (n = 129)	34 % (n = 95)				
Niere (n = 172)	28 % (n = 49)	25 % (n = 43)	47 % (n = 80)				
Harnleiter (n = 104)	3 % (n = 3)	83 % (n = 86)	14 % (n = 15)				
(Analysekollektiv n = 300 Lasereingriffe)							
Endourologische Instrumente	73 % (n = 219)						
DJ prestenet	39 % (n = 118)						
DJ postoperativ	88 % (n = 263)						
Laserfaser (µm) (Analysekollektiv n = 274 Lasereingriffe)							
	230 µm	365 µm	600 µm				
Gesamter Harntrakt	39,5 % (n = 108)	55 % (n = 151)	5,5 % (n = 15)				
Niere (n = 170)	56 % (n = 95)	39 % (n = 67)	5 % (n = 8)	p < 0,001			
Ureter (n = 104)	12,5 % (n = 13)	81 % (n = 84)	6,5 % (n = 7)				
Laserdauer (sec) (Analysekollektiv n = 198 Lasereingriffe)	701,3 ± 68,2 9-7200 417	MW ± SEM Range Median					
Frequenz (Hz) (Analysekollektiv n = 224 Lasereingriffe)							
5 Hz	8 Hz	12 Hz					
50,5 % (n = 113)	35 % (n = 79)	14,5 % (n = 32)					
Energie pro Puls (mJ) (Analysekollektiv n = 225 Lasereingriffe)							
300	500	800	1200	1600	2000	2500	3000
1 % (n = 2)	9 % (n = 21)	43 % (n = 96)	27 % (n = 60)	10 % (n = 22)	7 % (n = 16)	1 % (n = 3)	2 % (n = 5)
Gesamtenergie (J) (Analysekollektiv n = 202 Lasereingriffe)	4707,2 ± 538,9 57-63306 2129,5	MW ± SEM Range Median					

3.2 Behandlungshistorie

3.2.1 Vorbehandlung

3. Ergebnisse

51% (n = 117) der Steinereignisse bzw. 53% (n = 110) unserer Patienten waren bereits vor der Laserlithotrypsie mit anderen Methoden zur Steinentfernung vorbehandelt worden (= ESWL, URS, PCNL oder offene Steinentfernung). Überwiegend handelte es sich um multiple ESWL (16%). 84% der ESWL-vorbehandelten Patienten wiesen Calcium-Oxalat-haltige Steine auf: 77,5% Calcium-Oxalat; 6,5% Calcium-Oxalat-Harnsäure-Mischsteine. Die restlichen 16% der Konkreme zählten zu den Phosphatsteinen.

Tabelle 14: Vorbehandlung
(Analysekollektiv n = 228 Steinereignisse)

Vorbehandelt insgesamt		
51 % (n = 117)		
	Einmal	Mehrfach
ESWL	7,5 % (n = 18)	16 % (n = 37)
offene Steinentfernung	2 % (n = 4)	-
PCNL	2 % (n = 4)	0,5 % (n = 1)
URS	7,5 % (n = 18)	1,5 % (n = 3)
Kombination der Therapien	14 % (n = 32)	

3.2.2 Steinfreiheit und Laserrate

Bei 91% aller Patienten bzw. Steinereignisse konnte durch die ureterorenoskopische Holmium-Laserlithotrypsie Steinfreiheit erreicht werden: Insgesamt wurden 189 Patienten (= 207 Steinereignisse) durch 256 Laserlithotrypsien erfolgreich behandelt. Es resultierte eine Laserrate von $1,2 \pm 0,0$ Eingriffen pro Steinerkrankung.

Die 91% erfolgreich therapierten Steinerkrankungen setzten sich folgendermaßen zusammen: 75% der Fälle waren bereits nach 1 Laserung steinfrei, 11% nach 2 und 4% nach 3 Eingriffen. Ein Patient benötigte 4 Eingriffe und ein weiterer 5 Eingriffe bis zur Steinfreiheit. Hierbei handelte es sich um einen Patienten mit multiplen Kelchsteinen aus Calcium-Oxalat und einen Patienten mit einem NB-Ausgussstein aus Cystin. Beide wiesen eine Vorgeschichte aus zahlreichen Vorbehandlungen auf.

Tabelle 15: Steinfreiheit und Laserrate
(Analysekollektiv n = 228 Steinereignisse; n = 208 Patienten)

	Steinereignisse	Patienten
Steinfreiheit nach Lasereingriff	91 % (n = 207)	91 % (n = 189)
Keine Steinfreiheit nach Lasereingriff	9 % (n = 21)	9 % (n = 19)

Lasereingriffe pro Steinereignis	Steinfreiheit pro x Laserungen	Steinfreiheit insgesamt
1	75 % (n = 171)	75 % (n = 171)
2	11 % (n = 26)	86 % (n = 197)
3	4 % (n = 8)	90 % (n = 205)
4	0,5 % (n = 1)	90,5 % (n = 206)
5	0,5 % (n = 1)	91 % (n = 207)

Laserrate pro Steinereignis		
	1,2 ± 0,0	MW ± SEM
	1-5	Range
	1	Median

3.2.3 Nachbehandlung

20% der Steinereignisse (= 21% der Patienten) mussten nach der Laserlithotrypsie weiteren Eingriffen unterzogen werden: 11% erhielten nach der Lithotrypsie eine „second-look“-URS in unserer Klinik. Diese wurde zur Extraktion eines verbliebenen DJ-Katheters und/oder zur Re-Evaluation durchgeführt.

Die übrigen 9% der Steinereignisse wurden aufgrund von Restkonkrementen solitären oder multiplen Behandlungen mit ESWL, PCNL, offener Steinentfernung, URS oder Kombinationen dieser Therapien unterzogen bis Steinfreiheit erreicht wurde.

Überwiegend wurde mit einer solitären ESWL nachbehandelt (3% aller Steinereignisse). In einem Fall wurde eine offene Steinextraktion vorgenommen. Eine Kombination verschiedener Methoden wurde bei 2% aller Fälle angewandt.

Tabelle 16: Nachbehandlung
(Analysekollektiv n = 228 Steinereignisse, n= 208 Patienten)

	Steinereignisse	Patienten
Nachbehandlung	20 % (n = 45)	21 % (n = 43)
„Second look“-URS	11 % (n = 24)	12 % (n = 24)
Re-Intervention bei Restkonkrementen	9 % (n = 21)	9 % (n = 19)

Re-Intervention bei Restkonkrementen (Analysekollektiv n = 228 Steinereignisse)		
	Einmal	Mehrfach
ESWL	3 % (n = 7)	1 % (n = 3)
offene Steinentfernung	0 % (n = 1)	-
PCNL	1 % (n = 2)	-
URS	-	2 % (n = 4)
Kombination der Methoden	2 % (n = 4)	

3.3 Analyse: Laser- und Operationsdauer

3.3.1 Einflussfaktoren auf die Laser- und Operationsdauer

Wie bereits in Kapitel 3.1.2 erwähnt, lag die durchschnittliche Laser- bzw. Operationsdauer bei $701,3 \pm 68,2$ sec bzw. $99,7 \pm 2,5$ min. Wie hoch die Werte für die Laser- und Operationsdauer waren, wurde von der Steingröße und Lokalisation im Harntrakt beeinflusst. Zusätzlich wirkte sich auf die Operationsdauer die Steinanzahl und präoperative DJ-Einlage aus.

3.3.1.1 Steinsubstanz

Die chemische Steinsubstanz hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss (alle $p > 0,05$): Die Laserdauer variierte von $574,5 \pm 161,3$ sec bei Harnsäuresteinen bis zu $1035 \pm 246,1$ sec bei Calcium-Oxalat-Harnsäure-Mischsteinen. Die Operation dauerte zwischen $96,7 \pm 12,9$ min (Harnsäure) und $110,5 \pm 8,6$ min (Phosphat). Am kürzesten gelasert und am längsten operiert wurden die Cystinsteine eines Patienten ($160 \pm 122,9$ sec; $143,3 \pm 30,3$ min), die aber aufgrund der niedrigen Fallzahl nicht in die Statistik eingehen konnten.

Tabelle 17: Laser- und Operationsdauer: Steinsubstanz
 (Analysekollektiv Laserdauer n = 163 Lasereingriffe)
 (Analysekollektiv Operationsdauer n = 232 Lasereingriffe)

Steinsubstanz	Laserdauer (sec) MW ± SEM Range Median	Operationsdauer (min) MW ± SEM Range Median
Calcium-Oxalat	666,7 ± 82,1 9-6709 410	99,7 ± 3,2 20-215 95
Calcium-Oxalat + Harnsäure	1035 ± 246,1 137-2776 718	104,4 ± 9,6 45-185 90
Cystin	160 ± 122,9 20-405 55	143,3 ± 30,3 90-195 145
Harnsäure	574,5 ± 161,3 26-1528 433	96,7 ± 12,9 20-210 87,5
Phosphat	867,4 ± 298,2 48-7200 365	110,5 ± 8,6 30-325 95

Steinsubstanz	<i>p</i> -Wert Laserdauer	<i>p</i> -Wert Operationsdauer
Ca-O versus Ca-O + H	0,050	0,718
Ca-O versus H	0,934	0,656
Ca-O versus Ph	0,791	0,776
Ca-O + H versus H	0,183	0,627
Ca-O + H versus Ph	0,062	0,860
H versus Ph	0,880	0,689

3.3.1.2 Steinanzahl

Mussten multiple Steine und nicht ein solitärer Stein behandelt werden, stieg die Operationsdauer signifikant von $91,7 \pm 2,7$ min auf 116 ± 5 min an ($p < 0,001$). Auf die Laserdauer, die bei solitären Steinen $692,7 \pm 88,1$ sec und bei multiplen $722 \pm 95,7$ sec betrug, hatte die Steinanzahl keinen Einfluss ($p = 0,156$).

Tabelle 18: Laser- und Operationsdauer: Steinanzahl
 (Analysekollektiv Laserdauer n =198 Lasereingriffe)
 (Analysekollektiv Operationsdauer n = 288 Lasereingriffe)

Steinanzahl	Laserdauer (sec) MW ± SEM Range Median	<i>p-Wert</i>	Operationsdauer (min) MW ± SEM Range Median	<i>p-Wert</i>
Solitär	692,7 ± 88,1 9-7200 374	0,156	91,7 ± 2,7 20-230 85	< 0,001
Multipel	722 ± 95,7 16-3300 472		116 ± 5 25-325 105	

3.3.1.3 Steingröße

Je größer das Konkrement war, umso länger wurde es gelasert und operiert. Signifikante Unterschiede zeigten sich zwischen allen 3 Steingrößen (Einteilung siehe Kapitel 2.4.3) (alle $p < 0,05$): Steine der Größe 1 wurden $333,5 \pm 45,3$ sec gelasert, Steine der Größe 2 $635,9 \pm 73,8$ sec und Steine der Größe 3 schließlich $1722,9 \pm 324,3$ sec. Analog verhielt sich die Operationsdauer: Steine der Größe 1 wurden $83 \pm 4,3$ min operiert, Steine der Größe 2 $94,1 \pm 3,3$ min und Steine der Größe 3 $124,8 \pm 7,5$ min.

Tabelle 19: Laser- und Operationsdauer: Steingröße
 (Analysekollektiv Laserdauer n = 173 Lasereingriffe)
 (Analysekollektiv Operationsdauer = 229 Lasereingriffe)

Steindurchmesser	Laserdauer (sec) MW ± SEM Range Median	Operationsdauer (min) MW ± SEM Range Median
Größe 1 ($\varnothing < 10$ mm)	333,5 ± 45,3 9-1513 206	83 ± 4,3 20-180 80
Größe 2 ($\varnothing 10-20$ mm)	635,9 ± 73,8 17-3609 441	94,1 ± 3,3 30-210 90
Größe 3 ($\varnothing > 20$ mm)	1722,9 ± 324,3 168-7200 1271,5	124,8 ± 7,5 30-270 120

	<i>p</i> -Wert Laserdauer	<i>p</i> -Wert Operationsdauer
Größe 1 versus Größe 2	0,003	0,026
Größe 2 versus Größe 3	<0,001	<0,001
Größe 3 versus Größe 1	<0,001	<0,001

3.3.1.4 Steinlokalisierung

Bezüglich der Laser- und Operationsdauer unterschieden sich Nieren und Uretersteine: Nierensteine mussten mit $956,4 \pm 118,4$ sec länger fragmentiert werden als Uretersteine mit $342,7 \pm 42,5$ sec ($p < 0,001$). Auch die Operation insgesamt dauerte länger bei Nierensteinen (Niere: $100,1 \pm 3,4$ min versus Ureter: $85,3 \pm 4,1$ min) ($p = 0,002$).

Zwischen den Subgruppen der Niere (Einteilung siehe Kapitel 2.4.4) wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Laser- oder Operationsdauer festgestellt (alle $p > 0,05$). Innerhalb der Subgruppen des Ureters mussten proximale Uretersteine mit $408,8 \pm 53,8$ sec signifikant länger als distale Steine mit $197,3 \pm 56,1$ sec gelasert werden ($p = 0,012$). Die Operationsdauer unterschied sich allerdings nicht ($p = 0,544$).

