

**Aus der Klinik für Urologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Axel S. Merseburger**

**Vorhersagbarkeit des Vorliegens einer Harnsäurelithiasis
anhand von Patienten- und Steincharakteristika**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von Judith Riccarda Wießmeyer
aus Stuttgart -Bad Cannstatt

Lübeck 2018

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Mario Kramer

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med Richard Hummel

Tag der mündlichen Prüfung: 12.3.2019

zum Druck genehmigt. Lübeck, den 12.3.2019

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Grundlagen	1
1.2 Klassifikation	2
1.3 Diagnostik	3
1.4 Therapie	5
1.5 Vorhersagemodelle einer Harnsäurelithiasis	9
1.6 Fragestellung	10
2 Material und Methoden	11
2.1 Studiendesign	11
2.2 Einschlusskriterien	11
2.3 Datenerhebung	11
2.4 Statistik	14
3 Ergebnisse	17
3.1 Patientenkollektiv	17
3.2 Steincharakteristika	18
3.2.1 Steinanalyse	18
3.2.2 Steinlage	18
3.2.3 Steingröße	19
3.2.4 Hounsfieldeinheiten (HU)	21
3.2.5 Röntgenverhalten	23
3.2.6 DJ	27
3.3 Patientenstatistik	29
3.3.1 Geschlechtsverteilung	29
3.3.2 Altersverteilung	30
3.3.3 BMI	33
3.3.4 Harnsäurewerte	35
3.3.5 Urin-pH	37
3.4 Vorhersagemodell	39
3.4.1 Betrachtung der einzelnen Filterkriterien	
3.4.2 Vorhersagetest	39
3.4.3 Nomogramm	46
4 Diskussion	49
4.1 Steinanalyse	50

4.2 Steinlage und -größe.....	50
4.3 Hounsfieldeinheiten (HU)	51
4.4 Röntgenverhalten.....	53
4.5 DJ.....	55
4.6 Geschlechtsverteilung.....	55
4.7 Altersverteilung	55
4.8 BMI.....	56
4.9 Harnsäurewerte	57
4.10 Urin-pH	58
4.11 Vorhersagemodell.....	59
4.12 Limitationen und Ausblick	64
5 Zusammenfassung.....	67
6 Literaturverzeichnis	69
7 Anhang	79
7.1 Abbildungsverzeichnis	79
7.2 Tabellenverzeichnis	81
7.3 Ethikvotum.....	82
7.4 Eidesstattliche Erklärung	83
8 Danksagung.....	84
9 Lebenslauf	85
10 Präsentationen und Veröffentlichungen	86

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AUC	area under the curve
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	Beziehungsweise
Ca	Calcium
ca.	Circa
CH	Charrière
CRP	C reaktives Protein
CT	Computertomographie
DJ	Doppel-J
EAU	European Association of Urology
ESWL	extrakorporale Stoßwellenlithotripsie
Ho:YAG-Laser	Holmium-Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
HU	Hounsfieldeinheiten
ICD	International Classification of Diseases
IVP	intravenöses Pyelogramm
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
m	Meter
max.	Maximal
mind.	Mindestens
mm	Millimeter
mSv	Millisievert
n	Anzahl
neg.	Negativ
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
NUB	Röntgenleeraufnahme der Niere, des Ureters und der Blase
o.g.	oben genannten
OP	Operation
PNL	perkutane Nephrolitholapaxie
PNS	perkutane Nephrostomie

pos.	Positiv
präd.	Prädiktiv
ROC	receiver operating characteristic
ROI	region of interest
RPG	retrogrades Pyelogramm
s.	siehe
Tab.	Tabelle
u.a.	unter anderem
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
URS	Ureterorenoskopie
v.a.	vor allem
vs.	Versus
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

Die Urolithiasis ist eine häufige urologische Erkrankung. Es kann in vielen Ländern wie auch in Deutschland ein Anstieg der Inzidenz und Prävalenz beobachtet werden [25, 78, 87, 97]. Die Prävalenz betrug in Deutschland im Jahr 2001 ca. 4,7 %. Von den Patienten erlitten etwa 40 % einmalig ein Rezidiv und 10 % vier oder mehr Rezidivepisoden. Die Inzidenz hatte sich zwischen 1979 und 2001 verdreifacht und lag bei 1,47 % [25].

