

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik

Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Christian G. Stief



**Einfluss der Laserpulsform bei der Behandlung von Harnsteinen im oberen
Harntrakt**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von Linus Kaspar Balbach

aus Lünen (Westfalen)

im Jahr 2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Frank Strittmatter

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Oliver Reich
PD Dr. Bernhard G. Weiß

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.02.2023

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>6</u>
<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>7</u>
<u>1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG</u>	<u>8</u>
1.1 HINTERGRUND ZUR HARNSTEINERKRANKUNG (UROLITHIASIS)	8
1.1.1 EPIDEMIOLOGIE	8
1.1.2 ÄTIOLOGIE & RISIKOFAKTOREN	9
1.1.3 SYMPTOMATIK.....	13
1.1.4 DIAGNOSTIK DER UROLITHIASIS	13
1.1.5 THERAPIE DER UROLITHIASIS.....	14
1.2 INTRAKORPORALE LASERLITHOTRIPSIE	16
1.2.1 GRUNDLAGEN DER LASERPHYSIK.....	16
1.2.2 GESCHICHTE DES LASERS.....	18
1.2.3 DER HOLMIUM-YTTRIUM-ALUMINIUMGRANAT-LASER (Ho:YAG)	19
1.2.4 LASEREINSTELLUNG & FRAGMENTIERUNGSMODI.....	24
<u>2 MATERIAL UND METHODEN</u>	<u>27</u>
2.1 STUDIENDESIGN UND – POPULATION	27
2.2 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	28
2.3 OPERATIONSVERFAHREN	28
2.4 MEDILAS H SOLVO	29
2.5 PULSFORMEN.....	30
2.6 DATENERHEBUNG	34
2.7 PRIMÄRE UND SEKUNDÄRE ENDPUNKTE.....	35
2.8 STATISTIK.....	35
<u>3 ERGEBNISSE.....</u>	<u>37</u>
3.1 STUDIENKOLLEKTIV	37
3.1.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA GRUPPE 1	37
3.1.2 PATIENTENCHARAKTERISTIKA GRUPPE 2	39
3.2 ERGEBNISSE FÜR URETERSTEINE	40
3.3 ERGEBNISSE FÜR NIERENSTEINE.....	41
<u>4 DISKUSSION</u>	<u>44</u>
<u>5 AUSBLICK.....</u>	<u>55</u>
<u>6 ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>57</u>
<u>7 LITERATURVERZEICHNIS.....</u>	<u>59</u>
<u>8 DANKSAGUNG.....</u>	<u>62</u>

Abkürzungsverzeichnis

SPS: standard pulse shape

NPS1: new pulse shape 1

NPS2: new pulse shape 2

MET: medikamentöse expulsive Therapie

ESWL: extrakorporale Stoßwellenlithotripsie

URS: Ureterorenoskopie

PCNL: perkutane Nephrolitholapaxie

N: Anzahl

M: Mittelwert

SD: standard deviation = Standardabweichung

Ho:YAG: Holmium-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat

FD: Full Duration

FDHM: Full Duration at Half Maximum = Halbwertsbreite

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Veränderung der Prävalenz der Urolithiasis in den USA seit 1980, modifiziert nach [3].....	9
Abbildung 2: Dampfblase bei Abgabe der Laserenergie an der Faserspitze, (mit freundlicher Genehmigung v. Dr. M. Eisel, Urologisches Laserforschungslabor, LIFE-Zentrum, LMU München)	20
Abbildung 3: Schockwelle durch Kollabieren der Dampfblase, (mit freundlicher Genehmigung v. Dr. M. Eisel, Urologisches Laserforschungslabor, LIFE-Zentrum, LMU München)	21
Abbildung 4: Kurzer Puls, (mit freundlicher Genehmigung v. Dr. M. Eisel, Urologisches Laserforschungslabor, LIFE-Zentrum, LMU München)	22
Abbildung 5: Kurzer Puls, (mit freundlicher Genehmigung v. Dr. M. Eisel, Urologisches Laserforschungslabor, LIFE-Zentrum, LMU München)	24
Abbildung 6: Laserstrahlprofil der Pulsform SPS (standard pulse shape), (mit freundlicher Genehmigung von Dornier MedTech, Weßling, Deutschland)	31
Abbildung 7: Laserstrahlprofil der Pulsform NPS1 (new pulse shape 1), (mit freundlicher Genehmigung von Dornier MedTech, Weßling, Deutschland)	32
Abbildung 8: Laserstrahlprofil der Pulsform NPS2 (new pulse shape 2), (mit freundlicher Genehmigung von Dornier MedTech, Weßling, Deutschland)	33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gesamtdauer (FD) und Halbwertsbreite (FDHM) der Pulsformen SPS, NPS1 und NPS2	30
Tabelle 2: Patientencharakteristika Gruppe 1, Uretersteine (SPS vs. NPS1)	38
Tabelle 3: Patientencharakteristika Gruppe 2, Nierensteine (SPS vs. NPS2).....	40
Tabelle 4: Ergebnisse Gruppe 1, Uretersteine (SPS vs. NPS1)	41
Tabelle 5: Ergebnisse Gruppe 2, Nierensteine (SPS vs. NPS2).....	43

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Hintergrund zur Harnsteinerkrankung (Urolithiasis)

1.1.1 Epidemiologie

Die Urolithiasis ist eine weltweit vorkommende Erkrankung mit einer stetig steigenden Inzidenz. Lag diese in Deutschland 1979 noch bei 0,54 %, stieg die Inzidenz bis ins Jahr 2001 auf 1,54 % an. Die Prävalenz stieg von 4 % auf 4,7 %. In der Gruppe der 50- bis 64-Jährigen gab im Jahr 2001 jeder zehnte Mann an, schon einmal unter einer Urolithiasis gelitten zu haben (9,7 %). Bei den Frauen waren es 5,9 % [1]. Ähnlich verhält es sich in den USA, in der eine von elf Personen mindestens einmal im Leben an einer Urolithiasis erkrankt. Untersuchungen haben gezeigt, dass dies Kosten von bis zu 10 Milliarden US-Dollar jährlich verursacht [2]. Im Jahr 2012 lag die Prävalenz von Nierensteinen bei 8,8 % unter den Erwachsenen, 1994 waren es noch 5,2 % und 1980 nur 3,8 % [3]. Dies entspricht einer Verdoppelung innerhalb von 30 Jahren (vgl. Abb. 1). Im Geschlechtervergleich erkrankten Männer mit 10,6 % häufiger als Frauen (7,1 %). Signifikante Unterschiede scheint es außerdem zwischen den einzelnen Ethnien zu geben: Afroamerikaner erkrankten wesentlich seltener (4,3 % Prävalenz) als Kaukasier (10,3 %) [3, 4].

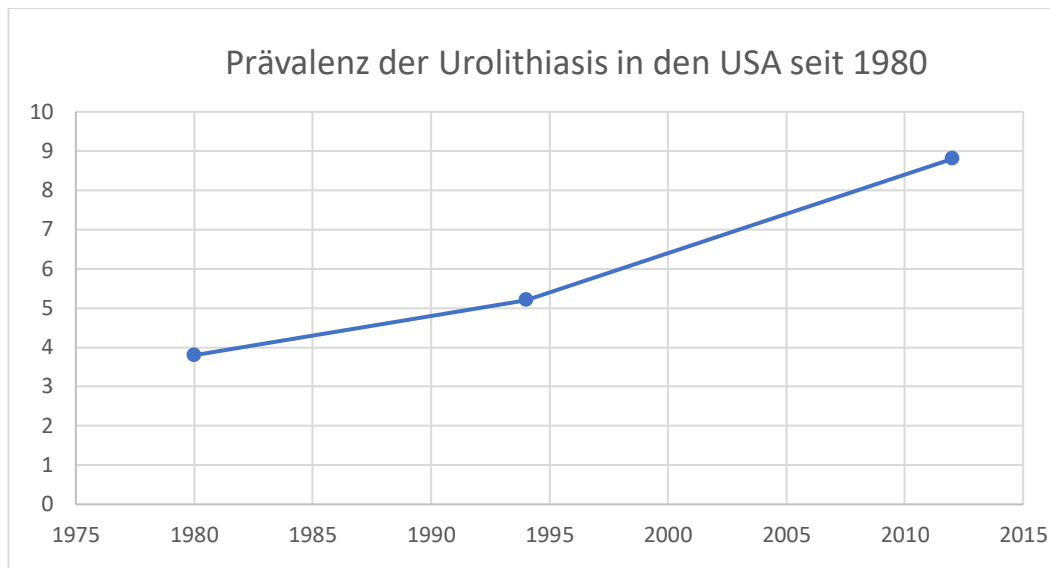


Abbildung 1: Veränderung der Prävalenz der Urolithiasis in den USA seit 1980, modifiziert nach [3]

Dass die Urolithiasis eine ernsthafte Erkrankung ist und diese nach wie vor zum Tode führen kann, zeigt eine aktuelle Studie vom Kum et al. aus 2016. In einem Beobachtungszeitraum von insgesamt 15 Jahren verstarben in England und Wales insgesamt 1954 Patienten an einer Urolithiasis. Dies entspricht 130 Todesfällen pro Jahr [5].

1.1.2 Ätiologie & Risikofaktoren

Die Ursachen der Urolithiasis sind vielfältig. Voraussetzung ist eine Änderung der chemischen Zusammensetzung des Urins, des Löslichkeitsproduktes bestimmter Stoffe und somit eine Erhöhung der Lithogenität.

Schlechte Ernährungsgewohnheiten, ein negativer Flüssigkeitshaushalt und ein Mangel an täglicher Bewegung erhöhen das Risiko, an einer Urolithiasis zu erkranken [6-9].

Anatomische Gegebenheiten wie Nierenbeckenabgangsenge, Kelchdivertikel und

Nierendystopien, sowie verschiedene Stoffwechseldefekte wie Hyperparathyreodismus, Zystinurie oder die renal-tubuläre Azidose begünstigen die Ausbildung von Steinen im Harntrakt [10].

1.1.2.1 Säure-Basen-Haushalt

Eine wichtige Rolle in der Steinentstehung spielen Störungen im Säure-Basen-Haushalt. Da der Körper nur sehr geringe Abweichungen toleriert, existieren insbesondere auf renal-er Ebene Puffersysteme, um H⁺-Ionen zu eliminieren. Dies erfolgt durch Titrierung von Ammoniak, Phosphat, Zitat, Kreatinin und Urat.

Eine metabolische Azidose führt durch vermehrte intestinale Resorption, erhöhte Freisetzung aus dem Knochen und Hemmung der renalen Rückresorption zu einer Steigerung der Konzentration lithogener Substanzen wie Phosphat, Kalzium und Oxalat im Urin. Als wichtiger Inhibitor der Steinbildung gilt Zitat. Der Zitatgehalt im Urin nimmt jedoch durch vermehrte Rückresorption bei Azidose ab. [11]

Nicht nur der systemische pH-Wert, sondern auch der des Urins selbst beeinflusst die Steinentstehung. Ein niedriger Urin-pH-Wert provoziert die Bildung von Harnsäure- und Kalziumoxalatsteinen, wobei im alkalischen Milieu vermehrt Kalziumphosphatsteine entstehen können. [12]

1.1.2.2 Stoffwechseldefekte

Verschiedene Stoffwechseldefekte können zur Entstehung der Urolithiasis beitragen. Hierzu zählt der Hyperparathyreodismus. Hier kommt es zu einem erhöhten Spiegel des Parathormons, welches eine zentrale Rolle im Calciumhaushalt einnimmt. Das Parathormon bewirkt einen Anstieg des Serumcalciums und in der Folge eine

Hypercalciurie. Gleichzeitig bewirkt es auch eine vermehrte Phosphatausscheidung in der Niere, sodass es bei Überschreitung des Löslichkeitsproduktes zur Bildung von Calciumphosphatsteinen kommt. Tay et al. fanden 2018 in einem Kollektiv von 96 asymptomatischen Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus bei 21 % der Teilnehmer eine Urolithiasis. Die Calcium-Ausscheidung im 24-h-Urin war bei diesen um 47 % erhöht [13].

Bei der renal-tubulären Azidose vom Typ I kommt es zu einer systemischen Azidose. Durch die resultierende Verminderung der Zitratausscheidung kommt es zur vermehrten Bildung von Kalziumphosphatsteinen. Beim Typ IV kommt es durch Aldosteronmangel zu einer verminderten Natriumresorption und somit zur Retention von Kalium und H⁺-Ionen. Die Hyperkaliämie wiederum hemmt die Ammoniaksynthese. Aufgrund des fehlenden Ammoniaks kann kein H⁺ mehr gebunden werden und der Urin wird sauer. Deshalb wird bei der renal-tubulären Azidose Typ IV die Harnsäuresteinbildung gefördert [11, 12, 14].

1.1.2.3 Medikamente

Insgesamt 1-2 % aller Steinereignisse werden durch Medikamente verursacht [15, 16]. Die Konkreme entstehen dabei entweder durch eine Veränderung der Urinzusammensetzung (unter anderem Hyperkalziurie und/oder pH-Wert-Veränderungen) und somit einer Erhöhung der Lithogenität oder durch Präzipitation des Medikamentes selbst, beziehungsweise seiner Metaboliten im Urin.

Eine besondere Stellung bei den genannten Medikamenten nehmen die Protease-Inhibitoren ein, welche in der HIV-Behandlung eingesetzt werden. Sie sind für einen Großteil der Medikamenten-induzierten Steine verantwortlich [17]. Substanzen wie

Indinavir, Atazanavir und Darunavir können im Urin auskristallisieren [18] und scharfkantige Konkremente bilden.

1.1.2.4 Körpergewicht und Ernährung

Die veränderten Ernährungsgewohnheiten der Menschen, vor allem der westlichen Industrienationen, und damit das vermehrte Auftreten des metabolischen Syndroms, hängen eng mit der steigenden Inzidenz der Urolithiasis zusammen.

Wang et al. zeigten im Jahr 2018 in einer Metaanalyse von 9 Studien mit fast 6000 Steinpatienten, dass Patienten mit einem $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ mehr Promotoren der Kristallisation, also Substanzen wie Calcium, Oxalat und Harnsäure im 24h-Urin ausschieden, als Patienten mit Normalgewicht.

Der pH-Wert des Urins von Patienten mit einem $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ist niedriger, das Risiko für Urolithiasis bei Übergewicht und Adipositas steigt [19]. Dabei beobachtet man eine deutliche Steigerung des Anteils an Harnsäuresteinen mit steigendem BMI. Bei Patienten mit einem normalen BMI beträgt die Anzahl an Harnsäuresteinen nur circa 7 %, bei Patienten mit einem BMI über 30 sind es fast 29 % [7].