Tabelle 20: Laser- und Operationsdauer: Steinlokalisierung
 (Analysekollektiv Laserdauer n = 165 Lasereingriffe)
 (Analysekollektiv Operationsdauer n = 227 Lasereingriffe)

Steinlokalisierung	Laserdauer (sec) MW ± SEM Range Median	Operationsdauer (min) MW ± SEM Range Median
Niere	956,4 ± 118,4 17-7200 604	100,1 ± 3,4 30-230 95
Nierenbecken	1383,5 ± 330,5 17-7200 786	98,9 ± 6,5 30-215 92,5
Obere + mittlere Kelchgruppe	775,1 ± 151 86-3609 454,5	103 ± 7,1 45-230 95
Untere Kelchgruppe	762 ± 92 17-2145 552	98,3 ± 4,8 30-185 90
Ureter	342,7 ± 42,5 9-1262 176,5	85,3 ± 4,1 20-325 80
Proximaler Ureter	408,8 ± 53,8 23-1262 337	85,2 ± 4,4 20-180 80
Distaler Ureter	197,3 ± 56,1 9-1013 101	85,5 ± 8,3 30-325 80

	<i>p-Wert Laserdauer</i>	<i>p-Wert Operationsdauer</i>
Niere versus HL	<0,001	0,002
NB versus obere/mittlere KG	0,391	0,577
Obere + mittlere KG versus untere KG	0,824	0,656
Untere KG versus NB	0,455	0,856
Proximaler HL versus distaler HL	0,012	0,544

3.3.1.5 Präoperativer DJ-Katheter

Die Vermutung, dass sich eine präoperative Stenteinlage durch eine Vordehnung der Harnleiter günstig auf die Operationsdauer auswirken könnte, stellte sich als falsch heraus. Die Operationsdauer stieg sogar von $95,4 \pm 3,2$ min bei Patienten ohne DJ-Stent

3. Ergebnisse

auf $106,5 \pm 4,1$ min bei Patienten mit Stent ($p = 0,025$).

Tabelle 21: Operationsdauer: präoperativer DJ-Katheter
(Analysekollektiv n = 288 Lasereingriffe)

	Operationsdauer (min)	<i>p</i> -Wert
	MW \pm SEM Range Median	
Präoperativer DJ-Katheter 39 % (n = 112)	106,5 \pm 4,1 25-270 100	0,025
Kein präoperativer DJ-Katheter 61 % (n = 176)	95,4 \pm 3,2 20-325 90	

3.4 Analyse: Steinfreiheit und Laserrate

3.4.1 Prädiktive Faktoren für den Therapieerfolg

Unter den untersuchten Faktoren waren für den Erfolg einer Laserlithotripsie nur die Steingröße und Lokalisation prädiktiv: Erfolgreich behandelte Steine waren signifikant kleiner als die „Therapie-Versager“ ($13 \pm 7,9$ mm versus $21,1 \pm 17,3$ mm; $p = 0,015$). 50,5% der Steine waren im Ureter und 49,5% in der Niere lokalisiert („Therapie-Versager“: 76,5% Nierensteine) ($p = 0,034$). Keine Auswirkung auf den Therapieerfolg hatten Steinanzahl und Steinsubstanz ($p = 0,974$; $p = 0,172$). Sogar harte Steine aus Calcium-Oxalat oder Cystin ließen sich mit guten Ergebnissen lithotripsieren.

Tabelle 22: Prädiktive Faktoren für den Therapieerfolg

		Steinfrei 91 % (n = 207)	Nicht steinfrei 9 % (n = 21)	<i>p-Wert</i>
Steinsubstanz (n = 176)	Ca-O	92 % (n = 110)	8 % (n = 9)	0,172
	Ca-O + H	93 % (n = 14)	7 % (n = 1)	
	Cystin	100 % (n = 1)	-	
	H	100 % (n = 11)	-	
	Ph	80 % (n = 24)	20 % (n = 6)	
Primäre Steinanzahl (n = 228)	Solitär	91 % (n = 157)	9 % (n = 16)	0,974
	multipel	91 % (n = 50)	9 % (n = 5)	
Primärer Steindurchmesser (mm) (n = 192)		13 ± 7,9	21,1 ± 17,3	0,015
		2-40	10-65	
		10	15	
Primäre Lokalisation (n = 199)	Niere	49,5 % (n = 90)	76,5 % (n = 13)	0,034
	HL	50,5 % (n = 92)	23,5 % (n = 4)	

3.4.2 Einflussfaktoren auf die Höhe der Steinfreiheit und Laserrate

Der Grad der Steinfreiheit und die Höhe der Laserrate wurden - analog zur Laser- und Operationsdauer - von der Steingröße und Lokalisation im Harntrakt beeinflusst. Auf die Laserrate hatte zusätzlich noch die Steinanzahl eine Auswirkung.

3.4.2.1 Steinsubstanz

Auch auf die Steinfreiheit und Laserrate wirkten sich die unterschiedlichen Steinmaterialien nicht statistisch signifikant aus (alle $p > 0,05$): Die erzielte Steinfreiheit lag zwischen 80% bei Phosphatsteinen und 100% bei Harnsäuresteinen (auch der einzige Patient mit Cystinsteinen konnte erfolgreich behandelt werden). Die Laserrate reichte von $1,1 \pm 0,1$ bei Calcium-Oxalat-Harnsäure-Mischsteinen bis zu $1,5 \pm 0,1$ bei Phosphatsteinen.

Tabelle 23: Steinfreiheit/Laserrate: Steinsubstanz
 (Analysekollektiv Steinfreiheit n = 176 Steinereignisse)
 (Analysekollektiv Laserrate n = 160 Steinereignisse)

Steinsubstanz	Steinereignisse	Steinfreiheit	Laserrate MW ± SEM Range Median
Calcium-Oxalat	67,5 % (n = 119)	92 % (n = 110)	1,2 ± 0,1 1-4 1
Calcium-Oxalat + Harnsäure	8,5 % (n = 15)	93 % (n = 14)	1,1 ± 0,1 1-2 1
Cystin	1 % (n = 1)	100 % (n = 1)	5 ± 0 5-5 5
Harnsäure	6 % (n = 11)	100 % (n = 11)	1,2 ± 0,1 1-2 1
Phosphat	17 % (n = 30)	80 % (n = 24)	1,5 ± 0,1 1-3 1

Steinsubstanz	<i>p-Wert Steinfreiheit</i>	<i>p-Wert Laserrate</i>
Ca-O versus Ca-O + H	0,907	0,739
Ca-O versus H	0,351	1,000
Ca-O versus Ph	0,440	0,070
Ca-O + H versus H	0,436	0,829
Ca-O + H versus Ph	0,258	0,175
H versus Ph	0,118	0,313

3.4.2.2 Primäre Steinanzahl

Eine multiple Steinanzahl wirkte sich zwar nicht auf die Steinfreiheit ($p = 0,974$), aber auf die Laserrate aus ($p < 0,001$): Mussten multiple statt solitäre Stein behandelt werden, stieg die Laserrate von $1,2 \pm 0,0$ auf $1,5 \pm 0,1$ Eingriffe.

Tabelle 24: Steinfreiheit/Laserrate: Primäre Steinanzahl
 (Analysekollektiv Steinfreiheit n = 228 Steinereignisse)
 (Analysekollektiv Laserrate n = 207 Steinereignisse)

Primäre Steinanzahl	Steinereignisse	Steinfreiheit	<i>p-Wert Steinfreiheit</i>	Laserrate MW ± SEM Range Median	<i>p-Wert Laserrate</i>
Solitär	76 % (n = 173)	91 % (n = 157)	0,974	1,2 ± 0,0 1-5 1	< 0,001
Multipel	24 % (n = 55)	91 % (n = 50)		1,5 ± 0,1 1-4 1	

3.4.2.3 Primäre Steingröße

Die primäre Steingröße (Einteilung siehe Kapitel 2.4.3) wirkte sich auf den Grad der Steinfreiheit und die Höhe der Laserrate aus: Je größer das Konkrement zu Beginn der Behandlung war, desto geringer war die Steinfreiheit. Alle Steine der Größe 1 konnten entfernt werden (Steinfreiheit: 100%) und unterschieden sich somit signifikant von den anderen Größen ($p = 0,006$; $p < 0,001$). Steine der Größe 2 konnten zu 89% erfolgreich fragmentiert werden, Steine der Größe 3 zu 81%.

Die Laserrate wurde analog zur Steinfreiheit negativ von der Konkrementgröße beeinflusst: Je größer der Stein war, umso mehr Eingriffe mussten vorgenommen werden um einen Therapieerfolg zu erzielen. Steine der Größe 1 mussten nur einmal, Steine der Größe 2 $1,3 \pm 0,1$ mal und Steine der Größe 3 $1,6 \pm 0,1$ mal behandelt werden. Die Unterschiede bezüglich der Laserrate waren zwischen allen 3 Größen statistisch signifikant ($p = 0,017$; $p = 0,005$; $p < 0,001$).

Tabelle 25: Steinfreiheit/Laserrate: Primäre Steingröße
 (Analysekollektiv Steinfreiheit n = 192 Steinereignisse)
 (Analysekollektiv Laserrate n = 176 Steinereignisse)

Primärer Steindurchmesser	Steinereignisse	Steinfreiheit	Laserrate MW ± SEM Range Median
Größe 1 ($\varnothing < 10$ mm)	35 % (n = 67)	100 % (n = 67)	1,0 ± 0,0 1-2 1
Größe 2 ($\varnothing 10-20$ mm)	49 % (n = 94)	89 % (n = 84)	1,3 ± 0,1 1-5 1
Größe 3 ($\varnothing > 20$ mm)	16 % (n = 31)	81 % (n = 25)	1,6 ± 0,1 1-3 1

Primärer Steindurchmesser	<i>p-Wert</i> <i>Steinfreiheit</i>	<i>p-Wert</i> <i>Laserrate</i>
Größe 1 versus Größe 2	0,006	0,017
Größe 2 versus Größe 3	0,211	0,005
Größe 3 versus Größe 1	< 0,001	< 0,001

3.4.2.4 Primäre Steinlokalisierung

Die Steinfreiheit und Laserrate unterschied sich signifikant zwischen Nieren- und Uretersteinen: 96% der Harnleitersteine und 87% der Nierensteine konnten entfernt werden ($p = 0,034$). Für Uretersteine waren hierfür $1,1 \pm 0,0$ und für Nierensteine $1,3 \pm 0,1$ Lithotrypsien nötig ($p = 0,002$).

Je nach Lokalisation innerhalb der Niere lag die Steinfreiheit zwischen 82 und 90%, die Laserrate zwischen $1,2 \pm 0,1$ und $1,6 \pm 0,2$. Allerdings waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant (alle $p > 0,05$).

Die Position innerhalb des Ureters zeigte zwar keine Auswirkung auf die Steinfreiheit ($p = 0,110$), aber auf die Laserrate ($p = 0,025$): Signifikant weniger Lasereingriffe mussten für distale als für proximale Steine durchgeführt werden (distal: $1,0 \pm 0,0$; proximal: $1,1 \pm 0,1$).

Tabelle 26: Steinfreiheit/Laserrate: Primäre Steinlokalisierung
 (Analysekollektiv Steinfreiheit n = 199 Steinereignisse)
 (Analysekollektiv Laserrate n = 182 Steinereignisse)

Primäre Steinlokalisierung	Steinereignisse	Steinfreiheit	Laserrate MW ± SEM Range Median
Niere	52 % (n = 103)	87 % (n = 90)	1,3 ± 0,1 1-5 1
Nierenbecken	17 % (n = 33)	82 % (n = 27)	1,6 ± 0,2 1-5 1
Obere + mittlere KG	15 % (n = 30)	90 % (n = 27)	1,3 ± 0,1 1-3 1
Untere KG	20 % (n = 40)	90 % (n = 36)	1,2 ± 0,1 1-3 1
Harnleiter	48 % (n = 96)	96 % (n = 92)	1,1 ± 0,0 1-3 1
Proximaler HL	29,5 % (n = 59)	93 % (n = 55)	1,1 ± 0,1 1-3 1
Distaler HL	18,5 % (n = 37)	100 % (n = 37)	1,0 ± 0,0 1 1

Primäre Steinlokalisierung	<i>p</i> -Wert <i>Steinfreiheit</i>	<i>p</i> -Wert <i>Laserrate</i>
Niere versus HL	0,034	0,002
NB versus obere + mittlere KG	0,364	0,188
Obere + mittlere KG versus untere KG	0,991	0,590
Untere KG versus NB	0,319	0,053
Proximaler HL versus distaler HL	0,110	0,025

3.5 Analyse: Komplikationen

Bei bzw. nach 11% von 300 Laserlithotrypsien kam es zu eingriffsassoziierten Komplikationen: Je nach Klassifikation (Einteilung siehe Kapitel 2.4.2) war der überwiegende Anteil der Komplikationen postoperativ (8% aller Eingriffe) oder von

3. Ergebnisse

geringgradiger Schwere (= „minor“-Komplikationen) (7,5%).

Die 8% postoperative Komplikationen waren in absteigender Häufigkeit Pyelonephritiden, Harnwegsinfekte, Fieber, Steinstraßen, Harnstau und bei je einem Patienten Blasenkrämpfe, DJ-Katheter-assoziierte Schmerzen und Stenose. Bei 3% kam es intraoperativ zu Ureter-Verletzung, Faserbruch und Hämatom.

Geringgradige Komplikationen waren konservativ beherrschbar und bedurften keiner operativen Intervention. In absteigender Häufigkeit kam es zu Pyelonephritiden, HWI, Fieber, Faserbruch, Blasenkrämpfe, DJ-Katheter-assoziierte Schmerzen und Hämatom. Schwerwiegende Komplikationen ereigneten sich bei 3,5% unserer Eingriffe (HL-Verletzung, Steinstraße, Harnstau und Stenose).