Männer sind häufiger als Frauen betroffen. In aktuellen Arbeiten aus Deutschland fand sich für das Jahr 2001 ein Verhältnis von 1,4:1 und für 2006 von 2,7:1 [25, 37].

Als Gründe der steigenden Inzidenz und Prävalenz werden neben der Änderung der Lebensumstände und der Ernährungsgewohnheiten und damit einhergehender Zunahme der Häufigkeit der Adipositas auch eine verbesserte Diagnostik angeführt [1, 5, 8, 20, 83-85, 98].

Die Harnsäuresteine sind in Deutschland die zweithäufigste Harnsteinart und machen ca. 10 % der Konkreme aus [37]. Sie können nichtinvasiv mittels oraler Chemolitholyse behandelt werden [88].

1.1 Grundlagen

Wichtige Mechanismen für die Entstehung von Harnsteinen sind die Übersättigung des Urins mit lithogenen Substanzen auf der einen und der Mangel an inhibitorischen Substanzen, die die Kristallisation hemmen, auf der anderen Seite. Ebenfalls von Bedeutung ist der Urin-pH, der die Löslichkeit lithogener Substanzen beeinflusst [28].

Harnsäure ist das Endprodukt des Purinstoffwechsels von Hominiden. Ihnen fehlt das Enzym Uricase, um die Harnsäure zu Allantoin weiter zu verstoffwechseln, welches 10-100x löslicher ist [2, 38]. Die vorwiegende Ausscheidung der Harnsäure erfolgt über die Nieren [30].

Risikofaktoren der Harnsäuresteinbildung sind ein niedriger Urin-pH, eine geringe Urinmenge und die Hyperurikosurie [2].

Zur Analyse der Steinzusammensetzung werden aktuell die Infrarotspektroskopie, die Röntgendiffraktionsanalyse oder die Polarisationsmikroskopie empfohlen. Die früher vorwiegend durchgeführte nasschemische Analyse gilt heute als obsolet [26, 36].

1.2 Klassifikation

Bei der Urolithiasis wird nach der anatomischen Lage der Konkreme in Harnröhren-, Blasen-, Harnleiter- und Nierensteine unterschieden.

Die Harnleitersteine werden je nach ihrer Lage noch weiter in distale, mittlere und proximale unterteilt. Bei Nierensteinen erfolgt die Unterteilung in Konkreme der oberen, mittleren, unteren Kelchgruppe und des Nierenbeckens [90].

Es erfolgt ferner die Unterteilung anhand der Größe der Konkreme. Hier hat sich eine Unterteilung nach dem maximalen Durchmesser in Millimetern und daraus folgend eine Gruppierung (Abstufung nach Konkrementgröße: < 5 mm, 5-10 mm, 10 - 20 mm und > 20 mm) durchgesetzt [90].

Die Konkreme können nach ihrer chemischen Zusammensetzung unterschieden werden. Am häufigsten handelt es sich in Deutschland um Calciumoxalatsteine (Calciumoxalatmono- und Calciumoxalatdihydrat), welche 60-70 % bzw. 10-15 % der gesamten Steine darstellen. Die zweithäufigste Harnsteinart sind die Harnsäuresteine. Des Weiteren finden sich Calciumphosphat- (Carbonapatit und Calciumhydrogenphosphatdihydrat), Magnesiumammoniumphosphat-Hexahydrat-, Zystin-, Xanthin-, Ammoniumurat-, 2,8-Dihydroxyadenin-, Medikamenten- und Matrixsteine [36].

Die Konkreme werden je nach ihrer Sichtbarkeit in konventionellen Röntgenuntersuchungen in 3 Gruppen eingeteilt.

Schattengebend sind in der konventionellen Röntgenaufnahme die Calciumoxalatdihydrat-, Calciumoxalatmonohydrat- und Calciumphosphatsteine.

Schwach röntgenpositiv sind Magnesiumammoniumphosphat-, Apatit- und Cystinsteine erkennbar.

Röntgennegativ verhalten sich die Harnsäure-, Ammoniumurat-, Xanthin-, Dihydroxyadenin- sowie Medikamenten- und Matrixsteine [36, 90].