1.1.2.5 Harnwegsinfekte

Harnwegsinfekte können zur Bildung von Struvitsteinen führen und stellen eine komplexe therapeutische Situation dar. Einerseits führen Infektionen mit Ureasebildenden Bakterien, wie Proteus, Klebsiellen, Pseudomonaden und Staphylokokken zu einer Alkalisierung des Urins ($\text{pH} > 7$). Bei Überschreitung des Löslichkeitsproduktes von Magnesium-, Ammonium- und Phosphat-Ionen können sich dann Magnesiumammoniumphosphatsteine (Struvitsteine) bilden [20-22]. Andererseits

gelten Harnsteine selbst als Risikofaktor für die Entstehung von Harnwegsinfekten, da sich an den Konkrementen Bakterien festsetzen können. Frauen sind durch die anatomischen Verhältnisse der Urethra wesentlich häufiger betroffen. Dos Santos et al. fanden 2017 in einer Studie mit über 1700 Steinpatienten bei 11,6 % der Teilnehmer einen Harnwegsinfekt, 112 waren Frauen, nur 13 Männer [23].

1.1.3 Symptomatik

Die Klinik der Urolithiasis ist bei den meisten Patienten weitgehend ähnlich und abhängig von der Lokalisation des Steines. Nicht jeder Stein muss symptomatisch sein. Die Symptomatik beginnt meist erst mit Abgang des Steines. Steine im Harnleiter verursachen durch die Steinbewegung typischerweise stärkste kolikartige Schmerzen in Flanke und Abdomen. Ausstrahlende Schmerzen sind häufig, vor allem in Unterbauch, Leiste, Schamlippen oder Hoden. Liegt der Stein prävesikal, kann es zu imperativem Harndrang und Pollakisurie kommen. [24]

Begleitet werden kann die Nierenkolik von verschiedenen Allgemeinsymptomen wie Dysurie, Unruhe, Übelkeit und Erbrechen. Die Patienten weisen oft klopfschmerzhaftes Nierenlager auf. Infolge von Schleimhautverletzungen durch scharfkantige Steine kommt es nahezu pathognomonisch zur (Mikro-)Hämaturie. Eine durch einen obstruktiven Stein verursachte infizierte Harnstauungsniere kann zu einer Urosepsis führen. [25, 26]

1.1.4 Diagnostik der Urolithiasis

Neben wichtigen allgemeingültigen diagnostischen Hilfsmitteln wie die Anamnese, die körperliche Untersuchung, die Labor und Urinuntersuchung, sind die Bildgebenden

Verfahren für das weitere Vorgehen und die Therapieentscheidung ausgesprochen wichtig. Auch wenn die Ultraschalluntersuchung wegen ihrer Verfügbarkeit in der Regel das erste bildgebende Verfahren bei Patienten mit einer Urolithiasis ist, gehören die Computer Tomographie (CT) in low-Dose Technik zur Standard Diagnostik. CT mit Kontrastmittel oder MRT erweitern in speziellen Fällen das diagnostische Armentarium. Unter anderem spezielle, innovative Verfahren wie das Dual-Energy zur Steintypisierung werden in Zukunft in Abhängigkeit der Verfügbarkeit eine weitere zentrale Rolle in der Diagnostik einnehmen [27].

1.1.5 Therapie der Urolithiasis

Die Therapie der Urolithiasis ist von vielen Faktoren wie Steingröße und -lokalisation, Komorbidität und Patientenwunsch abhängig. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen der konservativen und der interventionellen (operativen) Therapie.

1.1.5.1 Konservative Therapie

Da die Patienten in der Akutsituation unter stärksten Schmerzen leiden, steht in der konservativen Therapie die Spasmoanalgesie an oberster Stelle. Nichtsteroidale Antiphlogistika wie Diclofenac und Ibuprofen sowie Nicht-Opioide wie Metamizol zeigen eine sehr gute Wirksamkeit in der Akutsituation. Metamizol hat zusätzlich eine gute spasmolytische Wirkung und senkt so den intraluminalen Druck im Harnleiter.

Bei Steinen unter 5 mm Größe und unauffälligen Infekt- und Retentionsparametern ist aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit für einen spontanen Steinabgang ein abwartendes Vorgehen möglich. Verschiedene Quellen geben den Anteil spontan abgegangener Steine bei 4 - 5 mm Steingröße zwischen 68 % und 95 % an [27].

Mithilfe der medikamentösen expulsiven Therapie (MET) soll die Abgangswahrscheinlichkeit eines Steines im Harnleiter erhöht und eine Schmerzreduktion erzielt werden. Anhand von systematischen Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass mit der MET vor allem bei Harnleitersteinen von > 5 mm die spontane Abgangswahrscheinlichkeit, die Zeit bis zum Abgang und der Schmerzmittelbedarf positiv beeinflusst werden können [28, 29].

1.1.5.2 Interventionelle Therapie

Zur interventionellen Behandlung der Urolithiasis stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung: Die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL), die Ureterorenoskopie (URS) mit ihren Hilfsmitteln, die perkutane Nephrolitholapaxie (PCNL) und offene operative Verfahren.

Durch die Optimierung und Miniaturisierung der zur Verfügung stehenden Geräte im Rahmen der Ureterorenoskopie und der perkutanen Nephrolitholapaxie haben Verfahren wie die ESWL, bei der durch Stoßwellen von außen die zu behandelnden Steine zu spontan abgangsfähigen Fragmenten verkleinert werden sollen und vor allem auch die offene Steinentfernung, welche nur noch in Sondersituationen angewandt werden sollte, in den letzten Jahren an Gewicht verloren. Prinzipiell ist das Ziel von URS und PCNL (incl. der Mini-PCNL) kleine Steine in toto zu entfernen oder größere mit Hilfe von Lithotriptern oder Lasern so zu behandeln, dass sie effizient und atraumatisch aus dem Hohlraum des Urogenitaltrakts entfernt werden können.

Ein Meilenstein in der Therapie der Urolithiasis ist unter anderem die Entwicklung von Lasergeräten für die intrakorporale Laserlithotripsie, welche es

ermöglichen, nahezu alle Steine im Harntrakt zu behandeln. Ziel der Forschung ist es, die Effizienz der Laserbehandlung stetig zu optimieren.

1.2 Intrakorporale Laserlithotripsie

1.2.1 Grundlagen der Laserphysik

Licht in Form einer elektromagnetischen Strahlung breitet sich unter normalen Bedingungen in Wellenform aus. Diese schwächt sich normalerweise durch Absorption und Streuung im Raum ab. Albert Einstein stellte bereits 1917 die Theorie auf, dass unter bestimmten Voraussetzungen die Verstärkung einer Lichtwelle durch stimulierte Emission möglich ist. [30, 31]

Im Jahre 1960 entwickelte Theodore Maiman erstmals einen Versuchsaufbau, der streng monochromatische, gebündelte und kohärente Strahlung emittierte. Dabei verwendete er einen zylindrischen Rubinkristall mit planparallelen Endflächen als aktives Medium, in dessen Mantelflächen er Licht einer Blitzlampe (Pumpquelle) einstrahlte. Dieser strahlte einen Lichtstrahl mit o.g. Eigenschaften aus und wurde LASER genannt = *Light Amplification by stimulated emission of radiation* (Lichtverstärkung durch stimulierte Emission von Photonen) [30].

Prinzipiell wird für die Entstehung von normalem Licht ein Atom benötigt, das sich in einem angeregten Energiezustand befindet. Dazu absorbiert dessen Elektron zunächst die Energie eines Photons (Lichtquants) und gelangt damit in einen höheren Energiezustand. Innerhalb von 10^{-8} Sekunden erfolgt die spontane Rückkehr des Elektrons in den energetisch tieferen Grundzustand, die Anregungsenergie wird wieder abgegeben und ein weiteres Photon emittiert [31].

Um einen Laserstrahl zu erzeugen, wird eine Mehrzahl von Atomen in dem oben beschriebenen höheren Energiezustand benötigt. Dieser Zustand ist instabil und kehrt spontan in den Grundzustand zurück. Durch weiteren Energieeintrag, dem sogenannten Pumpen mithilfe einer Pumpquelle wie der Blitzlampe, kann der höhere Energiezustand länger aufrechterhalten werden. Wird ein weiteres Photon absorbiert, stimuliert dies die Rückkehr der angeregten Elektronen in den Grundzustand. Entsprechend dem Energieerhaltungssatz werden dadurch nun zwei Photonen emittiert. Diese Photonen haben dieselbe Phase und Richtung. Treffen sie wiederum auf das angeregte Nachbaratom, wird eine sogenannte Photonenlawine ausgelöst. Sie durchläuft das aktive Medium mehrfach, da es zwischen zwei planparallelen Spiegeln eingeschlossen ist. Dadurch wird der Prozess exponentiell verstärkt. Aktives Medium und Spiegel werden zusammen als Laser-Resonator bezeichnet. Einer der beiden Spiegel ist zu einem geringen Teil durchlässig, damit die Strahlung austreten kann.

Das aktive Medium besteht aus laseraktiven Ionen und bestimmt die Eigenschaften der emittierten Laserstrahlung wie die Wellenlänge. Die laseraktiven Ionen werden in verschiedene Trägermaterialien eingebracht, dies bezeichnet man als Dotierung.

Man unterscheidet zwischen Festkörperlasern, Gaslasern, Flüssigkeitslasern und Halbleiterlasern. Je nach Betriebsart der Pumpquelle (Blitzlichtlampe oder Bogenlampe) entsteht die Laserstrahlung gepulst oder kontinuierlich. Durch die sogenannte Güteschaltung kann eine hohe Ausgangsleistung erzeugt werden. Dabei wird der Durchlass im Resonator bis zum Erreichen einer hohen Besetzungsinversion blockiert und bei der Freigabe ein kurzer Puls hoher Leistungsdichte abgegeben [31].

1.2.1.1 Energieleitung mithilfe einer Laserfaser

Voraussetzung für eine medizinische Anwendung von Laserstrahlung ist, dass der Laserstrahl vom Generator (im Lasergerät) zum Einsatzort (z.B. am Stein) transportiert wird. Das sollte möglichst ohne relevanten Energieverlust geschehen. Zu diesem Zweck wurden flexible Übertragungssysteme aus ummanteltem Quarzglas entwickelt, die einen seitlichen Austritt des Lichts durch Totalreflexion verhindern [31].

Für die flexible und semirigide Ureterorenoskopie werden je nach Größe des Arbeitskanals des Gerätes Fasern von 150-300 μm verwendet, in größeren starren Geräten kommen auch Fasern bis zu 1000 μm zur Anwendung. Bei geringerem Faserdurchmesser lässt sich ein besserer Spülstrom erreichen. Bei höherem Faserdurchmesser können dagegen höhere Energien transportiert werden.

1.2.2 Geschichte des Lasers

Anfang der 60er Jahre wurde durch Maiman mithilfe des Rubin-Lasers die Ära der Laserlithotripsie eröffnet [32]. Die ersten Ergebnisse der Zertrümmerung von Nierensteinen in einem in vitro Modell mit einem gepulsten Rubin-Laser veröffentlichten Mulvaney und Beck im Jahre 1968 [33]. Das prinzipielle Problem der ersten Lasersysteme bestand nicht nur in der eingeschränkten Fähigkeit, alle Steinarten zu zertrümmern, sondern vor allem auch darin, die große Hitzeentwicklung am Gerät und am Stein in den Griff zu bekommen.

Nach Einführung des gepulsten Rubin-Laser-Systems konnten Pulslängen im Nanosekundenbereich generiert werden. Hierbei gelang es zumindest teilweise, das Problem mit der großen Hitzeentwicklung am Stein zu minimieren [34].

Trotz der vielversprechenden Versuchsergebnisse für den CO₂-Laser konnte keine geeignete Laserfaser entwickelt werden, beim Neodym-dotierten-Yttrium-Aluminium-Granat-Laser (Nd: YAG-Laser) war die Hitzeentwicklung am Ende der Laserfaser zu hoch. Die Hitzeentwicklung war mit einem gepulsten Nd:YAG-Laser zwar geringer, jedoch war der Faserverschleiß zu hoch. Für den „frequency-doubled double-pulse neodymium:YAG“ (FREDDY) stand zwar eine dünne Faser zur Verfügung, die den Einsatz in der flexiblen Ureterorenoskopie ermöglichte und auch die Anschaffungskosten waren vergleichsweise niedrig, jedoch zeigte er ein schlechtes Fragmentationsverhalten an hartem Steinmaterial wie Zystin. Die Schäden am umliegenden Weichgewebe wurden als gering beschrieben, was zwar im Falle der Lithotripsie erwünscht ist, ihn jedoch ungeeignet zur Behandlung anderer urologischer Indikationen macht. Hierzu zählen die Behandlung von Tumoren, Prostataenukleation oder Harnleiterengen [35].

In der Urologie setzte sich zunehmend der Holmium-dotierte Yttrium Aluminium Granat-Laser (Ho:YAG) durch, der heute bei der Behandlung von Harnsteinen als Goldstandard gilt [27].

1.2.3 Der Holmium-Yttrium-Aluminiumgranat-Laser (Ho:YAG)

Das aktive Medium in diesem Festkörperlaser ist ein mit Holmium-Ionen dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Kristall. Der Ho:YAG-Laser emittiert infrarotes Licht mit einer Wellenlänge von 2127 nm und hat mit 0,2 mm eine vergleichsweise niedrige Eindringtiefe ins Gewebe. Seine Strahlung hat eine starke Absorption in Wasser. Die

Pulsdauer ist je nach Gerät und Hersteller zwischen 50-1500 μs variierbar. Dies hat entscheidende Auswirkungen auf die Art und Weise der Steindesintegration.

1.2.3.1 Mechanische Ablation

Laserstrahlen mit kurzen Pulslängen von 150 – 300 μs und hoher Leistungsdichte erzeugen an der Steinoberfläche ein kurzlebiges Plasma aus freien Elektronen in Form einer Dampfblase (siehe Abbildung 2). Dadurch wird das umliegende flüssige Medium wie Wasser oder Blut verdrängt. Dieses dehnt sich durch weiteren Energieeintrag zunächst aus.