Tabelle 27: Komplikationen
(Analysekollektiv n = 300 Lasereingriffe)

Komplikationen	11 % (n = 34)
Intraoperativ und Postoperativ	
intraoperativ	3 % (n = 10)
HL-Verletzung	2 % (n = 7)
Faserbruch	0,6 % (n = 2)
Hämatom	0,3 % (n = 1)
postoperativ	8 % (n = 24)
Pyelonephritis	3 % (n = 8)
HWI	2 % (n = 6)
Fieber	1 % (n = 3)
SteinsträÙe	0,6 % (n = 2)
Harnstau	0,6 % (n = 2)
Blasenkrämpfe	0,3 % (n = 1)
DJ-assoziierte Schmerzen	0,3 % (n = 1)
Stenose	0,3 % (n = 1)
„Minor“ und „Major“	
„Minor“-Komplikationen	7,5 % (n = 22)
Pyelonephritis	3 % (n = 8)
HWI	2 % (n = 6)
Fieber	1 % (n = 3)
Faserbruch	0,6 % (n = 2)
Blasenkrämpfe	0,3 % (n = 1)
DJ-assoziierte Schmerzen	0,3 % (n = 1)
Hämatom	0,3 % (n = 1)
„Major“-Komplikationen	3,5 % (n = 12)
HL-Verletzung	2 % (n = 7)
SteinsträÙe	0,6 % (n = 2)
Harnstau	0,6 % (n = 2)
Stenose	0,3 % (n = 1)

3.5.1 Einflussfaktoren auf das Komplikationsrisiko

Wir untersuchten unterschiedliche Faktoren hinsichtlich eines möglichen Einflusses auf das Komplikationsrisiko:

Als einzig einflussnehmender Parameter wurde die Steingröße identifiziert ($p = 0,040$). Alle anderen Aspekte wie die chemische Zusammensetzung, Anzahl der Steine, Operations- oder Laserdauer, prä- oder postoperative DJ-Kathetereinlage und

3. Ergebnisse

Lokalisation im Harntrakt wirkten sich weder positiv noch negativ aus (alle $p > 0,05$).

Tabelle 28: Einflussfaktoren auf das Komplikationsrisiko

		Komplikationen		Keine Komplikationen		<i>p-Wert</i>
Steinsubstanz (n = 243)	Ca-O	12 %	(n = 19)	88 %	(n = 138)	0,902
	Ca-O + H	6 %	(n = 1)	94 %	(n = 16)	
	Cystin	-	-	100 %	(n = 5)	
	H	8 %	(n = 1)	92 %	(n = 12)	
	Ph	14 %	(n = 7)	86 %	(n = 44)	
Steinanzahl (n = 300)	Solitär	10 %	(n = 20)	90 %	(n = 178)	0,490
	Multipel	13 %	(n = 13)	87 %	(n = 89)	
Steindurchmesser (mm) (n = 232)	18,5 ± 2,2		14,1 ± 0,7		0,040	
	7-40		2-65			
	16		11,5			
Operationsdauer (min) (n = 288)	111,2 ± 10,5		98,2 ± 2,5		0,381	
	30-325		20-270			
	95		90			
Laserdauer (sec) (n = 198)	911,3 ± 334,3		676,4 ± 65,5		0,547	
	9-7200		16-6709			
	464		406			
DJ-Katheter präoperativ (n = 300)	Ja	11 %	(n = 13)	89 %	(n = 105)	0,995
	Nein	11 %	(n = 20)	89 %	(n = 162)	
DJ-Katheter postoperativ (n = 300)	Ja	12 %	(n = 31)	88 %	(n = 232)	0,247
	Nein	5 %	(n = 2)	95 %	(n = 35)	
Lokalisation (Analysekollektiv n = 271 Lasereingriffe)						
Niere		14 %	(n = 19)	86 %	(n = 115)	
Nierenbecken		11 %	(n = 5)	89 %	(n = 39)	
Obere + mittlere KG		23 %	(n = 8)	77 %	(n = 27)	
Untere KG		11 %	(n = 6)	89 %	(n = 49)	
HL		8 %	(n = 8)	92 %	(n = 96)	
Proximaler HL		3 %	(n = 2)	97 %	(n = 63)	
Distaler HL		15 %	(n = 6)	85 %	(n = 33)	
		<i>p-Wert</i>				
Niere versus Ureter		0,119				
Subgruppen		0,319				

3.5.1.1 Steingröße

Um eine genauere Aussage bezüglich der Einflussnahme der Steingröße auf das Komplikationsrisiko treffen zu können, unterteilten wir die Steingröße nach aufsteigendem Durchmesser in die Gruppen 1 bis 3 (siehe Kapitel 2.4.3).

Das Komplikationsrisiko stieg mit der Steingröße von 7% auf 9% bis schließlich auf 20% an. Signifikant war nur der Unterschied zwischen Steinen der Größe 1 und 3 ($p = 0,040$).

Tabelle 29: Komplikationsrisiko: Steingröße
(Analysekollektiv $n = 232$ Lasereingriffe)

Steindurchmesser	Keine Komplikationen	Komplikationen
Größe 1 ($\varnothing < 10$ mm)	93 % (n = 69)	7 % (n = 5)
Größe 2 ($\varnothing 10-20$ mm)	91 % (n = 106)	9 % (n = 11)
Größe 3 ($\varnothing > 20$ mm)	80 % (n = 33)	20 % (n = 8)

	<i>p-Wert</i>
Größe 1 versus Größe 2	0,523
Größe 2 versus Größe 3	0,088
Größe 3 versus Größe 1	0,040

3.6 Analyse: Steine über 20 mm Durchmesser

18% der Lasereingriffe wurden an Steinen mit einem Durchmesser über 20 mm ($31,6 \pm 1,7$ mm; Range: 21-65 mm) durchgeführt. Diese Konkremente waren in 59% der Fälle solitär und zu 89% in der Niere lokalisiert. Die größeren Steine wiesen für Laserdauer, Operationszeit und applizierte Gesamtenergie signifikant höhere Werte auf als die Referenzgruppe ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$): Bei der Therapie großer Steine wurde während einer $124,8 \pm 7,5$ min langen Operation in $1722,9 \pm 324,3$ sec eine Gesamtenergie von $13098,5 \pm 2552,7$ J appliziert.

Steine über 20 mm erzielten ein schlechteres Outcome: Die Laserrate lag über ($1,6 \pm 0,1$ versus $1,2 \pm 0,0$ ($p < 0,001$)) und die Steinfreiheit lag unter der von kleineren Steinen (81% versus 94% ($p = 0,016$)). Auch stieg die Zahl der Komplikationen von 8% auf 20% signifikant an ($p = 0,034$).

Tabelle 30: Steine über 20 mm Durchmesser
(Analysekollektiv n = 232 Lasereingriffe)

	$\text{Ø} \leq 20 \text{ mm } \phi$	$\text{Ø} > 20 \text{ mm}$	<i>p-Wert</i>	
	MW \pm SEM Range Median	MW \pm SEM Range Median		
Eingriffe	82 % (n = 191)	18 % (n = 41)		
Steindurchmesser (mm)	10,9 \pm 0,3 2-20 10	31,6 \pm 1,7 21-65 30	< 0,001	
Steinsubstanz	Ca-O Ca-O + H Cystin H Ph	69,5 % (n = 102) 8 % (n = 12) 1,5 % (n = 2) 8 % (n = 12) 13 % (n = 19)	54 % (n = 20) 13,5 % (n = 5) - 3 % (n = 1) 29,5 % (n = 11)	0,051
Anzahl	Solitär Multipel	74 % (n = 142) 26 % (n = 49)	59 % (n = 24) 41 % (n = 17)	0,042
Lokalisation	Niere Ureter	56 % (n = 100) 44 % (n = 78)	89 % (n = 33) 11 % (n = 4)	< 0,001
OP-Dauer (min)	89,8 \pm 2,6 20-210 85	124,8 \pm 7,5 20-270 120	< 0,001	
Laserdauer (sec)	511,1 \pm 48,7 9-3609 333	1722,9 \pm 324,3 168-7200 1271,5	< 0,001	
Faser (μm)	230 365 600	38 % (n = 72) 57,5 % (n = 110) 4,5 % (n = 9)	34 % (n = 14) 51 % (n = 21) 15 % (n = 6)	0,274
E/P (mJ)	300 500 800 1200 1600 2000 2500 3000	1 % (n = 1) 10 % (n = 15) 44 % (n = 68) 26 % (n = 41) 12 % (n = 18) 5 % (n = 8) 1 % (n = 2) 1 % (n = 2)	- 12 % (n = 4) 27,5 % (n = 9) 27,5 % (n = 9) 3 % (n = 1) 21 % (n = 7) 3 % (n = 1) 6 % (n = 2)	0,071
Gesamtenergie (J)	3104,9 \pm 336 57-32883 1842	13098,5 \pm 2552,7 70-63306 10468	< 0,001	
Frequenz (Hz)	5 8 12	50 % (n = 77) 33,5 % (n = 51) 16,5 % (n = 25)	34 % (n = 11) 53 % (n = 17) 13 % (n = 4)	0,268

3. Ergebnisse

Endoskop:			
semirigide	50 % (n = 96)	44 % (n = 18)	0,597
flexibel	17 % (n = 32)	22 % (n = 9)	
semirigide + flexibel	33 % (n = 63)	34 % (n = 14)	
Endourologisches Equipment	74 % (n = 141)	63 % (n = 26)	0,180
Komplikationen	8 % (n = 16)	20 % (n = 8)	0,034
Steinfrei	94 % (151 von 161)	81 % (25 von 31)	0,016
Laserrate	1,2 ± 0,0 1-5 1	1,6 ± 0,1 1-3 1	< 0,001

3.7 Analyse: Untere Kelchsteine

In dem von uns behandelten Kollektiv waren 41% aller Nierensteine in den unteren Kelchen lokalisiert. Im Vergleich zu anderen Nierensteinen (= Nierenbecken, obere und mittlere Kelchgruppe) zeigten sich folgende Unterschiede: Die mit $11,3 \pm 0,9$ mm Durchmesser signifikant kleineren unteren Kelchsteine ($p < 0,001$) wurden überwiegend unter Verwendung von kombiniert semirigidem und flexiblem URS (47% der Eingriffe) mit der 230 μ m-Faser (87%) und mit einer Energie pro Puls von 800 mJ (79%) lithotrypsiert.

Bezüglich des Outcomes unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant voneinander: Mit einer Laserrate von $1,2 \pm 0,1$ ($p = 0,144$) wurden 90% der Patienten mit unteren Kelchsteinen steinfrei ($p = 0,529$). 11% der Behandlungen gingen mit Komplikationen einher ($p = 0,369$).

Tabelle 31: Untere Kelchsteine
(Analysekollektiv n = 134 Lasereingriffe)

	NB obere + mittlere KG MW ± SEM Range Median	Untere KG MW ± SEM Range Median	<i>p-Wert</i>	
Eingriffe	59 % (n = 79)	41 % (n = 55)		
Steindurchmesser (mm)	20,6 ± 1,6 5-65 20	11,3 ± 0,9 3-35 10	< 0,001	
OP-Dauer (min)	101,3 ± 4,8 30-230 95	98,3 ± 4,8 30-185 90	0,906	
Faser (µm)	230 365 600	31 % (n = 24) 59 % (n = 46) 10 % (n = 8)	87 % (n = 47) 13 % (n = 7) -	< 0,001
Laserdauer (sec)	1094,8 ± 190,6 17-7200 660	762 ± 92 17-2145 552	0,741	
E/P (mJ)	300 500 800 1200 1600 2000 2500 3000	1,5 % (n = 1) 10,5 % (n = 7) 37 % (n = 24) 28 % (n = 18) 8 % (n = 5) 9 % (n = 6) 3 % (n = 2) 3 % (n = 2)	- 5 % (n = 2) 79 % (n = 34) 12 % (n = 5) 2 % (n = 1) 2 % (n = 1) - -	0,007
Gesamtenergie (J)	8126,8 ± 1530,6 119-63306 3162	3760 ± 534 280-17130 2921	0,412	
Endoskop:				
semirigide	47 % (n = 37)	9 % (n = 5)	0,001	
flexibel	18 % (n = 14)	44 % (n = 24)		
semirigide + flexibel	35 % (n = 28)	47 % (n = 26)		
Endourologisches Equipment	67 % (n = 53)	62 % (n = 34)	0,533	
Komplikationen	16 % (n = 13)	11 % (n = 6)	0,369	
Steinfrei	86 % (54 von 63)	90 % (36 von 40)	0,529	
Laserrate	1,4 ± 0,1 1-5 1	1,2 ± 0,1 1-3 1	0,144	

3.7.1 Einfluss der Steingröße auf das Outcome unterer Kelchsteine

Teilte man die unteren Kelchsteine der Größe nach in 3 Gruppen ein (Einteilung siehe Kapitel 2.4.3), gehörten 64% der behandelten Steine der Größe 2 an. Nur ein Patient wies eine Steinmasse von über 20 mm auf und war nach einem Eingriff steinfrei (aufgrund der geringen Fallzahl konnte Größe 3 nicht in die statistische Auswertung eingehen).

Die Steinfreiheiten und Laserraten unterschieden sich nicht signifikant zwischen Steinen der Größe 1 und 2 ($p = 0,209$, bzw. $p = 0,898$): Die Steinfreiheit lag zwischen 86% (Größe 2) und 100% (Größe 1), die Laserrate einheitlich bei $1,1 \pm 0,1$ (Range 1-2).

Tabelle 32: Untere Kelchsteine: Einfluss der Steingröße auf das Outcome
(Analysekollektiv n = 33 Steinereignisse)

Primär Durchmesser	Steinereignisse	Steinfreiheit		Laserrate	
				MW ± SEM	Range
Größe 1 ($\varnothing < 10$ mm)	33 % (n = 11)	100 % (n = 11)	<i>p-Wert</i> 0,209	1,1 ± 0,1 1-2 1	<i>p-Wert</i> 0,898
Größe 2 ($\varnothing 10-20$ mm)	64 % (n = 21)	86 % (n = 18)		1,1 ± 0,1 1-2 1	
Größe 3 ($\varnothing > 20$ mm)	3 % (n = 1)	100 % (n = 1)		1,0 ± 0,0 1 1	

4 Diskussion

Die therapeutischen Möglichkeiten bei Urolithiasis haben sich innerhalb der letzten 25 Jahre stark verändert. Durch Die Weiterentwicklung endourologischer Instrumente und intrakorporaler Lithotrypsie-Systeme wurden neue Alternativen zu ESWL und PCNL geschaffen und die Notwendigkeit von oft komplikationsreichen offen chirurgischen Eingriffen seltener. Durch die unaufhörlich technische Weiterentwicklung sowohl der semirigiden als auch flexiblen Instrumente boten sich neue Therapieansätze. Inzwischen wird die ureterorenoskopische Steinentfernung als gleichwertige Therapieform zur ESWL angesehen: Es werden nicht nur semirigide Ureterorenoskope mit immer kleinerem Durchmesser entwickelt, sondern auch Geräte mit Continuous-Flow, die durch einen getrennten Spül- und Abflusskanal bessere Sicht und physiologische Drücke in den Harnwegen gewährleisten. Durch die Entwicklung kleinkalibriger, flexibler Ureterorenoskope wurde der Zugang von zuvor unzugänglichen Bereichen des Nierenbeckenkelchsystems möglich. Somit können auch Konkrementen in den unteren Kelchgruppen effektiv behandelt werden.