1.3 Diagnostik

Bei der klassischen Symptomkonstellation einer Ureterolithiasis treten neben Flankenschmerzen mit Ausstrahlung in den Unterbauch, die Leistenregion oder das äußere Genitale, häufig Übelkeit und Erbrechen auf. Ebenfalls werden oft dysurische Beschwerden angegeben.

Eine Ureterolithiasis kann jedoch auch vollständig asymptomatisch bleiben und beispielsweise als Zufallsbefund im Rahmen einer Routineuntersuchung oder Abdomenbildgebung detektiert werden [43, 93].

Bei Patienten mit einer Nierenkolik wird neben einer Urinuntersuchung die Abnahme eines Basislabors, welches neben einem kleinen Blutbild die Retentionswerte sowie Harnsäure und Elektrolyte inklusive Calcium und eine Kontrolle des C-reaktiven Proteins (CRP) umfasst, empfohlen [90]. Eine Hämaturie im Urinstix tritt bei ca. 86 % der Patienten mit einer Ureterolithiasis auf [7].

Durch die günstige, schnelle, strahlungsfreie und nichtinvasive Anwendung der sonographischen Untersuchung wird diese in den aktuellen Leitlinien der European Association of Urology (EAU) und der deutschen Leitliniengruppe als primäre Bildgebung empfohlen. Die in der Literatur angegebenen Detektionsraten sind sehr inhomogen und umfassen Angaben von 12-93 % [59, 69]. Im Rahmen der sonographischen Erstuntersuchung konnten durch Mos et al. im Jahre 2010 55,76 % der Konkremente sonographisch detektiert werden [47]. Ähnliche Zahlen zeigten sich in der Arbeit von Kanno et al. aus dem Jahre 2014 mit einer Sensitivität von 57,3 % und einer Spezifität von 97,5 % [33].

Eine Ureterolithiasis kann mittels einer konventionellen Röntgenübersichtsaufnahme, welche die Niere, den Ureter und die Blase miterfasst (NUB), mit einer

Sensitivität von 45 % und mit einer Spezifität von 77 % detektiert werden [40]. Durch das Röntgenverhalten kann auch schon eine Einordnung der potentiellen Steinzusammensetzung erfolgen. Die Strahlenbelastung beträgt hierbei etwa 0,63 mSv [4].

Seit der Erstbeschreibung 1923 entwickelte sich das intravenöse-Pyelogramm (IVP) mit Durchführung einer NUB zunächst zur Standardbildgebung zur Abklärung von Flankenschmerzen mit einer Sensitivität von 87 % und einer Spezifität von 94 %. Da eine Kontrastmittelgabe notwendig ist, sind Kontraindikationen wie eine eingeschränkte Nierenfunktion, die Hyperthyreose, die akute Kolik und eine Kontrastmittelallergie zu beachten. Die Strahlenbelastung eines IVP liegt bei ca. 3,9 mSv [4].

Im weiteren Verlauf verdrängte die native CT-Bildgebung das IVP bei einer signifikanten Überlegenheit in der Diagnostik bei einer Sensitivität von 96 % und einer Spezifität von 100 % [46]. Auch weitere Arbeiten bestätigten die Überlegenheit der nativen CT-Bildgebung [46, 94]. Es können in der nativen CT-Bildgebung die röntgennegativen Harnsäure- und Xanthinsteine, jedoch nicht die Indinavirsteine, gesehen werden [81, 95]. Eine Bestimmung der Hounsfield-Einheiten (HU) ist möglich. Hier bestehen signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Konkrementzusammensetzungen [18, 34].

Als zusätzlicher Vorteil können Differentialdiagnosen in der nativen CT-Bildgebung wie z.B. die Divertikulitis, Appendizitis oder Pyelonephritis diagnostiziert werden [63].

Nachteilig sind die geringere Information über die Konfiguration der ableitenden Harnwege und die höhere Röntgenstrahlenbelastung.