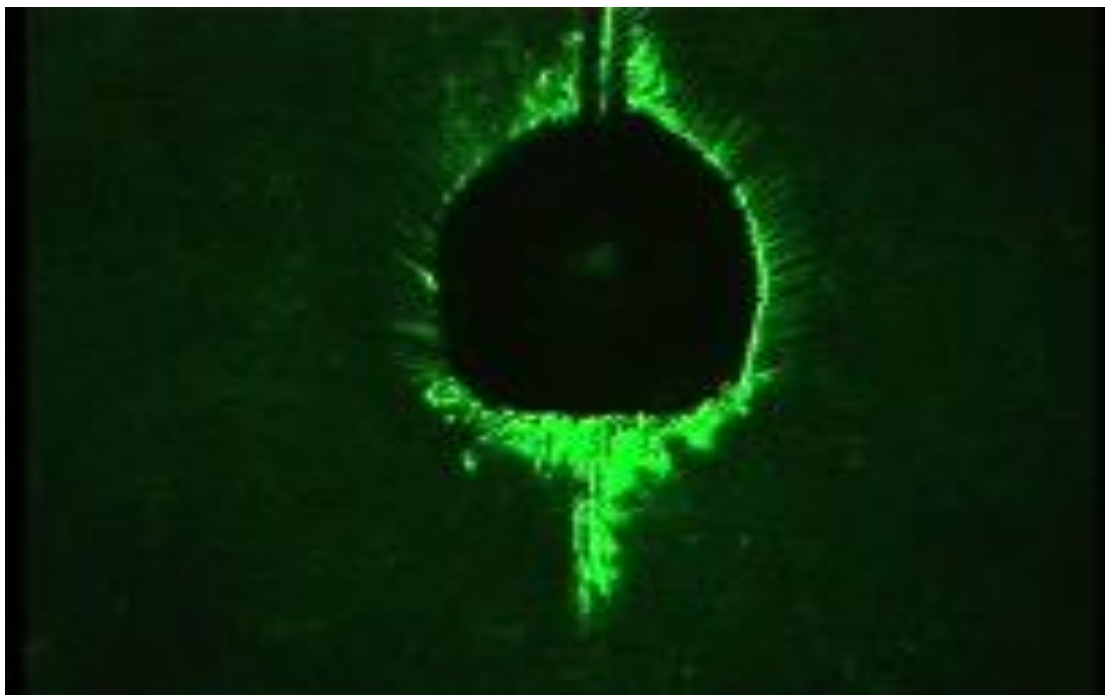


Abbildung 2: Dampfblase bei Abgabe der Laserenergie an der Faserspitze, (mit freundlicher Genehmigung v. Dr. M. Eisel, Urologisches Laserforschungslabor, LIFE-Zentrum, LMU München)

Bei Pulsende kollabiert die Dampfblase. Dies zieht eine photoakustische Stoßwelle nach sich, die den Stein zertrümmert (siehe Abbildung 3). Dies bezeichnet man als Photodisruption oder mechanische Ablation [31].

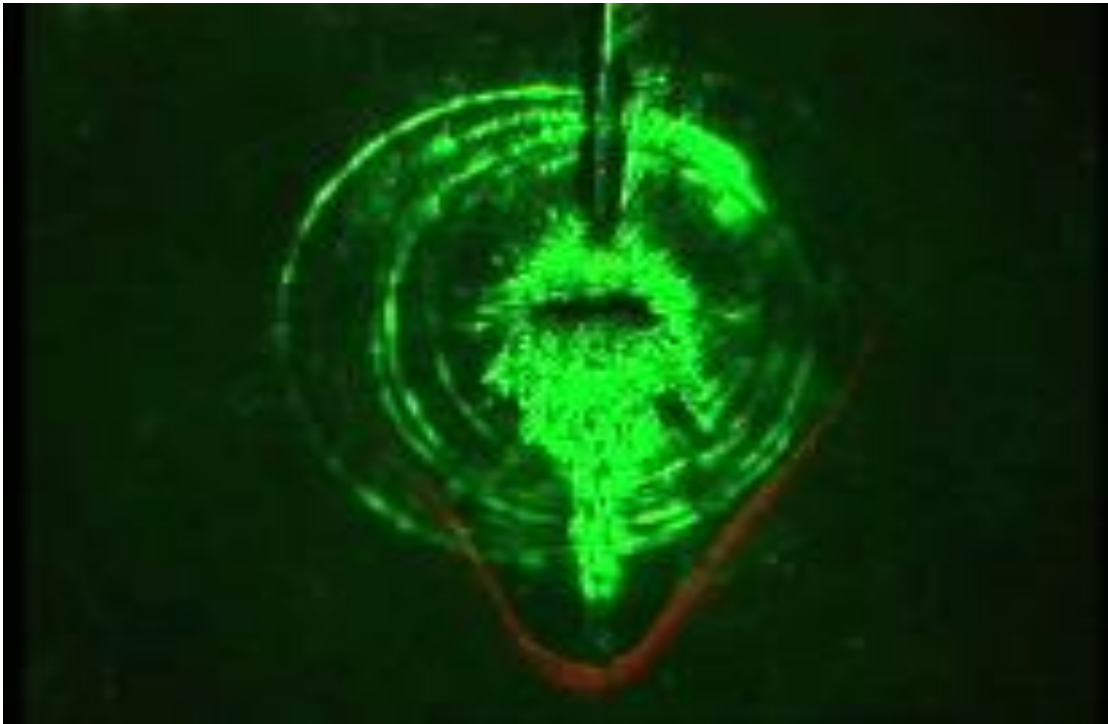


Abbildung 3: Schockwelle durch Kollabieren der Dampfblase, (mit freundlicher Genehmigung v. Dr. M. Eisel, Urologisches Laserforschungslabor, LIFE-Zentrum, LMU München)

Die Eigenschaft der hohen Absorption des Ho:YAG-Lasers in Wasser bedeutet beim kurzen Puls vor allem einen Energieverlust vor dem Stein, da die Energie des Laserstrahls nahezu vollständig bei der Entstehung der Dampfblase verbraucht wird. Deren Kollabierung verursacht dann die Desintegration des Steines, wie in Abbildung 4 in zeitlicher Abfolge zu erkennen ist.

Nachteil dieser Ablationsart ist neben der Entstehung von eher größeren Fragmenten die starke Abhängigkeit der Effizienz vom Abstand der Laserfaser zum Stein, weshalb der

Ho:YAG-Laser als Kontaktlaser bezeichnet wird. Aldoukhi et al. konnten 2019 zeigen, dass die Effizienz des Fragmentierungsvorganges mit steigendem Abstand rapide abnimmt und bereits bei 3 mm Abstand gegen Null geht [36]. Durch die Stoßwelle werden die Fragmente von der Faserspitze wegbewegt, was als Retropulsion bezeichnet wird. Diese Retropulsion erfordert die Repositionierung der Faser zur Steinoberfläche hin, verursacht so eine verlängerte Behandlungszeit und geht auf Kosten der Effizienz.

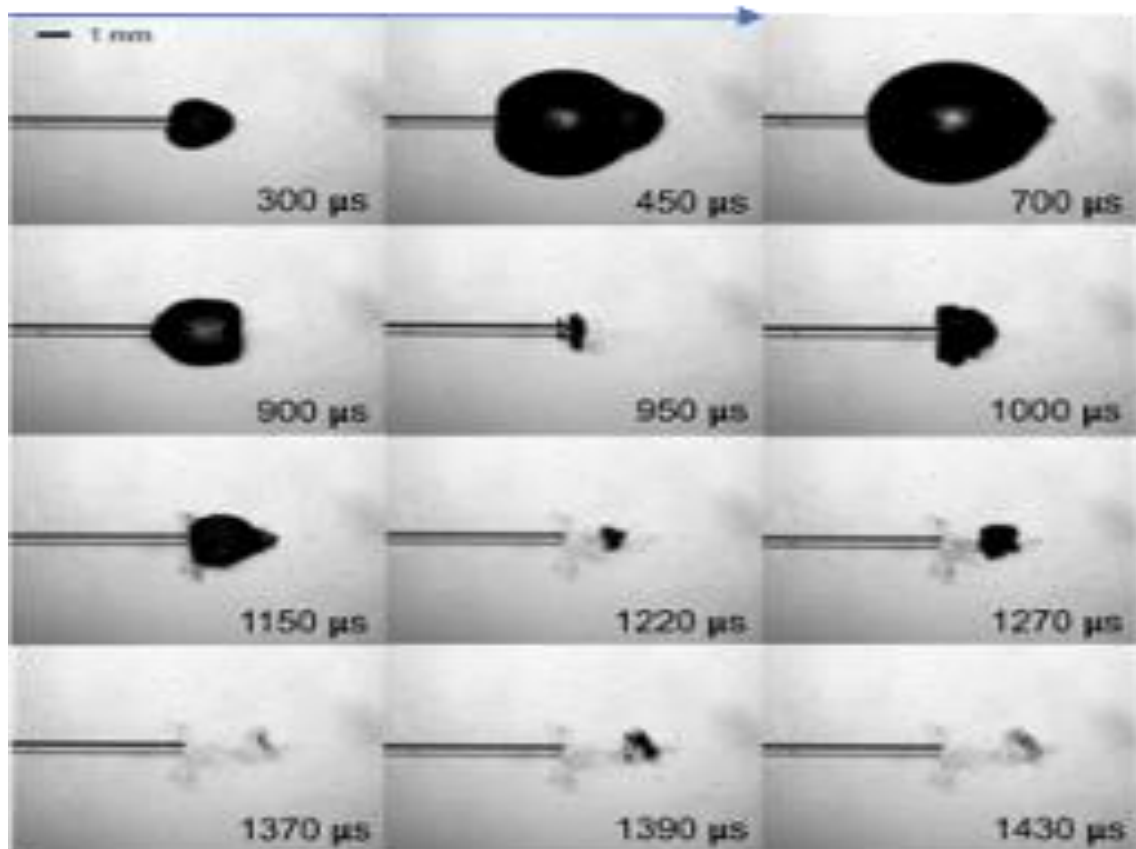


Abbildung 4: Kurzer Puls, (mit freundlicher Genehmigung v. Dr. M. Eisel, Urologisches Laserforschungslabor, LIFE-Zentrum, LMU München)

1.2.3.2 Thermomechanische Ablation

Heute verwendet man im flüssigen Medium wie dem oberen Harntrakt eher längere Pulse von $> 300 \mu\text{s}$. Diese führen zu einem zusätzlichen Effekt. Die von der Laserfaser abgegebene Energie lässt zunächst ebenfalls eine Dampfblase entstehen. Diese wird durch den längeren Puls länger aufrechterhalten. Abbildung 5 zeigt einen langen Puls von $1200 \mu\text{s}$. Hier ist der Energieeintrag in den Stein durch das spätere Kollabieren der Dampfblase höher, da die Energie nicht vom umliegenden Wasser absorbiert wird. Durch die Dampfblase (flüssigkeitsfreier Raum) kann die restliche Energie wie durch einen Tunnel direkt in den Stein gelangen, ohne weiterhin vom umliegenden flüssigen Medium absorbiert zu werden. Dieses Phänomen wurde von Isner et al. bereits 1988 beschrieben und in Analogie zur biblischen Figur als Moses Effekt bezeichnet [37].

Das in jedem Stein neben den mineralischen Komponenten auch Wasser enthalten ist, kommt es durch die nun in den Stein abgegebene Energie zur Erhitzung dieses Wassers. Dies führt zu einer Volumenausdehnung und einer damit verbundenen Fragmentierung des Steines. In diesem Zusammenhang spricht man von einer thermomechanischen Ablation [37].

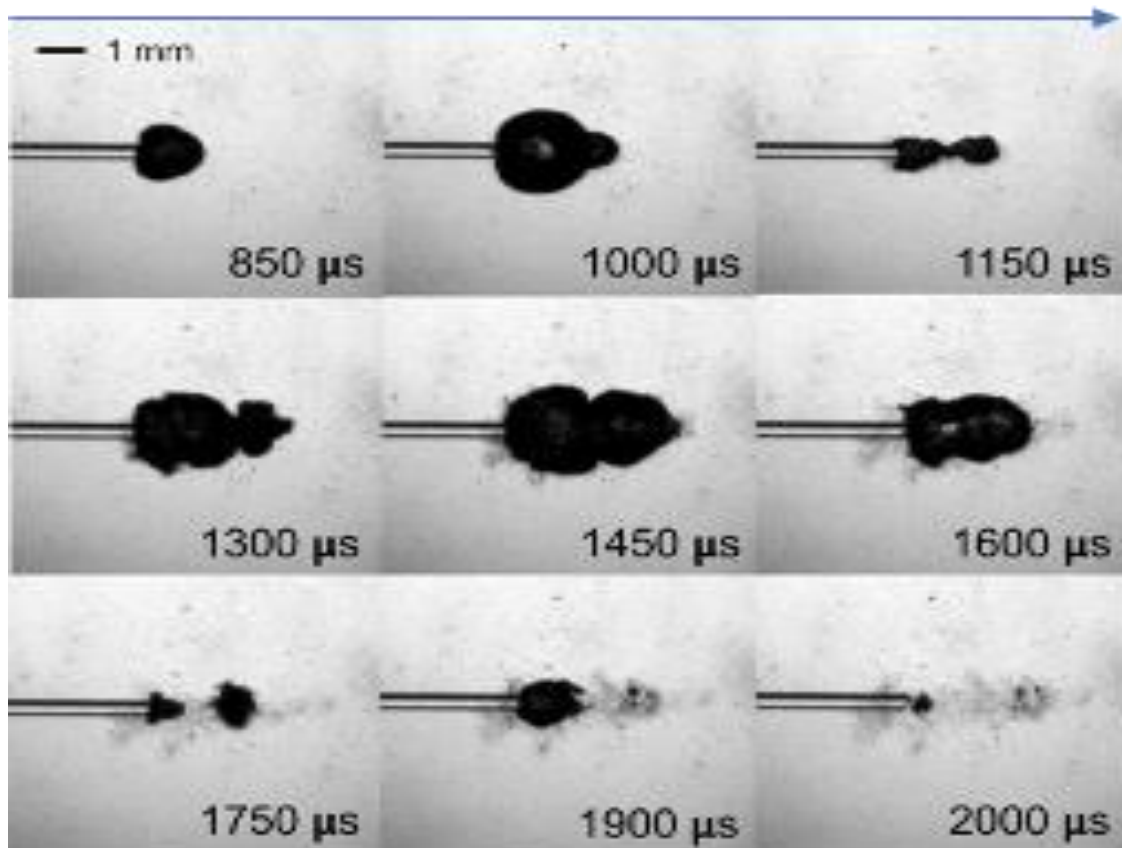


Abbildung 5: Langer Puls, (mit freundlicher Genehmigung v. Dr. M. Eisel, Urologisches Laserforschungslabor, LIFE-Zentrum, LMU München)

1.2.4 Lasereinstellung & Fragmentierungsmodi

Im Rahmen einer endoskopischen Steinsanierung hat der Operateur die Möglichkeit, verschiedene Parameter am Lasergerät einzustellen. Diese sind die Energie, die Frequenz, die Pulslänge und bei Geräten der neuesten Generation auch die Pulsform.