Indikationen für die URS sind gemäß der aktuellen Leitlinien 2009 der DGU (siehe Anhang) distale Uretersteine (Steine unter 10 mm: ESWL-Alternative; Steine über 10 mm: 1.Wahl) und proximale Uretersteine (Steine unter 10 mm: 2.Wahl; Steine über 10 mm: ESWL-Alternative). Für Nierensteine findet die URS nur als Methode 2.Wahl bei Konkrementen unter 10 mm Anwendung. Falls allerdings primäre Therapieformen wie die ESWL und PCNL kontraindiziert sind oder die ESWL bereits in der Vorgeschichte nicht erfolgreich war, kann das Indikationsspektrum der ureterorenoskopischen Laserlithotrypsie ausgeweitet werden.

Die Lithotrypsie ist indiziert für Steine ab 2-3 mm, die nicht spontanabgangsfähig scheinen [39]. Es können über den Arbeitskanal des Ureterorenoskopes pneumatische, Ultraschall-leitende, elektrohydraulische und lasergenerierte Sonden zur Steinertrümmerung zum Einsatz kommen. Primär werden heute Laser zur Steinfragmentierung favorisiert. Elektrohydraulische Sonden sollten aufgrund der hohen Perforationsgefahr nicht mehr verwendet werden. Ultraschall-basierte Lithotrypter und pneumatische Sonden limitieren den Einsatz in endoskopischen Geräten aufgrund ihres größeren Durchmessers bzw. des starren Aufbaus [39]. Vor

allem der Holmium: YAG-Laser hat sich als potentes Instrument etablieren können und stellt heute u.a. durch seine vielseitigen Einsatzbereiche (u.a. Lithotrypsie, Ablation und Koagulation) und niedrige Komplikationsrate den Goldstandard der intrakorporalen Lithotrypsie dar: Er emittiert eine Strahlung in Pulsen von 2100 nm Wellenlänge. Im Gegensatz zu kontinuierlich strahlenden Lasern kann somit präziser Energie dosiert und appliziert werden (thermische Schäden an benachbartem Gewebe werden durch die geringe Eindringtiefe minimiert). Anders als andere Lasersysteme (z.B. gepulster Farbstoff-Laser), deren lithotryptische Effekte auf der Erzeugung von signifikanten Schockwellen beruhen, führt der Holmium-Laser primär durch thermische Schädigung des Steines zur Fragmentierung (= Lithotrypsie durch Photodekomposition). Dieser Mechanismus mindert die Retropulsion des Steines. Desweiteren zeichnet sich der Holmium-Laser im Gegensatz zu anderen Lasern (z.B. FREDDY-Laser) durch die Eigenschaft aus, alle chemischen Steinzusammensetzungen zertrümmern und gleichzeitig endoskopisch uneingeschränkt unter Anwendung kleinkalibriger Fasern verwendet werden zu können [85, 86].

Der kombinierte Einsatz von hochentwickelten Endoskopen und des vielseitig einsetzbaren und äußerst effizienten Holmium-Lasers ermöglicht eine verbesserte und effektivere Steintherapie von nur geringer Invasivität und stellt zu Recht eine gleichwertige, wenn nicht gar überragende Therapieoption zu anderen Lithotrypsie-Methoden dar.

4.1 Gesamtkollektiv

Indem wir keine Ausschlusskriterien bezüglich Anzahl, Lokalisation, Größe oder chemische Zusammensetzung der Steine definierten, verfügten wir über ein Patientenkollektiv, das das übliche Spektrum an Steinpatienten sehr treffend repräsentierte. Für dieses Kollektiv wurde die gesamte Behandlungshistorie, prädiktive Faktoren für einen Therapieerfolg und Einflüsse auf die Laserdauer, Operationsdauer und das Outcome (Steinfreiheit, Laserrate und Komplikationsrisiko) herausgearbeitet:

51% der mit Laserlithotrypsie behandelten Patienten wurden in der Vorgeschichte bereits mit anderen Methoden zur Steintherapie behandelt. Allein 16% wurden multiplen ESWL-Eingriffen unterzogen. Hierbei handelte es sich überwiegend um

Patienten mit Calcium-Oxalat-haltigen Steinen (84%), die als sehr therapieresistent in der ESWL-Behandlung gelten. Es stellt sich die Frage, ob nicht bereits früher bzw. großzügiger die Indikation zu alternativen Therapieverfahren wie der ureterorenoskopischen Laserlithotrypsie für Patienten mit Calcium-Oxalat-Steinen gestellt werden sollte. Eine prospektiv randomisierte Studie über Steingröße und Lokalisation in diesem vorbehandelten Kollektiv und eine Analyse der durch Laserlithotrypsie erzielten Steinfreiheit explizit dieser Patienten wäre erstrebenswert. So wäre möglicherweise eine bessere Indikationsstellung möglich, um geeignete Patienten herauszufiltern und durch Lasertherapie einem Großteil der betroffenen Personen mehrfache ESWL-Eingriffe zu ersparen.

Im gesamten behandelten Kollektiv wurde eine Steinfreiheitsrate von 91% nach durchschnittlich $1,2 \pm 0,0$ Eingriffen erzielt. 75% der Fälle waren bereits nach nur einem Eingriff erfolgreich behandelt und steinfrei. Aufgrund der durchgeführten statistischen Untersuchungen konnten die Steingröße und Lokalisation als entscheidende Kriterien für den Therapieerfolg ermittelt werden. Sowohl Operationsdauer, Laserdauer, Steinfreiheits- und Laserrate wurden hiervon beeinflusst. Steingröße und Lokalisation können sogar als prädiktive Faktoren für einen Therapieerfolg dienen: Erfolgreich behandelte Konkremente waren im Vergleich zu Therapie-resistenten Steinen signifikant kleiner ($\varnothing 13 \pm 7,9$ mm; $p = 0,015$) und gleichermaßen auf Niere und Ureter (49,5% bzw. 50,5%) verteilt. Die „Therapie-Versager“ hingegen waren größer ($\varnothing 21,1 \pm 17,3$ mm) und überwiegend in der Niere lokalisiert (76,5%).

Patienten mit Steinen unter 10 mm, 10 bis 20 mm und über 20 mm Durchmesser wurden zu 100%, 89% und 81% steinfrei. Die Laserrate betrug für die beschriebenen Steingrößen $1,0 \pm 0,0$, $1,3 \pm 0,1$ und $1,6 \pm 0,1$ Eingriffe. Innerhalb der Niere konnten 87% und innerhalb des Ureters 96% erfolgreich mit einer Laserrate von $1,3 \pm 0,1$ bzw. $1,1 \pm 0,0$ behandelt werden ($p = 0,034$; $p = 0,002$). Distale Uretersteine konnten mit weniger Eingriffen entfernt werden als proximale ($p = 0,025$).

Diverse Studien wiesen gleichermaßen einen Zusammenhang von Steingröße bzw. Lokalisation und Steinfreiheit nach: Ricchiuti et al. dokumentierte nach Holmium-Lithotrypsie für steigende Steindurchmesser (10-20 mm \rightarrow 20-30 mm \rightarrow 30-40 \rightarrow über 40 mm) sinkende Steinfreiheiten (100% \rightarrow 87,5% \rightarrow 60% \rightarrow 40%) [87]. Weitere Studien zeigten auf, dass der Therapieerfolg bei Nierensteinen niedriger als bei

Uretersteinen ausfällt (Steinfreiheit Niere: 84-87,6%; Ureter: 84,8-100%) [88, 59, 89].

Als zusätzlicher Einflussfaktor konnte die Steinanzahl identifiziert werden: Wurden multiple statt solitäre Konkreme behandelt, stieg neben der Operationszeit ($p < 0,001$) auch die Laserrate ($p < 0,001$) signifikant an: Durch die längere Behandlungsdauer multipler Konkreme können sich mit Dauer des Eingriffes die Sichtverhältnisse und Zugangsmöglichkeiten verschlechtern (z.B. leichte Blutungen und Steinstaub trüben die Optik, Harnleiterödeme verengen das Ureterlumen). Somit muss die Behandlung abgebrochen werden und noch vorhandene Konkreme in einem weiteren Eingriff entfernt werden. Auch eine präoperative DJ-Katheter-Einlage wirkte sich negativ auf die Operationsdauer aus ($p = 0,025$).

Die chemische Steinzusammensetzung hingegen wirkte sich nicht aus (alle $p > 0,05$): Weder der Therapieerfolg noch der Grad der Steinfreiheit oder der Laserrate wurden von der Härte des Konkremes beeinflusst. Auch wirkte sie sich nicht auf die Eingriffs- und Laserdauer aus. Diese Feststellung korreliert mit den Aussagen in der Fachliteratur [85, 90, 55, 86]: So wiesen Teichman et al nach [86], dass die Steinzusammensetzung nicht ausschlaggebend für eine erfolgreiche Lithotripsie unter Anwendung des Holmium-Lasers ist. Auch Steine aus Cystin oder Calcium-Oxalat-Monohydrat, die aufgrund des geringen Wassergehaltes und hohen Schmelzpunktes als „hart“ gelten, ließen sich über eine Anpassung der applizierten Energie pro Puls erfolgreich fragmentieren. Dies ist allerdings eine spezifische Eigenschaft des Holmium-Lasers und nicht übertragbar auf andere Lasersysteme. Der FREDDY-Laser z.B. kann harte Steine nicht effektiv lithotripsieren [91].

Diese fehlende Einflussnahme der Steinsubstanz ist ein bedeutender Faktor für eine erfolgsversprechende Behandlung und verschafft der Holmium-Lasertherapie einen nicht unerheblichen Vorteil gegenüber der ESWL, auf die harte Steine überaus resistent reagieren [48].

Trotz meist erfolgreicher Therapie blieben Komplikationen nicht aus: 11% der Eingriffe gingen mit Komplikationen einher. Überwiegend handelte es sich - je nach Klassifikation - um postoperative Ereignisse (8%) bzw. geringgradige „minor“-Komplikationen (7,5%), die konservativ beherrschbar waren. Die Fachliteratur bestätigt das primär postoperative Auftreten und die geringgradige Ausprägung der Komplikationen [92-95, 87]. Die häufigste Komplikation war im untersuchten

Patientengut die Pyelonephritis (3%). Um das Auftreten von Komplikationen möglicherweise besser beeinflussen zu können, wurden diverse Faktoren untersucht: Unter allen Parametern ließ sich ein Anstieg des Komplikationsrisikos (von 7%, 9% auf 20%) mit steigender Steingröße (von < 10 mm, 10-20 mm auf über 20 mm) nachweisen. Statistisch signifikant unterschieden sich nur kleinste (< 10 mm) von größten Steinen (> 20 mm) ($p = 0,040$). Die Lokalisation wirkte sich nicht auf das Komplikationsrisiko aus ($p = 0,119$; $p = 0,319$).

Analoge Ergebnisse erzielten Leijte et al [88]: Es wurden 105 Eingriffe mit dem Holmium-Laser an Steinen bis zu 21 mm Durchmesser auf Komplikations- und Therapieerfolg beeinflussende Faktoren untersucht. Vergleichbar mit den 11% in dem von uns analysierten Kollektiv traten bei 12,4% der Eingriffe Komplikationen auf. Es wurde kein signifikanter Einfluss der Lokalisation festgestellt. Als einzig relevanter Faktor wurde die Erfahrung des Operateurs nachgewiesen. Ähnlich wie in der aktuellen Studie wirkte sich die Steingröße bis zu 21 mm nicht signifikant aus (Leijte et al trafen allerdings keine Aussage zu größeren Steinen).

Darüberhinaus ist bemerkenswert, dass weder ein prä- noch postoperativer DJ-Stent einen Einfluss auf das Komplikationsauftreten hatte. 39% bzw. 88% der behandelten Patienten wurden prä- bzw. postoperativ gestentet (postoperativ wird dies bei Restfragmenten, nach Ureterdilatation oder -läsion, langer Operationsdauer und Ureterödem empfohlen [39]). Man könnte annehmen, dass sich durch die Vordehnung bei präoperativer Einlage weniger Harnleiterverletzungen oder durch postoperative Einlage seltener Harnstau ausbildete. Allerdings konnte dies statistisch nicht nachgewiesen werden ($p = 0,995$; $p = 0,247$). Shao et al [96] berichten sogar von einem Anstieg der Komplikationsrate wie Schmerzen, Hämaturie und Fieber bei postoperativ gestenteten Patienten ($p < 0,001$) und beschrieben keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Steinfreiheit der gestenteten und nicht gestenteten Vergleichsgruppe. Zu gleichen Ergebnissen kamen Nabi et al [97]. Nachdem kein positiver Effekt auf die Komplikationsrate festgestellt werden konnte, wäre es eine überaus interessante Untersuchung ob sich die Stenteinlage im analysierten Kollektiv auf die Steinfreiheit auswirkte. Falls sich in dieser Hinsicht oben genannte Studien bestätigen ließen, sollte möglicherweise die meist übliche postoperative Katheter-Einlage überdacht werden und angepasste Indikationen gestellt werden. Da sich in der hier vorliegenden Studie kein Anhalt für eine Komplikationszunahme bei langer Operationszeit fand ($p = 0,381$),

könnte somit hier auf eine Stent-Einlage verzichtet und diese stattdessen primär bei Läsionen oder signifikanten Restfragmenten angewandt werden.