Durch die Verwendung von low-dose-Protokollen zur Abklärung der Urolithiasis konnte die Strahlenbelastung deutlich gesenkt werden. Es gelang, die Dosis von mehr als 10 mSv auf Werte von 0,5 - 3,5 mSv zu reduzieren [44]. In der Metaanalyse von Niemann et al. lag die Sensitivität bei 96,6 % und die Spezifität bei 94,9 %. Bei Patienten mit einem BMI < 30 kg/m² konnten auch Harnleitersteine unter 3 mm Größe mit einer Sensitivität von 86 % detektiert werden. Bei Steinen mit einer Größe von mehr als 3 mm lag die Sensitivität bei 100 % [53, 63].

Die Entwicklung der Dual-Energy-CT-Untersuchung ermöglicht die Vorhersage der Steinzusammensetzung mit hoher Wahrscheinlichkeit [6]. Hierbei ist eine höhere Strahlenbelastung notwendig, welche jedoch nicht signifikant höher ist [29].

1.4 Therapie

Die Akutbehandlung einer Nierenkolik erfolgt als analgetische Therapie. Hier haben sich die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und Metamizol als wirksam erwiesen. Durch die zusätzliche Gabe eines Spasmolytikums konnte keine weitere signifikante Abnahme der Beschwerden in Studien erreicht werden [3, 73]. In Anbetracht der Rate an Nebenwirkungen sind in der Erstlinientherapie die NSAR den Opiaten vorzuziehen [27].

Eine Ureterolithiasis kann operativ oder konservativ behandelt werden.

Eine konservative Therapie wird in den aktuellen Leitlinien als Behandlungsoption empfohlen, wenn keine Einzelniere, kein Infekt, keine hochgradige Obstruktion, kein postrenales Nierenversagen vorliegen und die Symptome vom Patienten als akzeptabel eingestuft werden [36, 90]. Die Wahrscheinlichkeit eines spontanen Steinabgangs unter konservativer Therapie hängt von der Steingröße ab. Bei ca. 95 % der Patienten mit Steinen < 4 mm Größe kommt es innerhalb von 40 Tagen zum Spontanabgang [45].

Bezüglich des Effektes des Einsatzes des alpha-Rezeptor-Blockers Tamsulosin oder des Calciumantagonisten Nifedipin liegen divergierende Ergebnisse vor. Bei Berücksichtigung der aktuellen Datenlage erscheint ein positiver Effekt am ehesten für die Therapie größer (> 5 mm) distaler Steine vorzuliegen. Da es sich um einen off-label use handelt, müssen die Patienten entsprechend aufgeklärt werden [9, 62, 71, 89].

Liegt eine infizierte Harnstauungsniere vor, handelt es sich um einen urologischen Notfall und es sollte die Ableitung mittels einer DJ-Ureterenschiene oder einer perkutanen Nephrostomie (PNS) erfolgen. Keine der beiden Methoden der Ableitung ist der anderen klar überlegen [60]. Die Steintherapie erfolgt nach der Infektbehandlung.

Zur weiteren Steintherapie stehen die Chemolitholyse, die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL), die Ureterorenoskopie (URS), die perkutane Nephrolitholaxie (PNL) und die Uretero-/Pyelotomie zur Verfügung. Die beiden letzteren Verfahren spielen nur eine Rolle, wenn es im Rahmen einer zuvor durchgeführten DJ-Einlage zum „push-back“ (Reposition des Konkrementes ins Nierenbeckenkelchsystem) kommt.

Harnleiterschienen gehen mit einer hohen Morbidität einher. Über 80% der Patienten berichten von Schienenbeschwerden. Dies sind u.a. Schmerzen, der imperative Harndrang und die Pollakisurie. Auch Einschränkungen der Sexualität und der Arbeitsfähigkeit werden durch die einliegenden Schienen bedingt [92].

Es gibt zwei Formen der Chemolitholyse. Bei Harnsäuresteinen ist eine orale Litholyse möglich [13, 74, 88]. Diese erfolgt standardmäßig mit Alkalizitraten. Der Einsatz von Natriumbicarbonat ist ebenfalls möglich. Dies spielt insbesondere bei der Niereninsuffizienz eine Rolle, wenn Alkalizitate kontraindiziert sind. Nachteilig sind hierbei jedoch die hohe Natriumbelastung und die Steigerung des intravasalen Volumens insbesondere bei bestehender Herz- oder Leberinsuffizienz sowie die Steigerung der Natrium- und Calciumausscheidung im Urin. Dies begünstigt die Bildung von calciumhaltigen Steinen [14, 68]. Ziel ist die Alkalisierung des Urin-pH auf einen Wert von 7,0-7,2. Die Löslichkeit der Harnsäure im Urin steigt zwar mit dem steigenden Urin-pH, jedoch begünstigen höhere Werte die Bildung von Calciumphosphatsteinen [36].