Die maximal abgegebene Energie eines Einzelpulses wird in Joule (J) angegeben und wird bei der URS meist zwischen 0,2-2,0 J eingestellt. Der Energieeintrag in den Stein korreliert mit der entstehenden Fragmentgröße. Kleine Energien (0,2-0,5 J) führen zu kleineren Fragmenten, hohe Energien ($>1,5$ J) verursachen größere Fragmente.

Die Frequenz wird in Hertz angegeben und beschreibt die Pulsanzahl pro Zeit. Je höher die Frequenz gewählt wird, desto höher ist die Fragmentierungsrate bei gleich bleibender Energie [38].

Heute werden meist Pulslängen von $> 300 \mu\text{s}$ bis zu $1900 \mu\text{s}$ verwendet. Der längere Puls ist in der Lage, die Dampfblase länger aufrecht zu halten, damit kann der Energieeintrag in den Stein gesteigert und die Retropulsion beeinflusst werden.

Die gezielte Einstellung dieser Parameter ist für die gewünschte Art und Weise der Steindesintegration notwendig:

Bei der *Fragmentierung* wählt man Frequenzen von 6-10 Hertz und mittlere Energien von 0,8 – 1,5 Joule. So wird der Stein in größere Fragmente zerteilt, diese können dann mithilfe eines Steinfangkörbchens oder einer Fasszange geborgen werden.

Beim sogenannten *Dusting* werden geringe Energien von 0,2 – 0,5 Joule bei hohen Frequenzen von mindestens 20 Hertz gewählt. Dies erzeugt wesentlich kleinere Fragmente, den „Steinsand“, der dann ausgespült wird.

Liegen viele kleinere Fragmente vor, die noch zu groß zum Ausspülen, aber zu klein zum Fragmentieren oder gezielten Dusting sind, kommt eine weitere Strategie zum Einsatz, die sog. *Pop-Korn-Technik*. Bei mittlerer Energie (0,5-1 Joule) und hoher Frequenz (15-80 Hertz) wird die Laserfaser inmitten der Fragmente positioniert, durch die Retropulsion kommt es zu einem Aufwirbeln der Fragmente, sodass diese immer wieder Kontakt zur Faserspitze bekommen und kleiner werden. Dazu sollten sich die Fragmente in einem kleinen Raum wie einem Kelch befinden.

Die Pulsform beschreibt, wie die Energie im zeitlichen Verlauf des Einzelpulses

abgegeben wird. Entgegen der bekannten Parameter Energie, Frequenz und Pulslänge ist unklar, inwieweit die Pulsform Auswirkung auf die Effizienz der intrakorporalen Laserlithotripsie hat. Theoretisch kann man davon ausgehen, dass die Pulsform unter anderem die Retropulsion beeinflussen kann. Klinische Daten finden sich in der aktuellen Literatur hierzu nicht.

Deswegen war es Ziel meiner Dissertationsarbeit, spezifische Pulsformen in Abhängigkeit von der Lokalisation des Steines mit der bisher bekannten Standardeinstellung zu vergleichen und ihre Auswirkung auf die Effizienz im Rahmen einer prospektiven, randomisierten monozentrischen klinischen Studie zu evaluieren.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und – population

Für die dieser Arbeit zugrundeliegende Studie wurde ein Ethikantrag bei der Ethikkommission der Ludwigs-Maximilians-Universität (LMU) München unter der Genehmigungsnummer 703-15 eingereicht. Nach Befürwortung führten wir eine monozentrische, prospektive, randomisiert-kontrollierte Studie durch. Die Studienergebnisse wurden bereits vor Einreichung dieser Dissertation von Alghamdi et al. im Jahr 2020 unter dem Titel „Influence of the laser pulse shape in the treatment of stones in the upper urinary tract“ in der Fachzeitschrift IC Urology (Investigative and Clinical Urology) veröffentlicht [39].

Die Studie wurde mit Patienten durchgeführt, die sich aufgrund einer Steinerkrankung im oberen Harntrakt einer operativen Intervention an der Urologischen Klinik und Poliklinik der Ludwigs-Maximilians-Universität München, Campus Großhadern unterziehen mussten. Alle Probanden haben zur Aufnahme in die Studie in schriftlicher Form eingewilligt. Die Patienten wurden im Rahmen der Studie mit verschiedenen Modi eines Ho:YAG – Puls lasergerätes, dem Medilas[®] H Solvo der Firma Dornier MedTech[®] (Weßling, Deutschland) behandelt.

Die Studienteilnehmer wurden wie folgt randomisiert: Die Kontrollgruppe wurde mittels der Standardeinstellung (standard pulse shape = SPS), die Interventionsgruppen mit den neuen Einstellungen des Lasergerätes (new pulse shape = NPS1 (Uretersteine) und NPS2 (Nierenbeckensteine)) behandelt.

Die Randomisierung der Patienten erfolgte vor Intervention mithilfe eines verschlossenen Umschlages, welcher unmittelbar vor der Operation durch den Operateur geöffnet wurde.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden volljährige Patienten mit einem singulären Konkrement im Harnleiter oder im Nierenbeckenkelchsystem eingeschlossen.

Ausschlusskriterien stellten Alter unter 18 Jahre, Schwangerschaft oder weitere Kontraindikationen für einen Lasereingriff oder Allgemeinanästhesie, ein unbehandelter Harnwegsinfekt, psychische Erkrankungen sowie fehlende Einwilligung zur operativen Intervention dar. Es wurden keine Patienten mit mehreren Konkrementen in Ureter oder Nierenbecken eingeschlossen. Nicht eingeschlossen wurden außerdem Patienten mit renalen Anomalien wie z.B. Nierenbeckenabgangsenge oder engen Kelchhälsen, sowie unkontrollierbaren Koagulopathien.

2.3 Operationsverfahren

Die Indikation zur Operation wurde durch einen Facharzt für Urologie in der Steinsprechstunde der Urologischen Klinik und Poliklinik der Ludwigs-Maximilians-Universität München am Campus Großhadern gestellt. Die Eingriffe wurden ausschließlich von zwei erfahrenen Operateuren im Klinikum Großhadern durchgeführt, die beide mehr als 1000 endoskopische Steinsanierungen durchgeführt haben, und von zwei Ärzten mit gleichem Ausbildungsstand assistiert.

Präoperativ wurde bei jedem Patienten ein Low-dose-CT zur Ermittlung des

Steinvolumens (in mm³) angefertigt. Anhand von Länge, Breite und Höhe des Steines wurde das Volumen nach der Ellipsoidformel: $\pi \times \text{Länge} \times \text{Höhe} \times \text{Breite} \times 0,167$ bestimmt [40]. Die Berechnungen wurden allesamt vom selben Radiologen der Klinik durchgeführt, dieser hatte keine Kenntnis des Randomisierungsprozesses.

Zudem wurden das Kreatinin im Serum sowie der Gerinnungsstatus der Patienten erhoben. Die Analyse des Urins erfolgte mithilfe eines Urinsediments und einer Urinkultur. Im Falle eines Keimnachweises erfolgte vor operativer Intervention eine testgerechte antibiotische Anbehandlung und erneute Kontrolle. Entsprechend aktueller Leitlinienempfehlungen erhielten die Patienten mit negativer Urinkultur eine prophylaktische Antibiose.

Für die Interventionen wurden ausschließlich Endoskope gleichen Typs verwendet. Bei Harnleitersteinen kamen semirigide Ureterorenoskope (URS) zum Einsatz, bei Nierensteinen flexible Ureterorenoskope. Zur Fragmentierung der Steine wurden 275 μm oder 600 μm Laserfasern (SingleFlex[®], Dornier MedTech[®] Laser, Weßling, Deutschland) verwendet. Der Faserdurchmesser hängt vom verwendeten Gerät ab (semirigides URS = 600 μm , flexibles URS = 275 μm).

2.4 Medilas H Solvo

Der „Medilas H Solvo“ der Firma Dornier MedTech[®] (Weßling, Deutschland) ist ein gepulstes Ho:YAG-Lasersystem. Es emittiert Laserlicht im Wellenlängenbereich von 2080 nm (2,1 μm) und kann dabei Energien von 200-3500 mJ mit einer Frequenz von 3-20 Hz applizieren. Das Leistungsmaximum befindet sich bei 30 W bei 3.000 mJ/10 Hz und bei 20 W bei 2.500 mJ/8 Hz.

2.5 Pulsformen

Um die Verzerrung der Ergebnisse durch die anderen einstellbaren Parameter s.o. zu minimieren, wurde die Frequenz auf 10 Hz und die Energie auf 1,5 J festgelegt.

Die untersuchten Pulsformen SPS, NPS1 und NPS2 unterscheiden sich in der abgegebenen Energie im zeitlichen Verlauf des Einzelpulses sowie der Dauer der Pulskurve. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Gesamtdauer der Einzelpulse (FD = Full Duration) sowie die Zeit, nach der die Energie des Pulses auf die Hälfte des Maximums (FDHM = Full Duration at Half Maximum = Halbwertsbreite) abgesunken ist.

Pulslänge	Pulsform (1,5 J/10 Hz)		
	SPS	NPS1	NPS2
FD	340 μ s	400 μ s	270 μ s
FDHM	260 μ s	260 μ s	160 μ s

Tabelle 1: Gesamtdauer (FD) und Halbwertsbreite (FDHM) der Pulsformen SPS, NPS1 und NPS2

Bei der Pulsform SPS (standard pulse shape) erreicht die abgegebene Energie des Einzelpulses bereits nach ca. 50 μs und damit relativ schnell ihr Maximum und sinkt nach einer Plateauphase von 150 μs langsam ab. Nach 260 μs wird noch die Hälfte der maximalen Energie abgegeben. Die Gesamtdauer des Einzelpulses beträgt 340 μs . Dies ist in Abbildung 6 graphisch dargestellt.

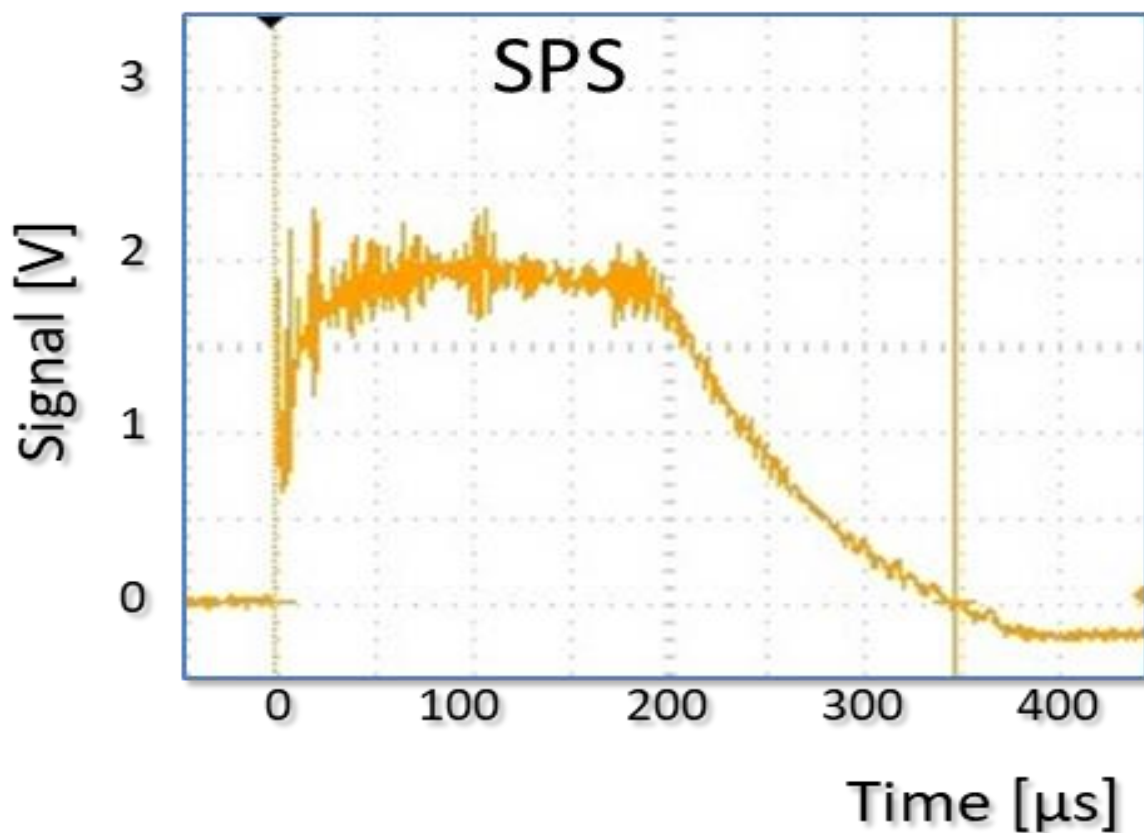


Abbildung 6: Laserstrahlprofil der Pulsform SPS (standard pulse shape), (mit freundlicher Genehmigung von Dornier MedTech, Weßling, Deutschland)

Bei der Pulsform NPS1 (new pulse shape 1) wird die Energie langsamer freigegeben. Die abgegebene Energie zu Beginn der Pulskurve ist zunächst geringer, wie in Abbildung 7 zu sehen ist. Die maximale Leistung wird erst nach ca. 150 μs erreicht. Das maximale Energieniveau wird nur für ungefähr 100 μs gehalten. FDHM wird ebenfalls nach 260 μs erreicht, die Gesamtdauer des Einzelpulses ist jedoch mit 400 μs länger als in der Standardeinstellung SPS.