4.2 Steine über 20 mm Durchmesser

Die PCNL ist laut aktuellen Leitlinien der DGU bei Nierensteinen über 20 mm Durchmesser die Standardtherapie. Allerdings ist die PCNL trotz hohem Therapieerfolg bis zu 93% auch mit einer hohen bis zu 83%igen Komplikationsrate verbunden [98, 66]. Eine weniger komplikationsreiche und invasive Alternative wäre die ureterorenoskopische Laserlithotripsie. Um dieser These nachzugehen, wurde das Outcome von Patienten mit Konkrementen über 20 mm untersucht und mit dem Outcome von Patienten mit kleineren Steinen verglichen.

Es wurden 41 Fälle, bzw. 31 Patienten mit Steinen von über 20 mm im Durchmesser ($31,6 \pm 1,7$ mm) behandelt. Diese waren zu 89% in der Niere lokalisiert (v.a. Nierenbecken) und bestanden im Vergleich zu kleineren Steinmassen häufiger aus multiplen Konkrementen (41% versus 26%). Laserdauer ($1722,9 \pm 324,3$ sec), Operationsdauer ($124,8 \pm 7,5$ min) und applizierte Gesamtenergie ($13098,5 \pm 2552,7$ J) lagen signifikant über den Werten der Vergleichsgruppe (alle $p < 0,001$).

Das Outcome nach Therapie großer Steine über 20 mm reichte nicht an das kleinerer Steine heran ($p < 0,001$; $p = 0,016$; $p = 0,034$): Mit $1,6 \pm 0,1$ Laserlithotripsien wurde eine Steinfreiheit von 81% bei einer Komplikationsrate von 20% erzielt (kleine Steine < 20 mm: $1,2 \pm 0,0$; 94%; 8%).

Auch andere Studien untersuchten die Therapiemöglichkeit von über 20 mm großen Steinmassen und kamen zu ähnlichen Ergebnissen (siehe Tabelle 33): Es wurden bei der Behandlung eines vergleichbaren Patientenkollektives durch ureterorenoskopische Holmium-Lithotripsie Steinfreiheiten von 66,7-93,3% mit einer Laserrate von maximal $1,82 \pm 0,5$ (Range 1-3) erzielt. Die Komplikationsraten lagen zwischen 10 und 32% und waren - wie im aktuell analysierten Kollektiv - primär postoperative Ereignisse wie Infekte oder DJ-assoziierte Schmerzen

Tabelle 33: Studien zur Holmium-Laserlithotrypsie großer Steine (> 20 mm)
(aufsteigend nach Steinfreiheit)

Studie	Patienten (n)	Ø (mm)	Lokalisation	Steinfreiheit	Laserrate (MW ± SD)	Range	Komplikationen
Ricchiuti et al [87]	18	> 20	Niere + HL	66,7 %	1,6 ± 0,5	1-2	13 %
El-Anany et al [92]	30	> 20	Niere	77 %	1 ± 0	1	10 %
Aktuelle Serie	31	> 20	Niere + HL	81 %	1,6 ± 0,7	1-3	20 %
Riley et al [99]	22	> 25	Niere	90,9 %	1,82 ± 0,5	1-3	32 %
Breda et al [100]	15	> 20	Niere	93,3 %	1,3 ± 0,5	1-2	20 %

Vergleicht man hierzu die Therapieerfolge durch PCNL, werden hohe Werte von 86% bis 93% erzielt [98, 101, 102]. Nachteilig ist neben zahlreichen Kontraindikationen allerdings die hohe Komplikationsrate bis zu 83% mit einem nicht unerheblichen Anteil transfusionspflichtiger Eingriffe [103, 66, 102, 104]. Demgegenüber gibt es für die URS - außer dem leicht therapierbaren Harnwegsinfekt - keine absoluten Kontraindikationen. PCNL relevante Kontraindikationen wie Koagulopathie, Adipositas, Diabetes, Niereninsuffizienz, malrotierte Nieren oder Hufeisennieren grenzen nicht die Anwendungsmöglichkeit ein. Einzig der endoskopische Zugang zum Konkrement muss gewährleistet sein. Obwohl laut den Ergebnissen der vorliegenden Studie bei ureterorenoskopischer Laserlithotrypsie das Komplikationsrisiko mit 20% signifikant höher für große als für kleine Steine ist, liegt es immer noch weit unter dem Risiko der PCNL und beschränkt sich überwiegend auf Ereignisse wie Harnwegsinfekte. Gravierende Komplikationen, die Bluttransfusionen erfordern, sind mehr als selten.

Die Laserlithotrypsie ist somit nicht nur eine weniger invasive und komplikationsärmere sondern auch vergleichbar effektive Alternative zur PCNL [93]. Trotz der etwas geringeren Erfolgsrate von 81% (PCNL: 86%-93%), überwiegen die Vorteile der kaum vorhandenen Kontraindikationen, geringen Invasivität und niedrigeren Komplikationsrate im Vergleich zur PCNL (20% versus 83%). Da die ureterorenoskopische Laserlithotrypsie großer Konkremente eine adäquate und weniger

risikobehaftete Therapieoption als die PCNL darstellt, sollte überlegt werden, ob der Indikationsbereich für Nierensteine von aktuell unter 10 mm nicht auch auf Steine bis über 20 mm bei sorgsam ausgewählten Patienten ausgeweitet werden sollte.

4.3 Untere Kelchsteine

Die untere Kelchgruppe nimmt aufgrund ihrer anatomischen Lage eine Sonderstellung in der Steintherapie ein. Aufgrund des erschwerten Zuganges und der besonderen anatomischen Verhältnisse gestaltet sich die Behandlung von hier lokalisierten Steinen besonders mühsam. Aktuell werden Leitlinien konform (DGU) kleinere Steine bis 20 mm Durchmesser meist mit ESWL, größere über 20 mm mit PCNL therapiert. Kontraindikationen wie das Vorliegen einer hämorrhagischen Diathese, anatomischen Variation (z.B. Hufeisenniere, Kelchdivertikel), Adipositas oder harten chemischen Steinzusammensetzung (Calcium-Oxalat-Monohydrat, Cystin) schränken die Einsatzmöglichkeiten bzw. Effektivität der ESWL ein. Auch nach suffizienter Fragmentierung erzielt die ESWL oft nur unbefriedigende Abgangsraten: Oft werden Restfragmente nicht ausgeschieden, da ein spontaner Steinabgang durch die Lage des unteren Kelches verhindert wird. Neben dem Fortbestehen klinischer Symptome dienen die Reststeine nicht selten als Kristallisationskern zur Bildung neuer größerer Rezidive und machen somit oft sekundäre Eingriffe nötig. Die PCNL hingegen zeigt gute Therapieergebnisse mit über 90%iger Steinfreiheit aber auch eine hohe Komplikationsrate von bis zu 83% aufgrund der Invasivität des Eingriffes [66]. Diese setzen sich zwar primär aus Fieber und leichten Blutungen zusammen, dennoch treten bei 12 bis 34% der Eingriffe transfusionspflichtige Blutungen auf [103, 66, 102]. Auch muss das Patientenkollektiv sorgfältig ausgewählt werden, da das Komplikationsrisiko durch Komorbidität (z.B. Diabetes, Adipositas, renale Insuffizienz) und Alter des Patienten negativ beeinflusst werden kann [66, 104].

Aktuell wird die URS gemäß den Leitlinien nur als Therapie zweiter Wahl für kleinste untere Kelchsteine unter 10 mm empfohlen. Allerdings stellt sich die Frage, ob die ureterorenoskopische Laserlithotripsie nicht als adäquate Alternative zur ESWL oder PCNL geeignet wäre.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden 55 Fälle von unteren Kelchsteinen behandelt. Diese wiesen einen Durchmesser von $11,3 \pm 0,9$ mm auf, der signifikant

kleiner als bei anderen Nierensteinen war ($p < 0,001$). 47% der Behandlungen wurden unter der kombinierten Anwendung von semirigiden und flexiblen URS durchgeführt. Appliziert wurde eine Energie pro Puls von 800 mJ (bei 79% der Eingriffe) über eine 230 μm -Faser (87%) innerhalb von 762 ± 92 sec.

Neben der niedrigen Komplikationsrate (11%) wurde innerhalb von $1,2 \pm 0,1$ Eingriffen eine hohe Steinfreiheitsrate von 90% erreicht. Dies korreliert mit Ergebnissen von 88% bis 92% in vergleichbaren Studien über die Steinfreiheit nach Holmium-Lasertherapie unterer Kelchsteine [105, 106]. Die Therapieerfolge nach ESWL bei unteren Kelchsteinen von maximal 37-76% wurden bei weitem übertroffen [60, 68-70]. Auch war das in der vorliegenden Studie erzielte Outcome im Gegensatz zu dem nach ESWL unabhängig von der chemischen Steinzusammensetzung [85, 68, 101]. Steinfreiheit ($p = 0,529$), Laserrate ($p = 0,144$) und Komplikationsauftreten ($p = 0,369$) bei unteren Kelchsteinen unterschieden sich nicht zu anders lokalisierten Nierensteinen.

Wie zuvor erwähnt empfehlen die Leitlinien nur kleine untere Kelchsteine unter 10 mm mit der URS als Therapie 2.Wahl zu behandeln. Die Vermutung, dass sich auch größere untere Kelchsteine mit gleich gutem Outcome behandeln lassen, wurde bestätigt: Die behandelten Fälle wurden in 3 unterschiedliche Steingrößen unterteilt (Einteilung siehe Kapitel 2.4.3) und die Laserrate und Steinfreiheit von 11 Patienten mit Steinen unter 10 mm und von 21 Patienten mit Steinen von 10 bis 20 mm Durchmesser verglichen. Ein Patient wies eine Steingröße von über 20 mm auf und war bereits nach 1 Eingriff steinfrei. Aufgrund der geringen Fallzahl konnte dies allerdings nicht in die statistische Wertung eingehen.

Sowohl für Steine unter 10 mm als auch für Steine mit 10 bis 20 mm Durchmesser konnte die statistisch gleiche Steinfreiheit ($p = 0,209$) von 100% bzw. 86% bei gleicher Laserrate von $1,1 \pm 0,1$ Eingriffen ($p = 0,898$) erzielt werden. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kam die Studie von Hollenbeck et al [106]: 89% der Patienten mit kleinen unteren Kelchsteinen ($\varnothing < 10$ mm) und 87,5% mit größeren Steinen ($\varnothing 10\text{-}20$ mm) wurden nach ureterorenoskopischen Eingriffen steinfrei; statistisch unterschieden sich die Gruppen nicht ($p > 0,900$). Die in der aktuell vorliegenden Studie erzielten Steinfreiheiten reichen annähernd an die Werte von Albala et al heran, die Steine dieser Lokalisation und Größe mit PCNL und ESWL behandelten [60]: Mittels PCNL konnten 100% der unter 10 mm, bzw. 93% der 10 bis 20 mm großen Konkremente entfernt

werden. Das in dieser Studie mit ESWL erfolgreich behandelte Vergleichskollektiv ($\varnothing < 10$ mm: 65 % steinfrei; $\varnothing 10-20$ mm: 23% steinfrei) wurde sowohl durch das Outcome nach PCNL als auch durch die in unserer Studie erzielten Werte übertroffen. Diese Ergebnisse zeigen, dass die URS nicht nur als Therapie für kleine untere Kelchsteine bestens geeignet ist, sondern die Indikation auch auf größere Konkremente von 10 bis 20 mm Durchmesser ausgeweitet werden sollte. Für Steine über 20 mm Durchmesser bleibt eine Therapieempfehlung fraglich. Grasso et al [68] berichten von einer 65%igen Steinfreiheit bei unteren Kelchsteinen dieser Größe. Demgegenüber steht eine bis zu 86% Steinfreiheit bei Therapie mit PCNL [60]. Hier gilt es, das Verhältnis von hohem Therapieerfolg, aber auch hoher Komplikationsrate gegeneinander und patientenspezifisch abzuwägen [60].

Die guten Therapieerfolge bei unteren Kelchsteinen lassen sich u.a. durch die Reposition und Verwendung moderner flexibler Ureterorenoskope erklären, die auch den Zugang zu schwer erreichbaren Lokalisationen wie der unteren Kelchgruppe ermöglichen: 47% dieser Eingriffe wurden mithilfe der Kombination von semirigidem und flexiblem Ureterorenoskop durchgeführt, 44% allein mit dem flexiblen Instrument. Eine kombinierte Anwendung empfiehlt sich aus folgenden Gründen: Um einen Überblick über Ureter und Nierenbecken zu gewinnen und gleichzeitig durch Dilatation bessere Arbeitsbedingungen und leichtere Extraktion von Restkonkrementen zu erreichen, wird primär das semirigide Instrument eingeführt. Der Operateur profitiert hier von den besseren Sicht- und Spülverhältnissen und vom größeren Arbeitskanal. Bei Erreichen des Nierenbeckens erfolgt eine Einstellung des Abganges zum unteren Nierenkelch. Nun kann auf das flexible URS gewechselt werden, um erfolgreich den steilen Abgangswinkel zu überwinden und zum Konkrement vorzudringen.

Steine, die an der aktuellen Lokalisation schwer zu lithotrypsieren sind, können mittels Reposition an besser einsehbare und zugängliche Stellen verlagert werden (z.B. Nierenbecken). Diverse Studien beschreiben bessere Therapieergebnisse für repositionierte statt direkt in der unteren Kelchgruppe lithotrypsierte Konkremente: Schuster et al dokumentierten je nach Steingröße ($\varnothing \leq 10$ mm bzw. $\varnothing > 10$ mm) nach Reposition 89% bzw. 100% Steinfreiheit und ohne Reposition 77% bzw. 29% [107]. Eine Studie von Kourambas et al berichtet von 90% Steinfreiheit mit bzw. 83% Steinfreiheit ohne Reposition nach ureterorenoskopischen Holmium-Laserlithotrypsie [108].