Bei distalen Harnsäuresteinen wurde die signifikante Verbesserung der Spontanabgangsrate durch die Anwendung einer oralen Lyse (Uralyt-U®) beschrieben. Durch die Kombination der oralen Lyse mit dem alpha-Blocker (Tamsulosin) konnte nochmals eine signifikant höhere Abgangsrate erreicht werden [19].

Die Anwendung der perkutanen Lyse ist auch bei anderen Steinformen wie z.B. Cystin- und Infektsteinen prinzipiell möglich. Da ein hohes Sepsisrisiko besteht, die Therapie lange andauert und minimal invasive Verfahren zur Verfügung stehen, wird dies aktuell nicht mehr empfohlen [36]. Bei Harnsäuresteinen wurden hierzu z.B. Natriumbicarbonat und Tromethamin angewendet [96].

Die Ureterorenoskopie (URS) ist ein effektives interventionelles Verfahren zur Behandlung von Harnleitersteinen und das Verfahren der ersten Wahl bei der aktiven interventionellen Therapie von Harnleitersteinen [36, 90].

Die Steinfreiheitsraten liegen bei > 90 % bei distalen und bei ca. 80 % bei proximalen Harnleitersteinen [65].

Als Komplikationen können Harnleiterverletzungen bis zum Harnleiterabriss, Infektionen bis zur Sepsis, Strikturen oder Blutungen auftreten. Die Gesamtkomplikationsrate liegt bei 9-25 % [21, 22, 61, 82]

Schwerwiegende Komplikationen sind selten. Harnleiterabriss oder Strikturen, die rekonstruktive Folgeeingriffe notwendig machen können, werden mit einer Rate von 0,1 % angegeben [21].

Im Regelfall ist eine Allgemein- oder Spinalanästhesie notwendig.

Präoperativ eingelegte Harnleiterschienen reduzieren das Komplikationsrisiko und erhöhen die Steinfreiheitsraten [52, 67].

Ein unbehandelter Harnwegsinfekt gilt als Kontraindikation. Es soll eine testgerechte präoperative Behandlung erfolgen. Bei sterilem Urin wird eine perioperative Antibiose empfohlen. Bei kleinen distalen Steinen und Patienten ohne erhöhtes Operationsrisiko kann auf sie verzichtet werden [36].

Eine bestehende Antikoagulation sollte, falls möglich pausiert werden. Unter Abwägung der Risikokonstellation kann jedoch eine URS auch unter laufender Antikoagulation bzw. bei einer Gerinnungsstörung erfolgen. Die Möglichkeit einer intraoperativen Durchleuchtung muss gegeben sein [36].

Postoperativ sollen Harnleiterschienen nicht routinemäßig eingesetzt werden. Jedoch wird bei behandlungsbedürftigen Restfragmenten sowie bei komplizierten Operationen oder intraoperativen Komplikationen deren Verwendung empfohlen.

Zur Steinextraktionen stehen neben Fasszangen Steinfangkörbchen zur Verfügung. Gegebenenfalls ist eine intrakorporale Lithotripsie notwendig um das Konkrement extrahieren zu können. Hierzu stehen neben dem Laser auch pneumatische und Ultraschallsysteme zur Verfügung. Der Ho:YAG-Laser hat sich aktuell als Goldstandard der intrakorporalen ureterorenoskopischen Lithotripsie etabliert [36].

Eine Adipositas verschlechtert die Steinfreiheits- oder Komplikationsraten nicht [16]. Eine URS kann auch bei schwangeren Patientinnen und Kindern durchgeführt werden [90].