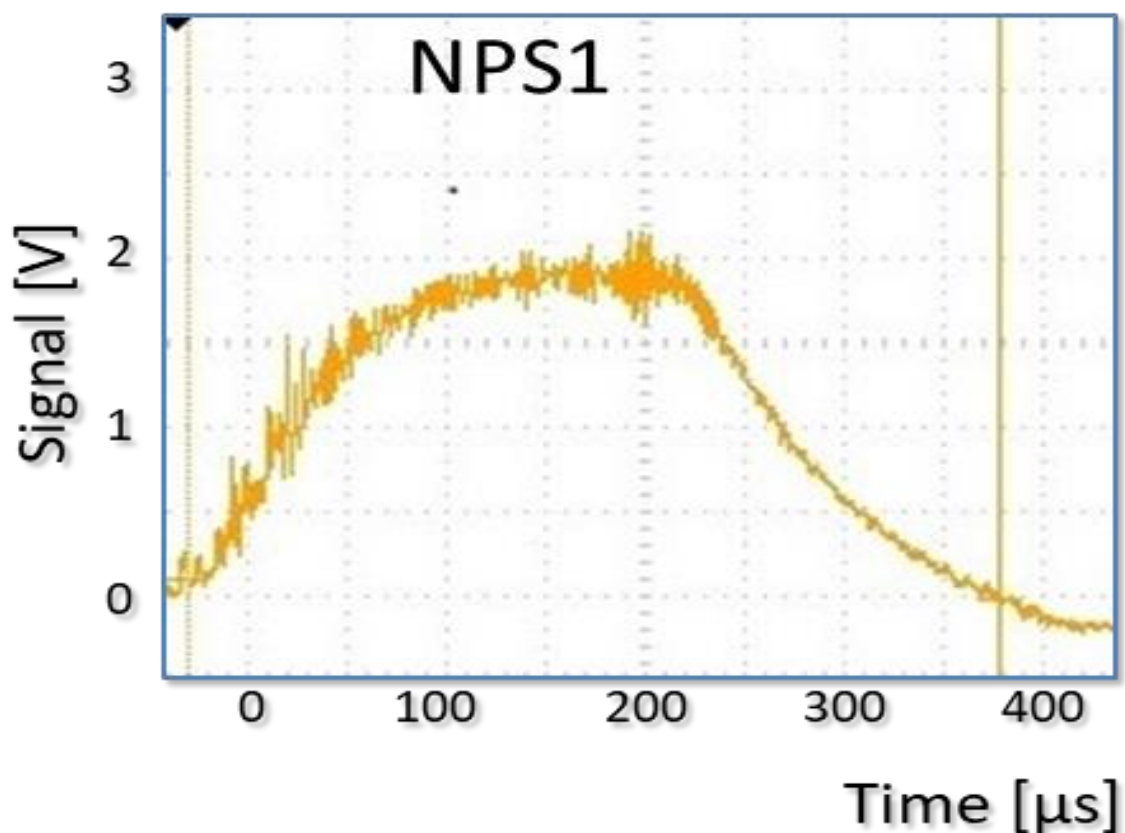


Abbildung 7: Laserstrahlprofil der Pulsform NPS1 (new pulse shape 1), (mit freundlicher Genehmigung von Dornier MedTech, Weßling, Deutschland)

Abbildung 8 zeigt das Laserstrahlprofil der Pulsform NPS2 (new pulse shape 2). Auch hier wird ähnlich wie in SPS die maximale Leistung unmittelbar freigesetzt. Es zeichnet sich somit durch eine höhere Energie zu Beginn der Pulskurve aus. FDHM wird hier schon nach 160 μs erreicht, die Gesamtdauer des Einzelpulses beträgt nur 270 μs und ist somit kürzer als bei SPS und NPS1.

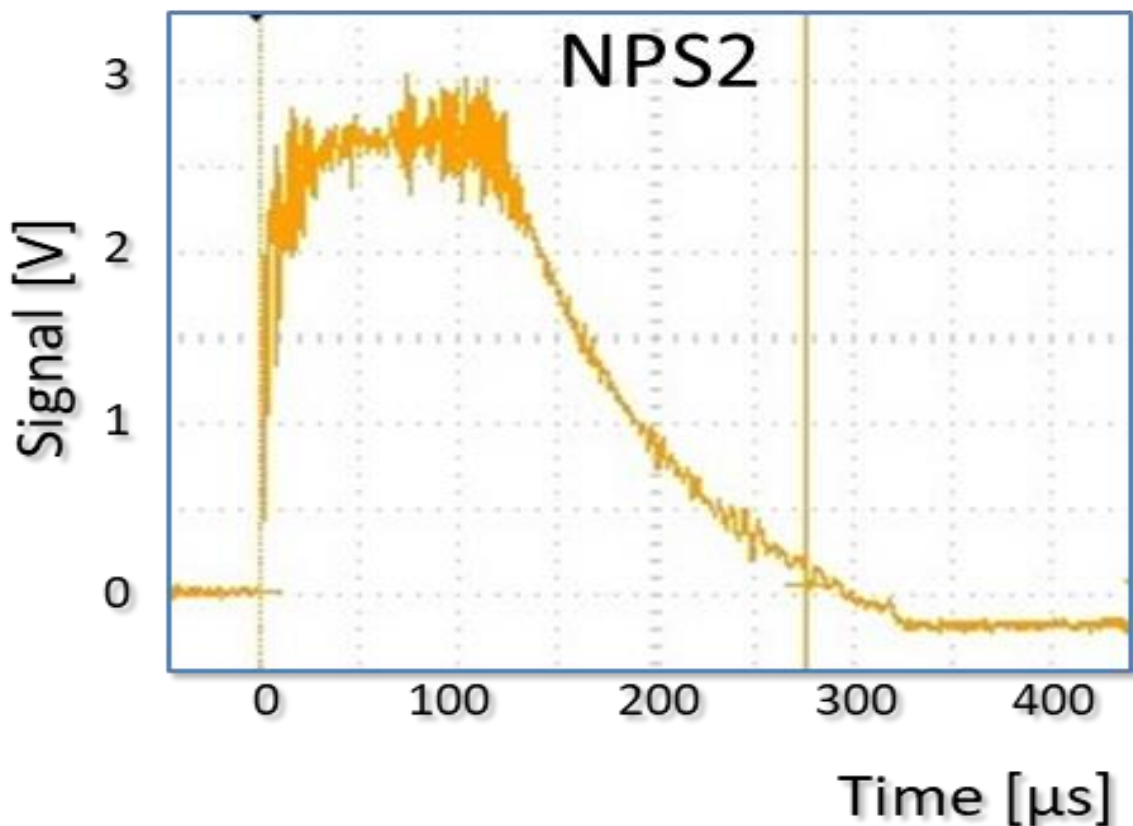


Abbildung 8: Laserstrahlprofil der Pulsform NPS2 (new pulse shape 2), (mit freundlicher Genehmigung von Dornier MedTech, Weßling, Deutschland)

Das Pulsstrahlprofil wurde mit dem Oszilloskop TDS 2012 100 MHz der Firma Tektronix aufgezeichnet. Mit einem Oszilloskop lassen sich elektrische Signale optisch

darstellen, indem die Spannung V gegen die Zeit aufgetragen wird. Hierzu muss der Laserstrahl durch einen Photodetektor erfasst und in ein elektrisches Signal umgewandelt werden. Wir verwendeten dazu einen Infrarot Detektor von Vigo System.

2.6 Datenerhebung

Für die Studie wurde ein Protokollbogen über die Operationsdaten sowie ein Fragebogen zur Erhebung von Patientendaten erstellt. Zur Erfassung der Daten wurde eine Excel-Tabelle verwendet, die Angaben zu den Patientendaten, Steindaten, Behandlungsdaten, Laserdaten und zum Behandlungsergebnis enthielt:

- Patientendaten:
 1. Name (Initialen)
 2. Alter
 3. OP-Datum
 4. BMI
- Steindaten:
 1. Lokalisation: Befand sich das Konkrement im Ureter oder in der Niere?
 2. Mobilität: War der Stein beweglich?
 3. Steinmaterial
 4. Größe: Die Größe wurde anhand präoperativer Daten berechnet (s.o.).
- Behandlungsdaten:
 1. Semirigides (NPS1) oder flexibles Endoskop (NPS2)
 2. Verwendung einer Schleuse (ja/nein)
 3. Lichtleiter: 270 μm oder 600 μm Faser

4. Anzahl der Bergungsvorgänge

- Laserdaten:

1. Modus: SPS vs. NPS1, SPS vs. NPS2

- Behandlungsergebnis:

1. Operationszeit: Die Dauer wurde definiert vom Start des Laservorgangs bis zum Ende des Bergungsvorgangs.

2. Laserzeit in Sekunden $t[s]$

3. Geborgenes Steinvolumen pro Operationszeit in mm^3/min

4. Geborgenes Steinvolumen pro Laserzeit in mm^3/min

2.7 Primäre und sekundäre Endpunkte

Die Effizienz als primärer Endpunkt wurde definiert als desintegriertes Steinvolumen in Kubikmillimeter pro Operationszeit in Minuten (mm^3/min) bis zum Erreichen der definierten Steinfreiheit.

Sekundäre Endpunkte waren die Evaluation der Operationszeit, definiert als die Zeit vom Beginn der Steinfragmentierung bis zur Bergung des letzten Steinfragments, die Laserzeit und die Anzahl an Bergungsvorgängen der Einzelfragmente. Die Steinfreiheitsrate wurde entsprechend der in anderen Vergleichsstudien als keine Steine oder Steinfragmente $< 1 \text{ mm}$ definiert.

2.8 Statistik

Zur Datenerhebung und deren Auswertung und Analyse wurden die Programme Excel und SPSS verwendet. Zur Darstellung des Querschnittes wurden Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Zur Berechnung des p-Wertes wurden für kategoriale

Daten der Exakte Fisher-Test und der Chi-Quadrat Test verwendet, für kontinuierliche Daten wurden der Mann-Whitney U-Test und der Kruskal-Wallis-Test angewandt. Bei p-Werten $< 0,05$ wurde von einem statistisch signifikanten Unterschied ausgegangen.

3 Ergebnisse

3.1 Studienkollektiv

Es wurden insgesamt 145 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungssituation in Ureter und Nierenbecken wurden die Kontroll- und Interventionsgruppen zur besseren Vergleichbarkeit in zwei Subgruppen unterteilt:

- Gruppe 1: SPS vs. NPS1 (Uretersteine)
- Gruppe 2: SPS vs. NPS2 (Nierenbecken- und -kelchsteine)

3.1.1 Patientencharakteristika Gruppe 1

In Gruppe 1 wurden insgesamt 56 Patienten eingeschlossen (24 (SPS) vs. 32 (NPS1)), von denen der größere Anteil männlich war (75 % (SPS) vs. 84,4 % (NPS1); $p = 0,501$). Der mittlere Body-Mass-Index (BMI) war in beiden Gruppen vergleichbar ($26,1 \pm 3,8$ (SPS) vs. $26,3 \pm 3,9$ (NPS1); $p = 0,513$).

Mehr als die Hälfte der Steine waren Mischsteine (64,7 % (SPS) vs. 53,3 % (NPS1); $p = 0,548$). In der Steinzusammensetzung waren die Calciumoxalat-Monohydrat-Steine mit 58,8 % in SPS-Gruppe und 80,0 % in NPS1-Gruppe die häufigsten, gefolgt von Calciumoxalat-Dihydrat mit 17,6 % in der SPS-Gruppe und 10,0 % in der NPS1-Gruppe. Weitere nennenswerte Anteile waren Karbonatapatit (11,8 % SPS, 3,3 % NPS1) und Harnsäure (5,9 % SPS, 6,7 % NPS1), andere Bestandteile in der SPS-Gruppe 5,9 %, in der NPS1-Gruppe kamen diese nicht vor.

Ein signifikanter Unterschied bestand in der Steingröße zwischen den beiden Gruppen.

In der NPS1-Gruppe wurde ein Volumen von $197 \pm 139 \text{ mm}^3$ (Mittelwert \pm

Standardabweichung) gemessen, die Steine im SPS-Modus waren mit $133 \pm 95 \text{ mm}^3$ kleiner ($p = 0,023$). In Tabelle 2 sind die Patientencharakteristika von den Patienten mit Uretersteinen zusammengefasst.

		SPS	NPS1	p-Wert
Patientenanzahl (n)		24	32	
Geschlecht (%):				0,501
Männlich		75,0	84,4	
Weiblich		25,0	15,6	
BMI (kg/m^2 ; Mittelwert \pm SD)		26,1 \pm 3,8	26,3 \pm 3,9	0,513
Steingröße (mm^3 ; Mittelwert \pm SD)		133 \pm 95	197 \pm 139	0,023
Mischsteine (%)		64,7	53,3	0,548
Steinmaterial (%)	Calciumoxalat-Monohydrat	58,8	80,0	0,386
	Calciumoxalat-Dihydrat	17,6	10,0	
	Zystin	11,8	3,3	
	Harnsäure	5,9	6,7	
	Andere	5,9	0,0	

Tabelle 2: Patientencharakteristika Gruppe 1, Uretersteine (SPS vs. NPS1)

3.1.2 Patientencharakteristika Gruppe 2

In Gruppe 2 wurden insgesamt 89 Patienten eingeschlossen (51 (SPS) vs. 38 (NPS2)). Auch hier war der größere Anteil männlich (66,7 % (SPS) vs. 73,7 % (NPS2); $p = 0,496$). Der BMI war etwas höher als in Gruppe 1 ($28,9 \pm 6,5$ (SPS) vs. $27,6 \pm 8,5$ (NPS2); $p = 0,070$). Circa die Hälfte der Steine waren Mischsteine (47,7 % (SPS) vs. 48,6 % (NPS2); $p = 1,0$). Calcium-Monohydrat nahm den größten Anteil ein (40,9 % SPS, 65,7 % NPS2), gefolgt von Calcium-Dihydrat (11,4 % SPS, 11,4 % NPS2), Karbonatapatit (22,7 % SPS, 8,6 % NPS2), Harnsäure (25,0 % SPS, 11,4 % NPS2) und anderen Bestandteilen (0,0 % SPS, 2,9 % NPS2). In der SPS-Gruppe befanden sich 56,9 % der Konkreme in der oberen Kelchgruppe und 43,1 % in der mittleren oder unteren Kelchgruppe. In NPS2 lagen 39,5 % der Konkreme in der oberen Kelchgruppe und mehr als die Hälfte (60,5 %) in der unteren und mittleren Kelchgruppe ($p = 0,135$). Somit fanden sich auch hier in allen genannten Punkten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe SPS vs. NPS2. In Bezug auf die Steingröße waren jedoch ebenfalls die Steine in der SPS-Gruppe mit 348 ± 298 mm³ kleiner als in der NPS2-Gruppe mit 525 ± 429 mm³ ($p = 0,042$). Tabelle 3 fasst die Patientencharakteristika mit Steinen im Nierenbecken der Vergleichsgruppen zusammen.