Desweiteren sollte bei einem geplanten ureterorenoskopischen Eingriff an unteren Kelchsteinen auf anatomische Varianten geachtet werden, die den Zugang zum Kelch erschweren könnten. Erfolgreiche Eingriffe konnten insbesondere auf Zugangsschwierigkeiten durch Stenosen und einen langen Kelchhals zurückgeführt werden [68].

4.4 Fazit

Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Studie und seiner spezifischen Qualitäten ist der Holmium-Laser unsere Methode der Wahl zur intrakorporalen ureterorenoskopischen Lithotrypsie von Steinen jeder Größe und Lokalisation. Die überaus guten Behandlungsergebnisse auch für große Steine über 20 mm und Nierensteine (u.a. untere Kelchgruppe) sprechen für sich und lassen vermuten, dass die engen Grenzen der aktuellen Leitlinien der DGU für den Anwendungsbereich der URS und Laserlithotrypsie aufgelockert und bisher gültige Auswahlkriterien möglicherweise hinterfragt werden sollten. Die in den meisten Fällen eingesetzte ESWL unterliegt zahlreichen Schwächen wie der Einflussnahme durch die Steinzusammensetzung und Lokalisation, vielen Kontraindikationen (z.B. hämorrhagische Diathese, Adipositas) und einer hohen Wiederbehandlungsrate von 65 bis 71,7%. Nicht zuletzt liefert sie keine signifikant besseren Therapieergebnisse als die Laserlithotrypsie (in unserer Studie 75% Steinfreiheit nach einem Lasereingriff versus 61% bis 83,7% nach ESWL [109, 101, 110, 111]). Auch die sehr effektive PCNL weist große Nachteile aufgrund hoher Invasivität und Komplikationsrate auf.

Neben unseren Erfahrungen bestärkt uns dies in der Annahme, dass der multifunktionale Holmium-Laser eine hoch effektive und sichere Energiequelle zur Lithotrypsie darstellt. Er gewährleistet höchste Erfolgsquoten in der Steintherapie und bietet hervorragende Therapieergebnisse bei annähernd vernachlässigbaren Komplikationsraten. Somit übertrifft der Holmium-Laser die gängigen Verfahren und ist auf dem Weg vom Goldstandard für ureterorenoskopische Eingriffe auch zum Goldstandard für die Steintherapie allgemein zu werden.

5 Zusammenfassung

Primär empfohlene Therapien der Wahl bei Urolithiasis sind laut aktuellen Leitlinien meist die ESWL oder, bei größeren Steinen, die PCNL. Die URS findet bisher überwiegend in der Behandlung von Uretersteinen Anwendung. Durch die aktuell vorliegende Studie konnte nachgewiesen werden, dass die URS kombiniert mit dem Holmium-Laser eine komplikationsarme und effektive Methode zur Steintherapie im gesamten oberen Harntrakt darstellt und als hervorragende Alternative zu zuvor genannten Therapien geeignet ist. Auch in kritischen Grenzbereichen wie der Behandlung von über 20 mm großen Steinen im gesamten Harntrakt und von Steinen in den unteren Kelchen konnten im untersuchten Patientengut überaus gute Therapieergebnisse erzielt werden. Es stellt sich die Frage, ob die Indikationsempfehlungen aktueller Leitlinien zur Behandlung der Urolithiasis nicht auch auf diese Bereiche ausgeweitet werden sollten.

Zwischen den Jahren 2004 und 2009 behandelten wir 208 Urolithiasis-Patienten mit der ureterorenoskopischen Laserlithotrypsie. Die 228 Krankheitsfälle wurden mit 300 Eingriffen an Konkrementen von 2 bis 65 mm ($14,6 \pm 0,7$ mm) Durchmesser im gesamten Harntrakt durchgeführt. 51% der Patienten waren bereits erfolglos mit anderen Methoden zur Steinentfernung vorbehandelt worden. Es konnte insgesamt eine Steinfreiheitsrate von 91% (Nierensteine: 87%; Uretersteine: 96%) mit durchschnittlich $1,2 \pm 0,0$ Eingriffen erzielt werden. 75% der Fälle waren bereits nach 1 Lasereingriff steinfrei. 86%, 90%, 90,5% und 91% nach 2, 3, 4 und 5 Eingriffen (4 bzw. 5 Eingriffe bei je einem Patienten).

Prädiktiv für einen Therapieerfolg war die Steingröße und Lokalisation im Harntrakt: Zu den erfolglos behandelten Steinen zählten überwiegend große ($\varnothing 21,1 \pm 17,3$ mm) und in der Niere lokalisierte Steine (76,5% der „Therapie-Versager“). Die chemische Steinzusammensetzung wirkte sich weder auf die Steinfreiheit noch die Laserrate aus. Das Auftreten von Komplikationen konnte mit der Steingröße in Zusammenhang gebracht werden (die Lokalisation, Steinzusammensetzung, Operations- und Laserdauer, prä- oder postoperativer DJ-Stent wirkten sich nicht aus).

Eine multiple Steinanzahl wirkte sich negativ auf die Laserrate und Operationsdauer aus. Letztere wurde auch durch eine präoperative DJ-Katheter-Einlage verlängert.

Innerhalb des behandelten Kollektives wurden 2 spezielle Subgruppen untersucht: Zum einen wurde das Outcome von Patienten mit Konkrementen von über 20 mm Durchmesser analysiert, für die aktuell die PCNL Therapie der Wahl ist. Zum anderen wurden Steine mit Lokalisation in den unteren Kelchgängen betrachtet, für die mit nicht invasiven Methoden wie der ESWL oft keine zufriedenstellende Steinfreiheit erreicht werden kann.

Steine über 20 mm unterschieden sich bezüglich des Outcomes von der Referenzgruppe kleinerer Steine (alle $p < 0,05$): Die größeren Steine gingen häufiger mit Komplikationen einher (20% versus 8%), mussten häufiger behandelt werden ($1,6 \pm 0,1$ versus $1,2 \pm 0,0$) und wurden seltener erfolgreich entfernt (Steinfreiheit 81% versus 94%).

Steine der unteren Kelchgruppe unterschieden sich nicht von Nierensteinen anderer Lokalisation (alle $p > 0,05$): Gleichwertige Laserraten, Steinfreiheiten und Komplikationsraten traten auf.

Abschließend lässt sich feststellen, dass die ureterorenoskopische Laserlithotrypsie eine attraktive Alternative zu anderen Therapieoptionen darstellt: Hohe Steinfreiheitsraten von 91% unabhängig von der chemischen Steinzusammensetzung (u.a. COM, Cystin), überwiegend niedrige Eingriffszahlen (75% steinfrei nach 1 Eingriff), nur 3,5% „major“-Komplikationen und kaum vorhandene Kontraindikationen sprechen für sich. Sowohl für Nieren- als auch Uretersteine ließen sich hohe Steinfreiheiten von 87% bzw. 96% erzielen.

Auch für große Steine über 20 mm ist die Laserlithotrypsie bestens geeignet, da sie im Vergleich zur PCNL bei geringerer Invasivität und Komplikationsrate annähernd gute Ergebnisse liefert (in der aktuellen Studie 81% Steinfreiheit; nach PCNL bis zu 93% Steinfreiheit [98]). Darüber hinaus kann die Behandlung von Konkrementen in den unteren Kelchen Dank der Möglichkeit der Reposition der Steine und der flexiblen endoskopischen Geräte unabhängig von der Steingröße erfolgreich durchgeführt werden (in der aktuellen Studie 90% Steinfreiheit) und sollte v.a. in Anbetracht der niedrigen Steinfreiheit nach ESWL von 37% bis höchsten 76% [60, 68-70] und hohen Komplikationsrate von bis zu 83% bei PCNL [66] als Therapie der Wahl für Steine dieser Lokalisation in die Therapieempfehlungen Einzug halten.

6 Lebenslauf

Michaela Hilburger

Persönliche Daten

Geboren: am 18.04.1981 in München
Konfession: römisch-katholisch
Staatsbürgerschaft: deutsch

Bildungsweg

1987 bis 1991 Grundschule in München
1991 bis 2000 Michaeli-Gymnasium in München
2000 Abitur am Michaeli-Gymnasium in München
2001-2008 Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München
2003 Physikum
2008 Staatsexamen

Promotion

Seit 2006 Doktorarbeit in der Urologie am Klinikum der Universität München-Großhadern bei Herrn Prof. Dr. med. C. Stief

Thema:

Holmium: YAG Laserlithotrypsie in der Behandlung der Urolithiasis
Prädiktive Faktoren für den Therapieerfolg und klinische Untersuchung im therapeutischen Grenzbereich

Berufserfahrung

2004 -Famulatur in der Pathologie, Klinikum Bogenhausen, München
-Famulatur in der Plastischen-, Rekonstruktiven-, Hand- und Verbrennungschirurgie, Klinikum Bogenhausen, München
-Famulatur in der Oto-Rhino-Laryngologie, Universitätsklinik Salata Zagreb, Kroatien
2005-2006 -Famulatur in der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Umweltmedizin, Klinikum Schwabing, München
August 2006 Praktisches Jahr.
• *Tertial: Chirurgie*
-Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Universitäts-

Klinikum LMU, München

-Klinik für Viszeral-, Thoraxchirurgie und Endoskopie,
Klinikum Schwabing, München

-Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie, Klinikum
Schwabing, München

- *Tertial: Innere Medizin*

-Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Suchtmedizin,
Klinikum Schwabing, München

-Klinik für Infektionserkrankungen, University Hospital of
North Staffordshire, Keele, England

- *Tertial: Dermatologie*

Klinik für Dermatologie, Allergologie und Umweltmedizin,
Klinikum Schwabing, München

7 Danksagung

Zum Ende dieser Dissertation möchte ich es nicht missen, mich bei einigen Personen, die mich auf meinem medizinischen Werdegang begleitet und unterstützt haben, zu bedanken.

Sehr herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Stief für die Gelegenheit, an seinem Lehrstuhl promovieren zu können.

Mein größter Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. Reich für die Bereitstellung dieser interessanten Arbeit und Herrn Dr. Bader für seine hervorragende Betreuung und außerordentlich engagierte Unterstützung.

Auch möchte ich mich sehr bei Herrn Dr. Schlenker für die Hilfestellung bei statistischen Fragestellungen und bei Herrn Dr. Sroka bedanken, der mir eine große Hilfe bei der Bearbeitung physikalischer Sachverhalte war.

Herrn Prof. Dr. Hesse danke ich für die freundliche Bereitstellung der Abbildungen 2, 3, 4 und 5.

Mein allerherzlichster Dank gilt meinen Eltern, die mich auf meinem Lebens-, Schul- und Berufsweg immer unterstützt haben. Ihnen möchte ich deshalb auch meine Arbeit widmen.

8 Anhang

8.1 Erhebungsformular

Dokumentation für Laser-Induzierte-Stoßwellen-Lithotripsie (LISL)

OP-Datum: _____

Patienten-Etikett

Operateur: _____

Laser: Ho:YAG Auriga Ho:YAG Medilas H
 Ho:YAG Calculase Nd:YAG FREDDY FLPD LISL

Faserdurchmesser: _____ µm

Energie/Puls [mJ]				
Frequenz [Hz]				

Applizierte Gesamt-Energie [J]	
Gesamtzeit [min]	

Instrumentarium: Starres URS
 Flexibles URS
 Dreizack
 Dormia
 DJ
 Sonstige: _____

Dokumentation: Röntgen
 Video

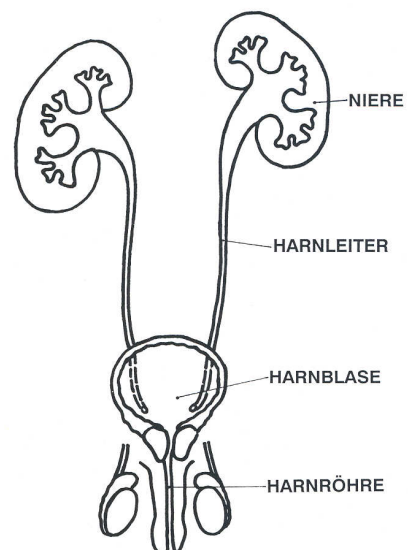
Lokalisation Stein (X) / Stenosen (O):

Radiologische Steingröße: _____

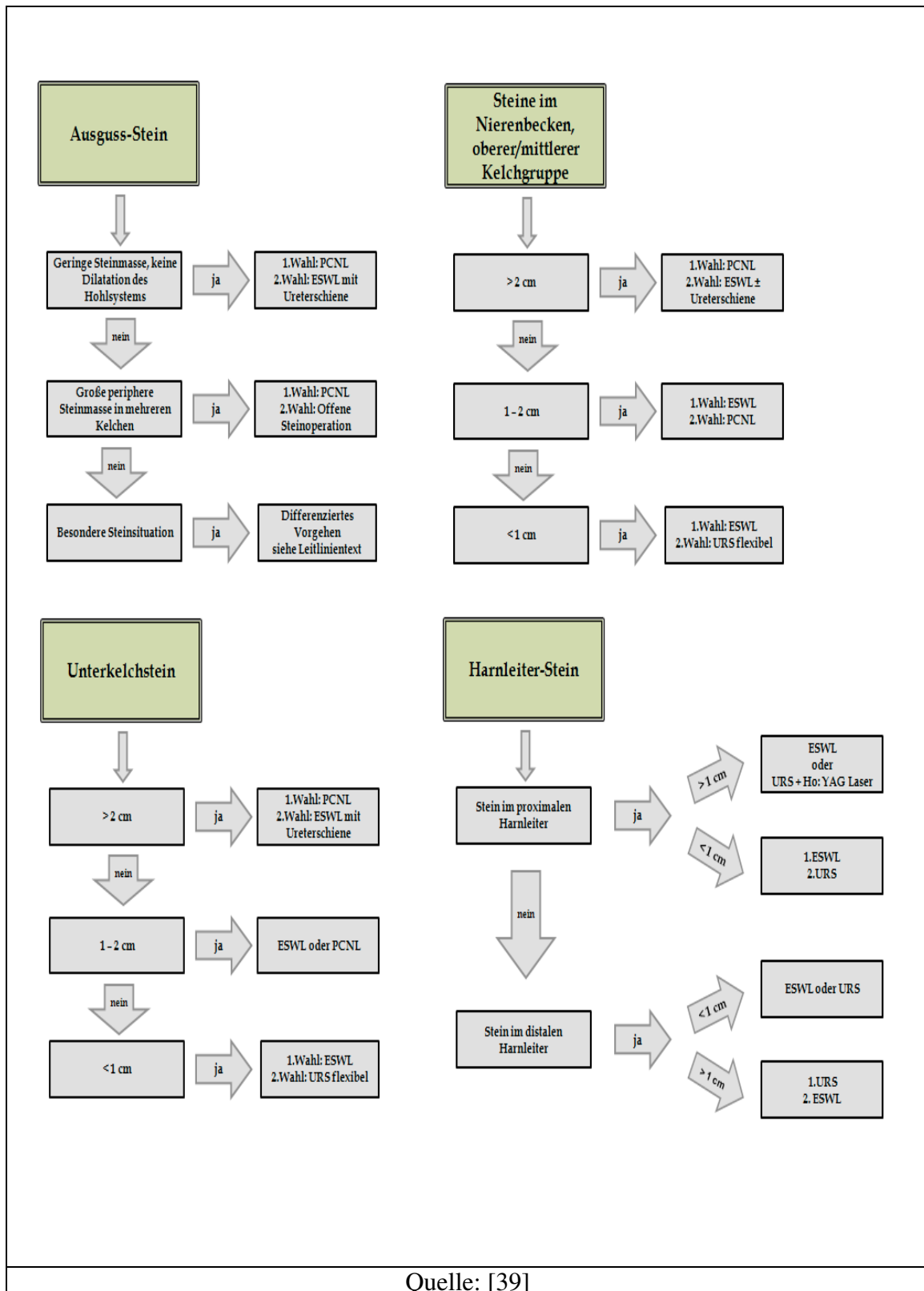
Proben: JA
 NEIN

Mögliche Steinzusammensetzung:

Bemerkungen:



8.2 Leitlinien zur Therapie von Urolithiasis 2009, DGU



9 Abkürzungsverzeichnis

Ø	Durchmesser
A	Ampere
AUA	American Urological Association
BMI	Body Mass Index
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
Ca-O	Calcium-Oxalat
Ca-O + H	Calcium-Oxalat mit Harnsäure
COM	Calcium-Oxalat-Monohydrat
CT	Computertomogramm
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DJ	Doppel „J“-Katheter
EAU	European Association of Urology
E/P	Energie pro Puls
ESWL	Extrakorporale Stoßwellen Lithotrypsie
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Größe 1	Steindurchmesser kleiner 10 mm
Größe 2	Steindurchmesser 10-20 mm
Größe 3	Steindurchmesser über 20 mm
H	Harnsäure
HL	Harnleiter
HoLEP	Holmium Enukleation der Prostata
Ho: YAG	Holmium Yttrium Aluminium Granat
HWI	Harnwegsinfekt
Hz	Hertz
J	Joule
KG	Kelchgruppe
LITT	Laserinduzierte Thermotherapie
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NB	Nierenbecken
NSAR	Nicht Steroidale Antirheumatika
OP	Operation
PCN	Perkutane Nephrostomie
PCNL	Perkutane Nephrolitholapaxie
PDT	Photodynamische Therapie
Ph	Phosphat
RUP	Retrograde Ureteropyelographie
SEM	Standard Error of Mean
URS	Ureterorenoskopie, Ureterorenoskop
V	Volt
W	Watt

10 Literaturverzeichnis

- [1] J. Hofbauer. Urolithiasis. *Journal/Medizinische Therapie* 2007 / 2008 2007;1047-1050.
- [2] A. Hesse, E. Brandle, D. Wilbert, K. U. Kohrmann and P. Alken. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. *Journal/Eur Urol* 2003;709-713.
- [3] A. Trinchieri, F. Coppi, E. Montanari, A. Del Nero, G. Zanetti and E. Pisani. Increase in the prevalence of symptomatic upper urinary tract stones during the last ten years. *Journal/Eur Urol* 2000;23-25.
- [4] O. Yoshida and Y. Okada. Epidemiology of urolithiasis in Japan: a chronological and geographical study. *Journal/Urol Int* 1990;104-111.
- [5] T. Bach and A. J. Gross. Flexibler in den oberen Harntrakt. Weiterentwicklung der endourologischen Steintherapie. *Journal/Uro-News* 2008;29-30.
- [6] T. Knoll and M. S. Michel. Urolithiasis. *Journal/Facharztwissen Urologie* 2006;735.
- [7] M. Straub and R. E. Hautmann. Urolithiasis- Harnsteinerkrankung. *Journal/Urologie* 2006;566.
- [8] T. R. Fetter, P. D. Zimskind, R. H. Graham and D. E. Brodie. Statistical Analysis of Patients with Ureteral Calculi. *Journal/JAMA* 1963;21-23.
- [9] S. Ljunghall. Renal stone disease. Studies of epidemiology and calcium metabolism. *Journal/Scand J Urol Nephrol* 1977;1-96.
- [10] R. Scott, R. Freeland, W. Mowat, M. Gardiner, V. Hawthorne, R. M. Marshall and J. G. Ives. The prevalence of calcified upper urinary tract stone disease in a random population--Cumbernauld Health Survey. *Journal/Br J Urol* 1977;589-595.
- [11] P. S. Chandhoke. When is medical prophylaxis cost-effective for recurrent calcium stones? *Journal/J Urol* 2002;937-940.
- [12] C. S. Saigal, G. Joyce and A. R. Timilsina. Direct and indirect costs of nephrolithiasis in an employed population: opportunity for disease management? *Journal/Kidney Int* 2005;1808-1814.
- [13] G. C. Curhan, W. C. Willett, E. B. Rimm and M. J. Stampfer. Family history and risk of kidney stones. *Journal/J Am Soc Nephrol* 1997;1568-1573.
- [14] Y. Kato, S. Yamaguchi, H. Kakizaki and S. Yachiku. Influence of estrus status on urinary chemical parameters related to urolithiasis. *Journal/Urol Res* 2005;476-480.
- [15] B. Finlayson. Symposium on renal lithiasis. Renal lithiasis in review. *Journal/Urol Clin North Am* 1974;181-212.
- [16] L. L. Liao and K. E. Richardson. The metabolism of oxalate precursors in isolated perfused rat livers. *Journal/Arch Biochem Biophys* 1972;438-448.
- [17] S. G. Welshman and M. G. McGeown. The relationship of the urinary cations, Calcium, Magnesium, Sodium and Potassium, in patients with Renal Calculi. *Journal/Br J Urol* 1975;237-242.
- [18] A. Ramello, C. Vitale and M. Marangella. Epidemiology of nephrolithiasis. *Journal/J Nephrol* 2000;S45-50.
- [19] M. Amato, M. L. Lusini and F. Nelli. Epidemiology of nephrolithiasis today. *Journal/Urol Int* 2004;1-5.

- [20] P. Ferrari, R. Piazza, N. Ghidini, M. Bisi, G. Galizia and G. Ferrari. Lithiasis and risk factors. *Journal/Urol Int* 2007;8-15.
- [21] M. S. al-Hadramy. Seasonal variations of urinary stone colic in Arabia. *Journal/J Pak Med Assoc* 1997;281-284.
- [22] C. L. Prince, P. L. Scardino and C. T. Wolan. The effect of temperature, humidity and dehydration on the formation of renal calculi. *Journal/J Urol* 1956;209-215.
- [23] P. O. Schwille and U. Herrmann. Environmental factors in the pathophysiology of recurrent idiopathic calcium urolithiasis (RCU), with emphasis on nutrition. *Journal/Urol Res* 1992;72-83.
- [24] T. H. Brikowski, Y. Lotan and M. S. Pearle. Climate-related increase in the prevalence of urolithiasis in the United States. *Journal/Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;9841-9846.
- [25] R. Siener, S. Glatz, C. Nicolay and A. Hesse. The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. *Journal/Obes Res* 2004;106-113.
- [26] D. L. Gillen, E. M. Worcester and F. L. Coe. Decreased renal function among adults with a history of nephrolithiasis: a study of NHANES III. *Journal/Kidney Int* 2005;685-690.
- [27] M. Daudon, B. Lacour and P. Jungers. Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Journal/Urol Res* 2006;193-199.
- [28] G. C. Curhan, W. C. Willett, E. B. Rimm and M. J. Stampfer. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *Journal/N Engl J Med* 1993;833-838.
- [29] W. G. Robertson, M. Peacock and A. Hodgkinson. Dietary changes and the incidence of urinary calculi in the U.K. between 1958 and 1976. *Journal/J Chronic Dis* 1979;469-476.
- [30] L. Borghi, T. Schianchi, T. Meschi, A. Guerra, F. Allegri, U. Maggiore and A. Novarini. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *Journal/N Engl J Med* 2002;77-84.
- [31] L. Borghi, T. Meschi, F. Amato, A. Briganti, A. Novarini and A. Giannini. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *Journal/J Urol* 1996;839-843.
- [32] M. Daudon, O. Traxer, P. Conort, B. Lacour and P. Jungers. Type 2 diabetes increases the risk for uric acid stones. *Journal/J Am Soc Nephrol* 2006;2026-2033.
- [33] W. D. Hall, M. Pettinger, A. Oberman, N. B. Watts, K. C. Johnson, E. D. Paskett, M. C. Limacher and J. Hays. Risk factors for kidney stones in older women in the southern United States. *Journal/Am J Med Sci* 2001;12-18.
- [34] J. C. Lieske, L. S. de la Vega, M. T. Gettman, J. M. Slezak, E. J. Bergstralh, L. J. Melton, 3rd and C. L. Leibson. Diabetes mellitus and the risk of urinary tract stones: a population-based case-control study. *Journal/Am J Kidney Dis* 2006;897-904.
- [35] D. L. Gillen, F. L. Coe and E. M. Worcester. Nephrolithiasis and increased blood pressure among females with high body mass index. *Journal/Am J Kidney Dis* 2005;263-269.
- [36] W. G. Robertson. Mild hyperoxaluria: a critical review and future outlook. *Journal/8th European Symposium on Urolithiasis* 1999;33-42.
- [37] G. Wendt-Nordahl, P. Alken and T. Knoll. Harnsteinleiden. Medikamentöse Therapie und Metaphylaxe. *Journal/AMT* 2006;6-12.
- [38] D. A. S. F. P. D. A. Hesse). Harnsteine. 2001;

- [39] A. 'Harnsteine', d. A. d. D. Urologen, A. E. u. Steinerkrankung' and d. Ö. G. f. Urologie. Leitlinien zur Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis. 2009;
- [40] B. Finlayson. Physicochemical aspects of urolithiasis. *Journal/Kidney Int* 1978;344-360.
- [41] A. P. Evan, J. E. Lingeman, F. L. Coe, J. H. Parks, S. B. Bledsoe, Y. Shao, A. J. Sommer, R. F. Paterson, R. L. Kuo and M. Grynepas. Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. *Journal/J Clin Invest* 2003;607-616.
- [42] A. Randall. The Origin and Growth of Renal Calculi. *Journal/Ann Surg* 1937;1009-1027.
- [43] J. W. Segura, G. M. Preminger, D. G. Assimos, S. P. Dretler, R. I. Kahn, J. E. Lingeman and J. N. Macaluso, Jr. Ureteral Stones Clinical Guidelines Panel summary report on the management of ureteral calculi. The American Urological Association. *Journal/J Urol* 1997;1915-1921.
- [44] J. M. Cummings, J. A. Boullier, S. D. Izenberg, D. M. Kitchens and R. V. Kothandapani. Prediction of spontaneous ureteral calculous passage by an artificial neural network. *Journal/J Urol* 2000;326-328.
- [45] C. Turk, T. Knoll and K. U. Kohrmann. [New guidelines for urinary stone treatment. Controversy or development?]. *Journal/Urologe A* 2008;591-593.
- [46] H. M. Farsi, H. A. Mosli, M. Alzimaity, A. A. Bahnassay and M. A. Ibrahim. In situ extracorporeal shock wave lithotripsy for primary ureteric calculi. *Journal/Urology* 1994;776-781.
- [47] R. Frabboni, V. Santi, M. Ronchi, S. Gaiani, N. Costanza, G. Ferrari, P. Ferrari, G. Corrado, S. Concetti and V. Fornarola. In situ echoguided extracorporeal shock wave lithotripsy of ureteric stones with the Dornier MPL 9000: a multicentric study group. *Journal/Br J Urol* 1994;487-493.
- [48] T. Knoll, L. Trojan, A. Haecker, M. S. Michel, K. U. Kohrmann and P. Alken. [Minimally-invasive therapy of urinary stones]. *Journal/Aktuelle Urol* 2003;313-318.
- [49] K. T. Pace, M. J. Weir, N. Tariq and R. J. Honey. Low success rate of repeat shock wave lithotripsy for ureteral stones after failed initial treatment. *Journal/J Urol* 2000;1905-1907.
- [50] A. G. Hofstetter. Lasergestützte Operationsverfahren in der Urologie. *Journal/Laserlithotripsie* 2003;109.
- [51] A. E. Krambeck, M. T. Gettman, A. L. Rohlinger, C. M. Lohse, D. E. Patterson and J. W. Segura. Diabetes mellitus and hypertension associated with shock wave lithotripsy of renal and proximal ureteral stones at 19 years of followup. *Journal/J Urol* 2006;1742-1747.
- [52] P. J. Bastian and H. P. Bastian. [Outpatient extracorporeal shock wave lithotripsy. Prospective evaluation of 2937 cases]. *Journal/Urologe A* 2004;829-835.
- [53] R. Devarajan, M. Ashraf, R. O. Beck, R. J. Lemberger and M. C. Taylor. Holmium: YAG lasertripsy for ureteric calculi: an experience of 300 procedures. *Journal/Br J Urol* 1998;342-347.
- [54] H. A. Razvi, J. D. Denstedt, S. S. Chun and J. L. Sales. Intracorporeal lithotripsy with the holmium:YAG laser. *Journal/J Urol* 1996;912-914.
- [55] J. M. Teichman, R. D. Rao, V. J. Rogenes and J. M. Harris. Ureteroscopic management of ureteral calculi: electrohydraulic versus holmium:YAG lithotripsy. *Journal/J Urol* 1997;1357-1361.