		SPS	NPS2	p-Wert
Patientenanzahl (n)		51	38	
Geschlecht (%):				0,496
Männlich		66,7	73,7	
Weiblich		33,3	23,3	
BMI (kg/m ² ; Mittelwert ± SD)		28,9 ± 6,5	27,6 ± 8,5	0,070
Steinlokalisierung (%)	Untere Kelchgruppe	56,9	39,5	0,135
	Obere & mittlere KG	43,1	60,5	
Steingröße (mm ³ ; Mittelwert ± SD)		348 ± 298	525 ± 429	0,042
Mischsteine (%)		47,7	48,6	1,000
Steinmaterial (%)	Calciumoxalat-Monohydrat	40,9	65,7	0,098
	Calciumoxalat-Dihydrat	11,4	11,4	
	Zystin	22,7	8,6	
	Harnsäure	25,0	11,4	
	Andere	0,0	2,9	

Tabelle 3: Patientencharakteristika Gruppe 2, Nierensteine (SPS vs. NPS2)

3.2 Ergebnisse für Uretersteine

Patienten mit einem Konkrement im Ureter wurden mittels Ureterorenoskopie unter Verwendung von identischen semirigiden Instrumenten in beiden Vergleichsgruppen behandelt. Die Auswertung der protokollierten Daten erbrachte folgende Ergebnisse in Bezug auf die sekundären Endpunkte im Vergleich zwischen SPS- und NPS1-Gruppe: Die Laserzeit, also die Zeit in Sekunden, in der Laserstrahlung appliziert wurde, war im

Mittel nicht signifikant kürzer ($41,7 \pm 63,7$ (SPS) vs. $40 \pm 39,4$ (NPS1) Sekunden; $p = 0,380$), ebenso die gesamte Dauer der Operation in Minuten, die mittlere Operationszeit ($10,6 \pm 12$ Minuten (SPS) vs. $9,3 \pm 9,9$ Minuten (NPS1); $p = 0,387$). Die Anzahl der Bergungsvorgänge für die entstandenen Fragmente ($3,5 \pm 1,7$ (SPS) vs. $4,0 \pm 2,9$ (NPS1); $p = 0,583$) zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Auch für die Steinfreiheitsrate fanden sich keine signifikanten Unterschiede (83% (SPS) vs. 87% (NPS1); $p = 0,568$).

In Bezug auf den primären Endpunkt unserer Studie fand sich ein signifikanter Unterschied, die Lasereffizienz betrug in der SPS-Gruppe $28,8 \pm 30,2$ mm^3/min und $39,9 \pm 44,9$ mm^3/min in der NPS1-Gruppe ($p = 0,017$). In der Tabelle 4 werden die Ergebnisse zusammengefasst.

	SPS	NPS1	p-Wert
Anzahl der Bergungsvorgänge (n; M \pm SD)	$3,5 \pm 1,7$	$4,0 \pm 2,9$	0,583
Laserzeit (Sek; M \pm SD)	$41,7 \pm 63,7$	$40,0 \pm 39,4$	0,380
Operationszeit (Min; M \pm SD)	$10,6 \pm 12,0$	$9,3 \pm 9,9$	0,387
Steinfreiheitsrate (%)	83	87	0,568
Lasereffizienz ($\text{mm}^3/\text{OP-Zeit}$ (Min); M \pm SD)	$28,8 \pm 30,2$	$39,9 \pm 44,9$	0,017

Tabelle 4: Ergebnisse Gruppe 1, Uretersteine (SPS vs. NPS1)

3.3 Ergebnisse für Nierensteine

Patienten mit einem Konkrement im Nierenbeckenkelchsystem wurden mittels Ureterorenoskopie unter Verwendung von identischen flexiblen Instrumenten

behandelt. Für diese Subgruppe ergaben sich folgende Ergebnisse in Bezug auf die sekundären Endpunkte im Vergleich zwischen SPS- und NPS2-Gruppe: Auch in dieser Gruppe fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Laserzeit. Mit der SPS wurde $114,6 \pm 126,3$ Sekunden Laserstrahlung appliziert, mit NPS2 waren es $91,6 \pm 130,5$ Sekunden ($p = 0,256$). Die Anzahl der Bergungsvorgänge war mit $10,2 \pm 8,4$ in der SPS-Gruppe und $8,3 \pm 6,9$ in der NPS2-Gruppe bei einem p-Wert von 0,467 nicht signifikant unterschiedlich. Durch die Operation wurde bei 82 % der Patienten in der SPS-Gruppe und 84 % in der NPS2-Gruppe ($p = 0,571$) Steinfreiheit erreicht. Die mittlere Operationszeit betrug in der SPS-Gruppe $21,7 \pm 17,2$ Minuten, in der NPS2-Gruppe war diese mit $17,9 \pm 18,7$ Minuten kürzer, jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,090$).

Noch stärker als in der Gruppe 1 der Uretersteine zeigt sich für Konkremente im Nierenbeckenkelchsystem ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen der SPS- und der NPS2-Einstellung in Bezug auf den primären Endpunkt, die Lasereffizienz: Diese wurde für SPS mit $22,4 \pm 24,2 \text{ mm}^3$ desintegriertem Steinvolumen pro Operationszeit in Minuten berechnet. Für NPS2 war sie mit $51,7 \pm 61,3 \text{ mm}^3$ desintegriertem Steinvolumen pro Operationszeit mehr als doppelt so hoch. Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse im Überblick.

	SPS	NPS2	p-Wert
Anzahl der Bergungsvorgänge (n; M ± SD)	10,2 ± 8,4	8,3 ± 6,9	0,467
Laserzeit (Sek; M ± SD)	114,6 ± 126,3	91,6 ± 130,5	0,256
Operationszeit (Min; M ± SD)	21,7 ± 17,2	17,9 ± 18,7	0,090
Steinfreiheitsrate (%)	82	84	0,571
Lasereffizienz (mm ³ / OP-Zeit (Min); M ± SD)	22,4 ± 24,2	51,7 ± 61,3	< 0,001

Tabelle 5: Ergebnisse Gruppe 2, Nierensteine (SPS vs. NPS2)

4 Diskussion

Wie eingangs erwähnt, wird der Ho:YAG-Laser nach wie vor aufgrund seiner Eigenschaften sowohl in den nationalen wie auch internationalen Leitlinienempfehlungen der urologischen Fachgesellschaften als Standardlaser bei der Behandlung von Steinen im oberen Harntrakt empfohlen. Der Grund hierfür ist, dass er sich als ein Lasersystem mit höchster Effizienz auszeichnet, das sich sowohl zur Desintegration aller unterschiedlichen Steintypen wie auch für den Einsatz in den zur Verfügung stehenden Instrumenten, die bei der Behandlung von Steinen im oberen Harntrakt im klinischen Alltag eingesetzt werden, eignet [27, 41].

Voraussetzung hierfür sind die physikalischen Eigenschaften des Ho:YAG-Lasers, wie z.B. der Unterschied in der Absorption in Wasser und Gewebe und die Verfügbarkeit von geeigneten Lichtleitern. Zusätzlich hat der Operateur die Möglichkeit, abhängig vom verwendeten Gerät, durch Auswahl verschiedener Parameter den Erfolg der Laseranwendung weiter zu beeinflussen und somit die Effizienz zu verbessern. Bisher waren es vor allem die Pulslänge, die Pulsenergie und die Pulsfrequenz, welche im Rahmen von in-vitro und in-vivo Studien untersucht wurden. Zu diesen Parametern existieren zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten, wie z.B. die von Kang et al. (2006), Sroka (2015), Wezel (2010) oder Kronenberg und Traxer (2016).

Der Einfluss der Pulsform lag bisher jedoch nicht im Fokus der wissenschaftlichen Evaluation, sodass es Ziel dieser Dissertationsarbeit war, spezifische Pulsformen in vivo

mit der bisher bekannten Standardeinstellung zu vergleichen und ihre Auswirkung auf die Effizienz einer Laseranwendung zu evaluieren.

In Bezug auf die Pulslänge existieren in der Literatur verschiedene Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich der Effizienz einer Laseranwendung. Es konnte gezeigt werden, dass verschiedene Faktoren wie die Lokalisation des Steines die Effizienz beeinflussen.

Kang et al. stellten 2006 in einer in-vitro-Studie fest, dass längere Pulse ein geringeres Ablationsvolumen aufweisen, aber zu einer um 30 – 50 % verringerten Retropulsion des Steines führten [42]. Sie verwendeten für die Versuche Steinphantome aus Pariser Gips (Calcium Phosphat), die in einem starren Rohr mit Einzelpulsen von 120-190 μs und 210-350 μs Pulslänge abgetragen wurden. Für beide Pulslängen wurden die Versuche jeweils mit verschiedenen Pulsenergien (0,4 bis 1,2 J) und Faserstärken (273, 365 und 550 μm) durchgeführt. Die Retropulsionsdistanz wurde mit einer Hochgeschwindigkeitskamera gemessen, das Ablationsvolumen wurde anhand der Vermessung der Laser-induzierten Krater auf dem Steinphantom mittels optischer Kohärenztomographie bestimmt. Außerdem wurden der Aufbau und Kollaps der Dampfblase fotografisch festgehalten und die akustische Druckwelle gemessen. Die Ergebnisse zeigten, dass höhere Energien und stärkere Fasern unabhängig von der Pulsdauer zu höheren Ablationsvolumina führen. Unabhängig von der Pulsenergie war das Ablationsvolumen der kürzeren Pulse höher als das der langen Pulse. Die kürzeren Einzelpulse führten auf jedem verwendeten Energieniveau zu einer höheren Retropulsion. Dies wird dadurch erklärt, dass die Dampfblasen kürzerer Pulse eine

schnellere Expansion aufwiesen und mit einer höheren Druckwellenamplitude kollabierten, was das Steinphantom von der Faserspitze wegbewegte.

Ergebnisse aus in-vitro Arbeiten lassen sich nicht immer vollständig in die Realität übertragen. Basierend auf diesen Daten (kürzerer Puls = höheres Ablationsvolumen) kann man jedoch annehmen, dass die Effizienz kürzerer Pulse bei Anwendung in einer Röhre (= Ureter) höher ist, welche sich folglich auch in der betrachteten Stichprobe unserer Arbeit zeigen sollte. Die Pulsdauer von NPS1 ist mit 400 μs etwas länger als von SPS mit 340 μs . NPS1 zeigte sich mit $39,9 \pm 44,9 \text{ mm}^3$ abladiertem Steinvolumen pro Minute Operationszeit jedoch signifikant effizienter ($p = 0,017$) als SPS mit $28,8 \pm 30,2 \text{ mm}^3$ pro Minute, sodass die Ergebnisse in diesem Punkt von Kang et al. abweichen bzw. nicht bestätigt werden konnten. Es konnte in einer kürzeren Zeit signifikant mehr Steinmaterial entfernt werden. Die Spitzenleistung und die Frequenz war in beiden unserer Subgruppen gleich. Folglich müsste ein geringerer Grad an Retropulsion die höhere Effizienz des längeren Pulses der NPS1-Gruppe bedingen. Der nur geringe Längenunterschied von NPS1 und SPS erscheint aber als einziger Faktor für eine geringere Retropulsion nicht ausreichend. Folglich muss man davon ausgehen, dass die Unterschiede der Pulsformen von NPS1 und SPS entscheidenden Einfluss auf den Grad der Retropulsion haben. Dies wurde von Kang et al. nicht untersucht. Wie in Material & Methoden bereits beschrieben, besteht der auffälligste Unterschied der Pulsformen SPS und NPS1 in der Energiefreisetzung zu Beginn des Pulses. In NPS1 ist die Energie des Pulses zu Beginn deutlich niedriger. Die Spitzenleistung bleibt gleich, wird in NPS1 aber kürzer aufrechterhalten als in SPS. Die Leistung zu Beginn des Pulses scheint demnach die Geschwindigkeit des Aufbaus und Kollapses der Dampfblase und somit

den Grad der Retropulsion zu bedingen. Es ist anzunehmen, dass diese Veränderung der Pulscurve eine geringere Retropulsion bei ähnlichem Ablationsvolumen erzeugt.

Zu ähnlichen Ergebnissen wie Kang et al. kommen auch neuere Arbeiten, zum Beispiel die von Sroka et al., veröffentlicht 2015 im World Journal of Urology [43]. Sie verwendeten artifizielle Steine harten Typs (BEGO) in einem frei schwingenden Pendelmodell. Die Retropulsion wurde anhand der Pendelabweichung erfasst. Die durch die Applikation längerer Pulse induzierte Abweichung des Pendels war 1,5-2-mal niedriger war als bei kürzeren Pulsen mit identischer Energie pro Puls.

Die Form und das Volumen des Ablationskraters auf den Steinphantomen wurden auch hier mittels optischer Kohärenztomographie bestimmt. Das gesamte Ablationsvolumen zeigte in dieser Studie für kurze und lange Pulse keinen signifikanten Unterschied, korrelierte aber wie bei Kang et al. mit der applizierten Energie. Es konnten unterschiedliche Formen der Ablationskrater beobachtet werden. Bei den kurzen Pulsen war die Größe der abgetragenen Oberfläche höher, bei den langen Pulsen waren die Krater tiefer. Dies hat möglicherweise Einfluss auf die Art und Weise der Desintegration unterschiedlicher Steinmaterialien, wurde aber in der Studie nicht untersucht. Bei den BEGO-Phantomen handelt es sich um relativ hartes Material, ein Vergleich mit weicheren artifiziellen Steinen wurde nicht durchgeführt.

In der vorliegenden Studie wurden die unterschiedlichsten Steinmaterialien ohne gesonderte Betrachtung der Eigenschaft „hart/weich“ desintegriert, was ein limitierender Faktor sein könnte. Aufgrund des unterschiedlichen Härtegrads und Wassergehaltes der verschiedenen Steinarten könnten sich Unterschiede im Fragmentierungsverhalten ergeben. Dieser limitierende Faktor findet sich aber auch in

anderen veröffentlichten Arbeiten. Es lässt sich anhand unseres Gesamtkollektivs keine generelle Aussage zum Einfluss der Form des Ablationskraters auf das Fragmentierungsverhalten des jeweiligen Materials treffen. Die Überlegenheit der *New pulse shapes* über alle Steinarten hinweg bestand jedoch, obwohl sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Steinzusammensetzung in beiden Gruppen fand. Aufgrund der besseren Effizienz von NSP1 ist daher anzunehmen, dass die Steinart diesbezüglich nicht ausschlaggebend ist. Von einer Überlegenheit der SPS bezüglich einer bestimmten Steinart kann man, basierend auf unseren Ergebnissen, nicht ausgehen.

Zusätzlich wurde von Sroka et al. der „Burn-back“, also der Verschleiß des Endes der Laserfaser, untersucht und mit einem Messschieber gemessen. Es wurde ein höherer Faserverschleiß bei der Verwendung kürzerer Pulse festgestellt. Dies geht in vivo zu Lasten der Effizienz, da intraoperativ das Faserende manuell gekürzt werden muss. Dazu muss die Laserfaser aus dem Gerät entfernt und mit einer Schere abgeschnitten werden, was die Operationszeit verlängert. Außerdem kann der erhöhte Faserverschleiß zu erhöhten finanziellen Kosten des Eingriffs führen und wirkt sich negativ auf die Lasersicherheit und den Geräteverbrauch durch Beschädigungen im Arbeitskanal aus.

Während Kang und Sroka eine höhere Effizienz bei längeren Pulsen feststellen konnten, gibt es in der Literatur auch gegenteilige Ergebnisse. Wezel et al. beschrieben 2010 im in-vitro-Versuch eine höhere Effizienz der kurzen Pulse [44]. Sie wählten einen Versuchsaufbau, in dem die Steine nicht beweglich waren. Die Versuche wurden mit Pulslängen von 350 vs. 700 μs durchgeführt. Es wurde sowohl weiches (Pariser Gips) als auch hartes Material (Fujirock Typ 4) für die Steinphantome verwendet. Beim

weichen Material war die Effizienz der kurzen Pulse am höchsten. Der gewählte Versuchsaufbau bedingt, dass sich dieses Ergebnis *in vivo* nur anwenden lässt, wenn die Retropulsion keine Rolle spielt.

Auch Kronenberg und Traxer beobachteten im *in-vitro*-Versuch für kürzere Pulse höhere Ablationsvolumina. Im direkten Vergleich zwischen sehr kurzen Pulsen von 150 μs und längeren Pulsen von 800 μs war das Ablationsvolumen des kurzen Pulses in ihrem Versuchsaufbau mit 60,6 % mehr als doppelt so hoch [45]. Aufgrund der zuvor beschriebenen Versuchsaufbauten ist davon auszugehen, dass die Steinphantome auch hier nicht beweglich waren. Es existieren diesbezüglich jedoch keine genauen Angaben der Arbeitsgruppe.

Bei Steinen, die nach Laserapplikation in ihrer Position bleiben, wie impaktierte Steine oder Kelchsteine, scheinen also kurze Pulse überlegen zu sein. Dies konnte *in vivo* durch die vorliegenden Ergebnisse der NPS2-Gruppe hochsignifikant bestätigt werden. NPS2 ist mit 270 μs der kürzeste der verwendeten Pulse und wurde im Nierenbeckenkelchsystem angewandt, dort ist am wenigsten Retropulsion möglich. Mit $51,7 \pm 61,3 \text{ mm}^3$ ablatiertem Steinvolumen pro Minute (NPS2) im Vergleich zu $22,4 \pm 24,2 \text{ mm}^3$ pro Minute (SPS) ($p < 0,001$) zeigte diese Laserpulsform die höchste Effizienz. Dies bestätigt auch die Ergebnisse der zuvor beschriebenen Studien, da NPS2 ein kurzer Puls mit einer hohen initialen Energie ist. Für diese Pulseigenschaften wurden *in vitro*, speziell bei nicht beweglichen Versuchsaufbauten, die höchsten Ablationsvolumina beschrieben.

Bei der Steindesintegration mittels Laserapplikation entsteht eine Dampfblase an der Spitze der Faser. Die Industrie versucht mit Innovationen die Lasereffizienz zu

verbessern, indem der Puls gestreckt wird und die Dampfblase länger aufrechterhalten wird. Sowohl bei der mechanischen als auch bei der thermomechanischen Ablation wird unabhängig von der Pulslänge ein Teil der Laserenergie zum Aufbau dieser Dampfblase genutzt, wodurch ein Großteil der Energie verloren geht. Dieser Nachteil hat zur Entwicklung der sogenannten „Moses Technologie“ geführt. Basierend auf den Erkenntnissen zum Moses Effekt (s.o.) wurden Einstellungen entwickelt, die aus mehreren Einzelpulsen bestehen. Der erste Puls baut dabei die Dampfblase auf. Die Energie des unmittelbar darauffolgenden Pulses kann dann zum großen Teil durch die Dampfblase hindurch direkt in den Stein gebracht werden. So soll eine thermische Ablation erreicht werden.

Ibrahim et al. veröffentlichten 2018 die Ergebnisse zum „Moses contact mode“ eines 120 Watt Lasers (Lumenis® Pulse™ P120) [46]. Sie verglichen in einem Steinsimulator mit artifiziellen Steinen die Effizienz sowie den Grad der Retropulsion der regulären Einstellung mit dem Moses contact mode. Die Retropulsion wurde mit einer Likert Skala von 0 (= keine) bis 3 (= maximale Retropulsion) erfasst, die Effizienz anhand der Prozesszeit berechnet. Im Moses contact mode zeigten sich signifikant kürzere Zeiten für die Fragmentation (13,9 vs. 9,1 Minuten; $p \leq 0,01$) und das Dusting (9,3 vs. 7,1 Minuten; $p \leq 0,01$). Die Retropulsion konnte signifikant reduziert werden (2,5 vs. 1; $p < 0,01$), was auch hier als Begründung für das bessere Abschneiden gewertet wurde. Die Arbeitsgruppe verwendete für die Vergleiche allerdings nur kurze Pulslängen, interessant wäre aufgrund der o.g. Ergebnisse zur Pulslänge auch die Verwendung längerer Pulse. Aldoukhi et al. fanden in einer 2019 veröffentlichten Arbeit [36] keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu langen Pulsen, im Moses Modus

war jedoch bei Abständen der Laserfaser zum Stein von 0 und 1 mm die Fragmentierungseffizienz besser.

Zusammenfassend wird deutlich, dass sich keine *generelle* Aussage zur Überlegenheit von kurzen oder langen Pulsen treffen lässt. Der Beweglichkeit des Steins fällt dabei eine entscheidende Rolle zu. Es lässt sich sagen: je kürzer der Puls, desto mehr Retropulsion [42], aber desto höher ist auch das Ablationsvolumen [45]. Die Pulsenergie korreliert mit dem Ablationsvolumen, erhöht jedoch den Grad der Retropulsion [42, 43]. Durch Steigerung der Pulsfrequenz kann eine höhere Fragmentierungsrate erreicht werden [47], der Einfluss auf den Grad der Retropulsion scheint verschiedenen Quellen nach eher gering [48]. Die Lokalisation des zu zerkleinernden Steines muss also bei der Auswahl der geeigneten Pulsform berücksichtigt werden.

In der vorliegenden Studie wurde die verwendete Energie auf 1,5 J festgelegt, die Frequenz betrug 10 Hz. Die Standardisierung von Energie und Frequenz war notwendig, damit die Pulskurve den einzigen modulierbaren Parameter darstellt und die Ergebnisse allein auf diese zurückzuführen sind. Ein Einfluss der Pulskurve auf die Lasereffizienz konnte so durch die vorliegende Studie gezeigt werden. Die von uns gewählte Einstellung erzeugt bei der Desintegration eher größere Fragmente. Ob der Einfluss der Pulskurve auf eine Dusting-Einstellung (höhere Frequenzen (> 20 Hz), geringere Energie (0,2-0,5 J)) anders ausfällt, ist Gegenstand zukünftiger Untersuchungen.

Die Operationsabläufe bis zum Beginn der eigentlichen Laserapplikation (Harnröhrenpassage, Intubation des Ostiums, Vorlage Sicherungsdraht, Einlage

Harnleiterschleuse, etc.) und nach vollständiger Steindesintegration (Einlage temporäre Harnleiterschleuse, BDK Einlage, etc.) bleiben unabhängig von der eigentlichen Steinbehandlung, haben aber großen Einfluss auf die gesamte Operationszeit. Daher wurden diese Vorgänge in die gemessene Operationszeit nicht inkludiert, die Operationszeit wurde als die Zeit vom Beginn des Laservorgangs bis zur Entfernung des letzten Steinfragmentes definiert. Sie betrug im Mittel circa 10 Minuten (SPS: $10,6 \pm 12,0$ Minuten, NPS1: $9,3 \pm 9,9$ Minuten). Es bestand hierbei kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, was die Vergleichbarkeit der beiden Einstellungen verdeutlicht. Die Steine in der NPS1 Gruppe waren jedoch signifikant größer ($197 \pm 139 \text{ mm}^3$ vs. $133 \pm 95 \text{ mm}^3$ [$p = 0,023$]), dies wurde von einem unabhängigen Untersucher mithilfe von CT-Untersuchungen erhoben. Weil die Steingröße aufgrund der geringeren relativen Oberfläche höherer Volumina einen limitierenden Faktor der betrachteten Studie darstellen könnte, wurde die Effizienz als Ablationsvolumen pro Operationszeit definiert. So konnte dies als potentieller Störfaktor ausgeblendet werden.

Die Operationszeit stellt einen sowohl für den Patienten selbst als auch für die Arbeitsabläufe in einem Krankenhaus äußerst wertvollen Faktor dar. Bei der NPS2 Gruppe war die Operationszeit im Vergleich zur SPS-Gruppe zwar nicht signifikant kürzer, zeigt mit $p = 0,09$ jedoch einen deutlichen Trend. Es ist nicht auszuschließen, dass mit einer größeren Stichprobe oder geringerem Steinvolumen in der NPS2-Gruppe dieser Trend auch signifikant ist. Größere Patientenkollektive lassen eine bessere statistische Unterscheidung zwischen untersuchten Parametern zu. Dennoch entspricht die Anzahl der in die Studie inkludierten Patienten der in von Anderen durchgeführten Vergleichsstudien. Auch wenn sich dieser Trend in Richtung der NPS-Gruppen auch

bei den anderen sekundären Endpunkten zeigt, lässt sich anhand der vorliegenden Daten hierzu keine endgültige Aussage treffen.

Die Steinfreiheit wurde in der vorliegenden Studie, wie auch in der S2k-Leitlinie [27] empfohlen, endoskopisch überprüft. Auch wenn die Diagnose Urolithiasis mittels Nativ-CT gestellt wurde, ist es nicht notwendig, ein postoperatives Nativ-CT anzufertigen, um den Behandlungserfolg zu überprüfen. In einer Studie von 2019 von Wilhelm et al. mit 38 Patienten, die nach 5 Wochen ein postoperatives CT erhielten, fand sich lediglich bei einem einzigen Patienten noch ein Residualfragment [49]. Dies entspricht einem negativen Vorhersagewert von 97 %. Eine erneute Anwendung ionisierender Strahlung zur Überprüfung der Steinfreiheit erscheint somit nicht gerechtfertigt.

Die verschiedenen wählbaren Parameter führen zwar zu unterschiedlichsten Effekten in Bezug auf das Ablationsvolumen oder die Art und Weise, wie ein Stein zerbricht (Fragmenting vs. Dusting). Bezieht man den Faktor Zeit mit ein und bewertet die Operationsdauer, einem für den Patienten und das klinische Outcome wichtigen Faktor, scheint insgesamt betrachtet der Grad der Retropulsion ein zentrales Kriterium zu sein. Das im Rahmen dieser Studie verwendete Lasergerät der neuesten Generation gibt dem Anwender die Möglichkeit, abgesehen von den bekannten Parametern unterschiedliche Laserpulsformen durch spezifische Einstellungen am Gerät zu wählen. Für beide untersuchten Subgruppen zeigt sich unter den standardisierten Rahmenbedingungen in Bezug auf den primären Endpunkt der vorliegenden Studie eine signifikant höhere Effizienz der Pulsformen NPS1 und NPS2 im Vergleich zur Standardpulsform SPS. Für

Nierenbeckenkonkremente war sie sogar mehr als doppelt so hoch. Dies deutet darauf hin, dass sich mit der Modulation der Pulskurve eine weitere Prozessoptimierung der Laserlithotripsie erreichen lässt.

Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Geschwindigkeit der Expansion und Kollabierung der Dampfblase sowie die daraus resultierende Druckwellenamplitude mit entsprechender Retropulsion des Konkrementes auch von der Laserpulsform abhängig ist.

Die Laserpulsform als ein zusätzlich wählbarer Parameter wurde bisher noch nicht hinreichend untersucht und war aus diesem Grund Fokus dieser Dissertationsarbeit.

5 Ausblick

Mit dem Ho:YAG-Laser, dem aktuellen Goldstandard in der intrakorporalen Laserlithotripsie, lassen sich sämtliche Steine des unteren und oberen Harntraktes effizient therapieren. Mit dem notwendigen physikalischen Grundverständnis sowie stetigen Verbesserungen der Techniken und deren bewussten Auswahl während einer Operation lässt sich die Steinbehandlung weiter optimieren.

Anhand der durch die vorliegende klinische Studie gewonnenen Ergebnissen konnte gezeigt werden, dass neben den bekannten wählbaren Parametern Pulsenergie, Pulsfrequenz und Pulslänge, mit der Pulsform ein weiterer Parameter zu Verfügung steht, der die Effizienz der Laserlithotripsie bei der Behandlung von Steinen im Harntrakt beeinflusst. Welche vom Operateur gewählt wird, ist abhängig von Faktoren wie die Lokalisation des Steines und sollte situationsabhängig ausgewählt werden.

Nicht nur die Verbesserung der Eigenschaften des Holmium Lasers spielt eine Rolle in der Zukunft der operativen Steinsanierung. Auch andere Laserarten werden untersucht und mit dem Holmium Laser verglichen. In diesem Zusammenhang ist der Thulium-Faser-Laser (TFL) aktuell der mit dem größten Potential.

Faser-Laser sind Festkörperlaser, deren aktives Medium sich in einer dotierten Glasfaser befindet. Die Dotierung bestimmt die Wellenlänge und liegt für Thulium bei 1940 – 2050 nm. Die Glasfaser ist von einem Mantel mit einer niedrigeren Brechungszahl umgeben, es kommt zu einer Totalreflexion. Das Licht der Pumpquelle kann nun das aktive Medium mehrmals durchqueren und steht als Pumpenergie für die Lichtemission zur Verfügung. Die Faser benötigt durch die Verstärkung über die Länge der Faser nur

einen sehr geringen Durchmesser von 50-150 μm . Auch die angeschlossene Ankopplungsfaser als Lichtleiter benötigt keinen größeren Durchmesser, was für die Laserlithotripsie und den begrenzten Raum im Arbeitskanal des Instrumentes von Vorteil ist, da höhere Spülströme verwendet werden können. Durch den geringen Durchmesser wird außerdem eine hohe Fokussierbarkeit erreicht. Die einstellbare Energie hat mit 0,025 – 6 Joule eine sehr breite Variabilität. Es können Pulslängen von bis zu 12 ms generiert werden (Ho:YAG bis zu 1,3 ms) mit Frequenzen von bis zu 2200 Hz. Der Absorptionskoeffizient in Wasser ist viermal höher als beim Ho:YAG-Laser [50].

Verschiedene Studien zeigen vielversprechende Ergebnisse: Die Ablationsvolumina werden beim TFL bis zu viermal höher angegeben [50, 51], die Retropulsion ist wesentlich geringer [52]. Interessant sind vor allem auch die Ergebnisse im Dusting-Modus. Durch die wesentlich höheren Frequenzen und die sehr niedrigen Energien kann äußerst feiner Steinsand erzeugt werden. Dadurch können Kosten (z.B. für Harnleiterschleuse, Steinfangkörbchen) und Zeit eingespart werden. Die Entwicklung des TFL wird an mancher Stelle bereits als Meilenstein in der Behandlung von Nierensteinen bezeichnet [50, 51], ob er sich im klinischen Alltag durchsetzen wird und auf Dauer vielleicht sogar den Ho:YAG-Laser ablöst, bleibt abzuwarten.