- [56] O. M. Elashry, A. M. Elbahnasy, G. S. Rao, S. Y. Nakada and R. V. Clayman. Flexible ureteroscopy: Washington University experience with the 9.3F and 7.5F flexible ureteroscopes. *Journal/J Urol* 1997;2074-2080.
- [57] P. Menezes, A. Dickinson and A. G. Timoney. Flexible ureterorenoscopy for the treatment of refractory upper urinary tract stones. *Journal/BJU Int* 1999;257-260.
- [58] A. J. Troy, T. Anagnostou and D. A. Tolley. Flexible upper tract endoscopy. *Journal/BJU Int* 2004;671-679.
- [59] M. Sofer, J. D. Watterson, T. A. Wollin, L. Nott, H. Razvi and J. D. Denstedt. Holmium:YAG laser lithotripsy for upper urinary tract calculi in 598 patients. *Journal/J Urol* 2002;31-34.
- [60] D. M. Albala, D. G. Assimos, R. V. Clayman, J. D. Denstedt, M. Grasso, J. Gutierrez-Aceves, R. I. Kahn, R. J. Leveillee, J. E. Lingeman, J. N. Macaluso, Jr., L. C. Munch, S. Y. Nakada, R. C. Newman, M. S. Pearle, G. M. Preminger, J. Teichman and J. R. Woods. Lower pole I: a prospective randomized trial of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrostolithotomy for lower pole nephrolithiasis-initial results. *Journal/J Urol* 2001;2072-2080.
- [61] F. Francesca, R. Felipetto, F. Mosca, U. Boggi, G. Rizzo and R. Puccini. Percutaneous nephrolithotomy of transplanted kidney. *Journal/J Endourol* 2002;225-227.
- [62] T. Knoll, G. Wendt-Nordahl and P. Alken. [Clinical value of percutaneous nephrolithotomy]. *Journal/Urologe A* 2005;299-306; quiz 307-298.
- [63] G. V. Raj, B. K. Auge, A. Z. Weizer, J. D. Denstedt, J. D. Watterson, D. T. Beiko, D. G. Assimos and G. M. Preminger. Percutaneous management of calculi within horseshoe kidneys. *Journal/J Urol* 2003;48-51.
- [64] H. G. Tiselius, D. Ackermann, P. Alken, C. Buck, P. Conort and M. Gallucci. Guidelines on urolithiasis. *Journal/Eur Urol* 2001;362-371.
- [65] S. C. Kim, R. L. Kuo and J. E. Lingeman. Percutaneous nephrolithotomy: an update. *Journal/Curr Opin Urol* 2003;235-241.
- [66] M. S. Michel, L. Trojan and J. J. Rassweiler. Complications in percutaneous nephrolithotomy. *Journal/Eur Urol* 2007;899-906; discussion 906.
- [67] T. Knoll, G. Wendt-Nordahl, L. Trojan, A. Wenke, N. Roeder and P. Alken. [Current aspects of stone therapy]. *Journal/Aktuelle Urol* 2005;47-54.
- [68] M. Grasso and M. Ficazzola. Retrograde ureteropyeloscopy for lower pole caliceal calculi. *Journal/J Urol* 1999;1904-1908.
- [69] J. E. Lingeman, Y. I. Siegel, B. Steele, A. W. Nyhuis and J. R. Woods. Management of lower pole nephrolithiasis: a critical analysis. *Journal/J Urol* 1994;663-667.
- [70] C. Obek, B. Onal, K. Kantay, M. Kalkan, V. Yalcin, A. Oner, V. Solok and N. Tansu. The efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy for isolated lower pole calculi compared with isolated middle and upper caliceal calculi. *Journal/J Urol* 2001;2081-2084; discussion 2085.
- [71] M. C. Cheung, F. Lee, S. K. Yip and P. C. Tam. Outpatient holmium laser lithotripsy using semirigid ureteroscope. Is the treatment outcome affected by stone load? *Journal/Eur Urol* 2001;702-708.
- [72] K. Matsuoka, M. Inoue, S. Iida, K. Tomiyasu and S. Noda. Endoscopic antegrade laser incision in the treatment of urethral stricture. *Journal/Urology* 2002;968-972.
- [73] R. K. Singal, J. D. Denstedt, H. A. Razvi and S. S. Chun. Holmium:YAG laser endoureterotomy for treatment of ureteral stricture. *Journal/Urology* 1997;875-

- 880.
- [74] J. D. Watterson, M. Sofer, T. A. Wollin, L. Nott and J. D. Denstedt. Holmium: YAG laser endoureterotomy for ureterointestinal strictures. *Journal/J Urol* 2002;1692-1695.
- [75] P. J. Gilling, C. B. Cass, M. D. Cresswell, A. R. Malcolm and M. R. Fraundorfer. The use of the holmium laser in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Journal/J Endourol* 1996;459-461.
- [76] A. H. Tan, P. J. Gilling, K. M. Kennett, C. Frampton, A. M. Westenberg and M. R. Fraundorfer. A randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate with transurethral resection of the prostate for the treatment of bladder outlet obstruction secondary to benign prostatic hyperplasia in large glands (40 to 200 grams). *Journal/J Urol* 2003;1270-1274.
- [77] A. Westenberg, P. Gilling, K. Kennett, C. Frampton and M. Fraundorfer. Holmium laser resection of the prostate versus transurethral resection of the prostate: results of a randomized trial with 4-year minimum long-term followup. *Journal/J Urol* 2004;616-619.
- [78] H. A. Syed, C. S. Biyani, N. Bryan, S. J. Brough and C. S. Powell. Holmium:YAG laser treatment of recurrent superficial bladder carcinoma: initial clinical experience. *Journal/J Endourol* 2001;625-627.
- [79] K. D. Salewski. *Medizinische Anwendungen von Lasern*. 20.
- [80] M. J. Bader, R. Sroka, C. Gratzke, M. Seitz, P. Weidlich, M. Staehler, A. Becker, C. G. Stief and O. Reich. Laser Therapy for Upper Urinary Tract Transitional Cell Carcinoma: Indications and Management. *Journal/Eur Urol* 2008;
- [81] S. GmbH. AURIGA Das innovative Lasersystem für die minimal invasive Chirurgie.
- [82] H. Albrecht, E. Rohde, F. Zgoda and G. Müller. *Lasersysteme*. *Journal/Medizintechnik* 2007;
- [83] E. D. Jansen, T. Asshauer, M. Frenz, M. Motamedi, G. Delacretaz and A. J. Welch. Effect of pulse duration on bubble formation and laser-induced pressure waves during holmium laser ablation. *Journal/Lasers Surg Med* 1996;278-293.
- [84] W. Falkenstein. *Der Holmium-Laser in der Urologie*. 2004;7.
- [85] M. Grasso and Y. Chalik. Principles and applications of laser lithotripsy: experience with the holmium laser lithotrite. *Journal/J Clin Laser Med Surg* 1998;3-7.
- [86] J. M. Teichman, G. J. Vassar and R. D. Glickman. Holmium:yttrium-aluminum-garnet lithotripsy efficiency varies with stone composition. *Journal/Urology* 1998;392-397.
- [87] D. J. Ricchiuti, M. C. Smaldone, B. L. Jacobs, A. M. Smaldone, S. V. Jackman and T. D. Averch. Staged retrograde endoscopic lithotripsy as alternative to PCNL in select patients with large renal calculi. *Journal/J Endourol* 2007;1421-1424.
- [88] J. A. Leijte, J. R. Oddens and T. M. Lock. Holmium laser lithotripsy for ureteral calculi: predictive factors for complications and success. *Journal/J Endourol* 2008;257-260.
- [89] E. R. Tawfik and D. H. Bagley. Management of upper urinary tract calculi with ureteroscopic techniques. *Journal/Urology* 1999;25-31.
- [90] S. Pierre and G. M. Preminger. Holmium laser for stone management. *Journal/World Journal of Urology* 2007;235-239.
- [91] F. C. Delvecchio, B. K. Auge, R. M. Brizuela, A. Z. Weizer, P. Zhong and G.

- M. Preminger. In vitro analysis of stone fragmentation ability of the FREDDY laser. *Journal/J Endourol* 2003;177-179.
- [92] F. G. El-Anany, H. M. Hammouda, H. A. Maghraby and M. A. Elakkad. Retrograde ureteropyeloscopic holmium laser lithotripsy for large renal calculi. *Journal/BJU Int* 2001;850-853.
- [93] M. Grasso, M. Conlin and D. Bagley. Retrograde ureteropyeloscopic treatment of 2 cm. or greater upper urinary tract and minor Staghorn calculi. *Journal/J Urol* 1998;346-351.
- [94] B. K. Hollenbeck, T. G. Schuster, G. J. Faerber and J. S. Wolf, Jr. Comparison of outcomes of ureteroscopy for ureteral calculi located above and below the pelvic brim. *Journal/Urology* 2001;351-356.
- [95] D. B. Johnson and M. S. Pearle. Complications of ureteroscopy. *Journal/Urol Clin North Am* 2004;157-171.
- [96] Y. Shao, J. Zhuo, X. W. Sun, W. Wen, H. T. Liu and S. J. Xia. Nonstented versus routine stented ureteroscopic holmium laser lithotripsy: a prospective randomized trial. *Journal/Urol Res* 2008;259-263.
- [97] G. Nabi, J. Cook, J. N'Dow and S. McClinton. Outcomes of stenting after uncomplicated ureteroscopy: systematic review and meta-analysis. *Journal/BMJ* 2007;572.
- [98] M. Desai, P. Jain, A. Ganpule, R. Sabnis, S. Patel and P. Shrivastav. Developments in technique and technology: the effect on the results of percutaneous nephrolithotomy for staghorn calculi. *Journal/BJU Int* 2009;542-548; discussion 548.
- [99] J. M. Riley, L. Stearman and S. Troxel. Retrograde ureteroscopy for renal stones larger than 2.5 cm. *Journal/J Endourol* 2009;1395-1398.
- [100] A. Breda, O. Ogunyemi, J. T. Leppert, J. S. Lam and P. G. Schulam. Flexible ureteroscopy and laser lithotripsy for single intrarenal stones 2 cm or greater--is this the new frontier? *Journal/J Urol* 2008;981-984.
- [101] U. Nagele, T. Knoll, D. Schilling, M. S. Michel and A. Stenzl. [Lower pole calyceal stones]. *Journal/Urologe A* 2008;875-884.
- [102] F. Soucy, R. Ko, M. Duvdevani, L. Nott, J. D. Denstedt and H. Razvi. Percutaneous nephrolithotomy for staghorn calculi: a single center's experience over 15 years. *Journal/J Endourol* 2009;1669-1673.
- [103] W. J. Lee, A. D. Smith, V. Cubelli, G. H. Badlani, B. Lewin, F. Vernace and E. Cantos. Complications of percutaneous nephrolithotomy. *Journal/AJR Am J Roentgenol* 1987;177-180.
- [104] M. L. Stoller, D. Bolton, M. St Lezin and M. Lawrence. Percutaneous nephrolithotomy in the elderly. *Journal/Urology* 1994;651-654.
- [105] M. Cocuzza, J. R. Colombo, Jr., A. L. Cocuzza, F. Mascarenhas, F. Vicentini, E. Mazzucchi and M. Srougi. Outcomes of flexible ureteroscopic lithotripsy with holmium laser for upper urinary tract calculi. *Journal/Int Braz J Urol* 2008;143-149; discussion 149-150.
- [106] B. K. Hollenbeck, T. G. Schuster, G. J. Faerber and J. S. Wolf. Flexible ureteroscopy in conjunction with in situ lithotripsy for lower pole calculi. *Journal/Urology* 2001;859-863.
- [107] T. G. Schuster, B. K. Hollenbeck, G. J. Faerber and J. S. Wolf, Jr. Ureteroscopic treatment of lower pole calculi: comparison of lithotripsy in situ and after displacement. *Journal/J Urol* 2002;43-45.
- [108] J. Kourambas, F. C. Delvecchio, R. Munver and G. M. Preminger. Nitinol stone retrieval-assisted ureteroscopic management of lower pole renal calculi.

- Journal/Urology 2000;935-939.
- [109] I. A. Ghoneim, M. N. El-Ghoneimy, A. E. El-Naggar, K. M. Hammoud, M. Y. El-Gammal and A. A. Morsi. Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy in Impacted Upper Ureteral Stones: A Prospective Randomized Comparison Between Stented and Non-stented Techniques. Journal/Urology 2009;
- [110] C. F. Wu, J. J. Shee, W. Y. Lin, C. L. Lin and C. S. Chen. Comparison between extracorporeal shock wave lithotripsy and semirigid ureterorenoscope with holmium:YAG laser lithotripsy for treating large proximal ureteral stones. Journal/J Urol 2004;1899-1902.
- [111] R. F. Youssef, A. R. El-Nahas, A. M. El-Assmy, N. A. El-Tabey, A. S. El-Hefnawy, I. Eraky, M. R. El-Kenawy, H. A. El-Kappany and K. Z. Sheir. Shock wave lithotripsy versus semirigid ureteroscopy for proximal ureteral calculi (<20 mm): a comparative matched-pair study. Journal/Urology 2009;1184-1187.