6 Zusammenfassung

Zielsetzung

Die Urolithiasis ist eine weltweit vorkommende Erkrankung mit einer steigenden Inzidenz und vielfältigen Ursachen. Die Klinik besteht meist in kolikartigen Schmerzen, begleitet von verschiedenen Allgemeinsymptomen. Unbehandelt kann die Erkrankung über eine Urosepsis bis zum Tod führen.

Es existieren konservative und interventionelle Therapieverfahren. Auf dem Gebiet der endoskopischen Therapie war die Entwicklung der Laserlithotripsie ein Meilenstein. Im Rahmen einer endoskopischen Steinsanierung hat der Operateur die Möglichkeit, verschiedene Parameter am Lasergerät einzustellen. Diese sind Energie, Frequenz und Pulslänge, sowie bei Geräten der neuesten Generation auch die Pulsform. Der Einfluss der Pulsform ist bisher noch wenig untersucht. Deswegen war es Ziel dieser Dissertationsarbeit, spezifische Pulsformen in vivo mit der bisher bekannten Standardeinstellung zu vergleichen und ihre Auswirkung auf die Effizienz einer Laseranwendung zu evaluieren.

Material und Methoden

Im Rahmen einer prospektiven, randomisierten monozentrischen klinischen Studie wurden Patienten mit einem singulären Konkrement im oberen Harntrakt mit dem Medilas H Solvo, einem Ho:YAG-Laser von Dornier MedTech®, behandelt. Die Steine wurden bei einer Frequenz von 10 Hz und einer Energie von 1,5 J mit den Pulsformen SPS (Standard), NPS1 (Uretersteine) und NPS2 (Nierenbeckensteine) desintegriert. Den primären Endpunkt stellte die Lasereffizienz dar, definiert als desintegriertes

Steinvolumen pro Operationszeit. Außerdem wurden die Anzahl der Bergungsvorgänge sowie die Steinfreiheitsrate betrachtet.

Ergebnisse

Es wurden 145 Patienten in die Studie eingeschlossen (Gruppe 1: 24 SPS vs. 32 NPS1; Gruppe 2: 51 SPS vs. 38 NPS2). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede in den Patientencharakteristika der beiden Subgruppen, außer der Steingröße ($133 \pm 95 \text{ mm}^3$ SPS vs. $197 \pm 139 \text{ mm}^3$ NPS1 ($p = 0,023$); $348 \pm 298 \text{ mm}^3$ SPS vs. $525 \pm 429 \text{ mm}^3$ NPS2 ($p = 0,042$)). Die Ergebnisse der sekundären Endpunkte zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Beim primären Endpunkt unserer Studie fand sich jedoch ein signifikanter Unterschied in beiden Subgruppen. Die Lasereffizienz beider neuen Pulsformen NPS1 & 2 war höher als die der bisher verwendeten Standardeinstellung SPS ($28,8 \pm 30,2 \text{ mm}^3/\text{min}$ SPS vs. $39,9 \pm 44,9 \text{ mm}^3/\text{min}$ NPS1 ($p = 0,017$); $22,4 \pm 24,2 \text{ mm}^3$ SPS vs. $51,7 \pm 61,3 \text{ mm}^3$ NPS2 ($p < 0,001$)).

Conclusio

Anhand der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Pulsform Einfluss auf die Effizienz einer Laseranwendung hat. Da sich die Pulskurven vor allem in der Energiefreisetzung zu Pulsbeginn unterscheiden, kann man davon ausgehen, dass die Leistung zu Beginn des Pulses die Geschwindigkeit des Aufbaus und Kollapses der Dampfblase bedingt und die Veränderung der Pulskurve somit eine geringere Retropulsion erzeugt. Da sich die mögliche Retropulsion an verschiedenen Orten im oberen Harntrakt unterscheidet, muss die Lokalisation des zu zerkleinernden Steines bei der Auswahl der geeigneten Pulsform berücksichtigt werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Hesse, A., et al., *Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000*. Eur Urol, 2003. **44**(6): p. 709-13.
2. Scales, C.D., Jr., et al., *Urinary Stone Disease: Advancing Knowledge, Patient Care, and Population Health*. Clin J Am Soc Nephrol, 2016. **11**(7): p. 1305-12.
3. Scales, C.D., Jr., et al., *Prevalence of kidney stones in the United States*. Eur Urol, 2012. **62**(1): p. 160-5.
4. Stamatelou, K.K., et al., *Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994*. Kidney Int, 2003. **63**(5): p. 1817-23.
5. Kum, F., et al., *Do stones still kill? An analysis of death from stone disease 1999–2013 in England and Wales*. BJU International, 2016. **118**(1): p. 140-144.
6. Siener, R., et al., *The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation*. Obes Res, 2004. **12**(1): p. 106-13.
7. Daudon, M., B. Lacour, and P. Jungers, *Influence of body size on urinary stone composition in men and women*. Urol Res, 2006. **34**(3): p. 193-9.
8. Curhan, G.C., et al., *A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones*. N Engl J Med, 1993. **328**(12): p. 833-8.
9. Borghi, L., et al., *Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study*. J Urol, 1996. **155**(3): p. 839-43.
10. Knoll, T., *14.1 Epidemiologie und Ätiologie–172*. Facharztwissen Urologie, 2011. **126**: p. 121.
11. Fuster, D.G., *Säure-Basen-Störungen und Nierensteine*. Der Nephrologe, 2018. **13**(1): p. 30-36.
12. Siener, R., *Bedeutung und Qualität der Harnsteinanalyse in Europa*. Uro-News, 2017. **21**(10): p. 35-37.
13. Tay, Y.D., et al., *Occult urolithiasis in asymptomatic primary hyperparathyroidism*. Endocr Res, 2018. **43**(2): p. 106-115.
14. Waldegger, S. and M. Konrad, *Tubuläre Erkrankungen (Tubulopathien)*, in *Nierenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter*, J. Dötsch and L.T. Weber, Editors. 2017, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 131-149.
15. Reveillaud, R.-J. and M. Daudon, *Les lithiases urinaires médicamenteuses*. La Presse médicale, 1983. **12**(38): p. 2389-2392.
16. Daudon, M. and P. Jungers, *Drug-induced renal calculi: epidemiology, prevention and management*. Drugs, 2004. **64**(3): p. 245-75.
17. Thürmann, P.A., *Einfluss von Medikamenten auf urologische Krankheiten*. Der Urologe, 2016. **55**(3): p. 401-411.
18. Kopp, J.B., et al., *Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with indinavir*. Ann Intern Med, 1997. **127**(2): p. 119-25.
19. Wang, Q., et al., *The impact of body mass index on quantitative 24-h urine chemistries in stone forming patients: a systematic review and meta-analysis*. Urolithiasis, 2018.
20. Miano, R., S. Germani, and G. Vespasiani, *Stones and urinary tract infections*. Urol Int, 2007. **79 Suppl 1**: p. 32-6.
21. Bichler, K.H., E. Eipper, and K. Naber, *[Infection-induced urinary stones]*. Urologe A, 2003. **42**(1): p. 47-55.
22. Trinchieri, A., *[Urinary calculi and infection]*. Urologia, 2014. **81**(2): p. 93-8.
23. Santos, F.M.D., et al., *Metabolic investigation in patients with nephrolithiasis*. Einstein (Sao Paulo), 2017. **15**(4): p. 452-456.
24. Straub, M. and R. Hautmann, *Urolithiasis-Harnsteinerkrankung*, in *Urologie*. 2010, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 269-302.

25. Michels, G., *Nephrolithiasis*, in *Klinikmanual Innere Medizin*. 2010, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 502-503.
26. Stracke, S., et al., *Pathomechanismen, Symptome und Prinzipien der Therapie bei nephrologischen Erkrankungen*, in *Urologie*. 2010, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 449-479.
27. Knoll, T., et al., *S2k-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis (AWMF 043/025) - Aktualisierung 2018*. 2018.
28. Ye, Z., et al., *Efficacy and Safety of Tamsulosin in Medical Expulsive Therapy for Distal Ureteral Stones with Renal Colic: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial*. *Eur Urol*, 2018. **73**(3): p. 385-391.
29. Hollingsworth, J.M., et al., *Alpha blockers for treatment of ureteric stones: systematic review and meta-analysis*. *Bmj*, 2016. **355**: p. i6112.
30. Maiman, T.H., *Stimulated Optical Radiation in Ruby*. *Nature*, 1960. **187**(4736): p. 493-494.
31. Hofstetter, A.G., *Lasergestützte Operationsverfahren in der Urologie*. 2003: Georg Thieme Verlag. 1-17.
32. Strittmatter, F., et al., *Laser-induced lithotripsy: a review, insight into laboratory work, and lessons learned* *Translational Biophotonics* 2020.
33. Mulvaney, W.P. and C.W. Beck, *The laser beam in urology*. *J Urol*, 1968. **99**(1): p. 112-5.
34. Dretler, S.P., *Laser lithotripsy: a review of 20 years of research and clinical applications*. *Lasers Surg Med*, 1988. **8**(4): p. 341-56.
35. Dubosq, F., et al., *Endoscopic lithotripsy and the FREDDY laser: initial experience*. *J Endourol*, 2006. **20**(5): p. 296-9.
36. Aldoukhi, A.H., et al., *Watch Your Distance: The Role of Laser Fiber Working Distance on Fragmentation When Altering Pulse Width or Modulation*. *J Endourol*, 2019. **33**(2): p. 120-126.
37. Isner, J.M., et al., *Mechanism of laser ablation in an absorbing fluid field*. *Lasers Surg Med*, 1988. **8**(6): p. 543-54.
38. Spore, S.S., et al., *Holmium: YAG lithotripsy: optimal power settings*. *J Endourol*, 1999. **13**(8): p. 559-66.
39. Alghamdi, A., et al., *Influence of the laser pulse shape in the treatment of stones in the upper urinary tract*. *Investig Clin Urol*, 2020. **61**(6): p. 594-599.
40. Jain, R., et al., *How Accurate Are We in Estimating True Stone Volume? A Comparison of Water Displacement, Ellipsoid Formula, and a CT-Based Software Tool*. *J Endourol*, 2018. **32**(6): p. 572-576.
41. Türk, C., et al., *EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis*. *Eur Urol*, 2016. **69**(3): p. 475-82.
42. Kang, H.W., et al., *Dependence of calculus retropulsion on pulse duration during Ho: YAG laser lithotripsy*. *Lasers Surg Med*, 2006. **38**(8): p. 762-72.
43. Sroka, R., et al., *Impact of pulse duration on Ho:YAG laser lithotripsy: treatment aspects on the single-pulse level*. *World J Urol*, 2015. **33**(4): p. 479-85.
44. Wezel, F., et al., *Effect of pulse energy, frequency and length on holmium:yttrium-aluminum-garnet laser fragmentation efficiency in non-floating artificial urinary calculi*. *J Endourol*, 2010. **24**(7): p. 1135-40.
45. Kronenberg, P. and O. Traxer, *PI-05 ULTRA-SHORT, SHORT, MEDIUM AND LONG-PULSE LASER LITHOTRIPSY PERFORMANCE*. *Journal of Urology*, 2016. **195**(4S): p. e410-e410.
46. Ibrahim, A., et al., *Moses technology in a stone simulator*. *Can Urol Assoc J*, 2018. **12**(4): p. 127-130.

47. Kuo, R.L., et al., *Impact of holmium laser settings and fiber diameter on stone fragmentation and endoscope deflection*. J Endourol, 1998. **12**(6): p. 523-7.
48. LiRoger, et al., *High-Frequency Dusting Versus Conventional Holmium Laser Lithotripsy for Intrarenal and Ureteral Calculi*. Journal of Endourology, 2017. **31**: p. 272-277.
49. Wilhelm, K., et al., *Stone-Free Rate after Treating Kidney Stones Exceeding 10 mm via Flexible Ureteroscopy: Can Endoscopic Assessment Replace Low-Dose Computed Tomography Control?* Urol Int, 2019. **103**(3): p. 326-330.
50. Kronenberg, P. and O. Traxer, *The laser of the future: reality and expectations about the new thulium fiber laser-a systematic review*. Transl Androl Urol, 2019. **8**(Suppl 4): p. S398-s417.
51. Traxer, O. and E.X. Keller, *Thulium fiber laser: the new player for kidney stone treatment? A comparison with Holmium:YAG laser*. World J Urol, 2020. **38**(8): p. 1883-1894.
52. Andreeva, V., et al., *Preclinical comparison of superpulse thulium fiber laser and a holmium:YAG laser for lithotripsy*. World J Urol, 2020. **38**(2): p. 497-503.

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben, meinen großen Dank aussprechen.

Mein besonderer Dank gilt **Prof. Dr. med. Frank Strittmatter** für die hervorragende Betreuung und die enorme Unterstützung bei der Erstellung der gesamten Arbeit. Du hast mich die gesamte Zeit so engagiert begleitet, unzählige Stunden in persönliche Treffen, Telefonate und Korrekturen investiert, warst immer geduldig, wenn mich die Lebensumstände mal wieder eine kleine Schreibpause haben einlegen lassen, und mich mit deiner positiven und energiegeladenen Art immer wieder angetrieben.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir die Faszination für die Funktion des menschlichen Körpers und allen Lebens nah gebracht und mein Interesse an den Naturwissenschaften geweckt haben. Ihr wart mir immer ein Vorbild.

Nicht zuletzt danke ich zudem meiner Frau Theresa, die mich immer unterstützt und mir den Rücken freigehalten hat. Du hast mir die Kraft gegeben, immer weiter zu machen. Meinen Kindern möchte ich danken, weil sie so oft auf ihren Papa verzichtet haben, und mir dennoch immer ein Lachen schenkten, wenn ich wieder da war.

Für die Durchsicht der Arbeit möchte ich Caroline Klampke meinen Dank ausdrücken.

Für die Bereitstellung der Abbildungen und Fotos danke ich der Firma Dornier MedTech sowie Dr. M. Eisel aus dem Urologischen Laserforschungslabor am LIFE-Zentrum der LMU München.

9 Eidstattliche Versicherung

Ich, Linus Kaspar Balbach, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

„Einfluss der Laserpulsform bei der Behandlung von Harnsteinen im oberen Harntrakt“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Waldkirch, 01.03.2023

Ort, Datum

Linus Kaspar Balbach

Unterschrift Doktorand