Bei proximalen Steinen mit einem Durchmesser von mehr als 10 mm wird äquivalent die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL) in der aktuellen deutschen Leitlinie empfohlen [36]. Die europäische Leitlinie der EAU empfiehlt die ESWL bei Harnleitersteinen als gleichwertige Alternative zur URS, wenn diese kleiner als 10 mm sind, bzw. als Therapie der zweiten Wahl bei größeren Konkrementen [90]. Negative Prädiktoren einer ESWL-Therapie sind neben der Adipositas harte Steinzusammensetzungen (z.B. Calciumoxalatmonohydrat), $HU > 1000$ und Skelettmalformationen. Kontraindikationen stellen die Schwangerschaft, Gerinnungsstörungen oder eine Therapie mit Antikoagulantien (ausgenommen davon ist eine ASS-Monotherapie nach sorgfältiger Indikationsprüfung), unbehandelte Harnwegsinfekte, ein Aneurysma in der Fokuszone, eine unbehandelte arterielle Hypertonie, die schwere Nephrokalzinose, Obstruktionen distal des Konkrementes und die Pankreatitis dar [36]. Das Verfahren kann auch bei Kindern angewandt werden.

Abhängig von der Steinlage und -größe können Steinfreiheitsraten von 68-90 % erreicht werden [65]. Da die Desintegrate nach der Behandlung noch ausgeschieden werden müssen, kann die Steinfreiheit erst nach einigen Wochen bestimmt werden.

Der Eingriff muss nicht zwangsläufig in Narkose erfolgen, eine Behandlung in Vollnarkose scheint jedoch bessere Steinfreiheitsraten zu erzielen [76]. Eine Therapiewiederholung kann bei Harnleitersteinen bereits am Folgetag durchgeführt werden. Bei proximalen Harnleitersteinen sind durchschnittlich 1,4 Sitzungen notwendig [65].

Harnwegsinfekte sollen testgerecht vor der Durchführung einer ESWL behandelt werden. Ansonsten ist eine antibiotische Behandlung nicht generell empfohlen. Ausnahmen stellen Infektsteine und im Harntrakt einliegende Fremdkörper dar.

Als Komplikationen treten Koliken durch abgehende Desintegrate, Steinstraßen, Nierenhämatome und fieberhafte Infekte bis zur Sepsis auf. Schwere Komplikationen sind jedoch selten [75].

1.5 Vorhersagemodelle einer Harnsäurelithiasis

Da durch die orale Lyse eine nichtinvasive Therapieoption für die Behandlung von Harnsäuresteinen zur Verfügung steht, wurde bereits in mehreren Arbeiten versucht, diese Zusammensetzung vorherzusagen.

Insbesondere mit der Etablierung der CT-Diagnostik im diagnostischen Algorithmus und signifikanten Unterschieden der mittleren HU zwischen Harnsäure- und calciumhaltigen Steinen steht neben dem Röntgenverhalten ein weiterer Parameter zur Verfügung [18, 34, 39, 51, 58]. Da die HU-Bereiche sich jedoch überlappen, wurde versucht, durch diverse Modifikationen wie bspw. die Messung von zentralen und peripheren Hounsfieldeinheiten, der HU-Dichte oder der Kombination mit dem Urin-pH eine Verbesserung der Vorhersagbarkeit zu erreichen.

Durch den Einbezug des Urin-pH neben den Hounsfieldeinheiten konnte in der Arbeit von Spettel et al. ein positiv prädiktiver Wert von 80 % bei einer Sensitivität von 86 % erreicht werden [77].

Ein von Torricelli et al. entwickeltes Nomogramm bezieht sich auf die Patientencharakteristik und beinhaltet neben dem Patientenalter und dem BMI die Sammelurindiagnostik zur Vorhersage einer Harnsäurenephrolithiasis [86]. Konkrete Merkmale wurden hier jedoch nicht berücksichtigt. Das Fazit der Arbeit von Reichard et al., die sich damit beschäftigte, wie sich die Patienten mit reinen Harnsäuresteinen von den anderen Urolithiasispatienten unterschieden, war, dass eine Kombination aus Stein- und Patientencharakteristika untersucht werden sollte [66].

Eine Unterscheidung der Steinzusammensetzung wäre auch mittels Dual-Energy-CT mit hoher Wahrscheinlichkeit möglich [6, 48]. Dieses steht aber noch nicht zur Routinediagnostik flächendeckend zur Verfügung.

1.6 Fragestellung

Ziel der Arbeit ist die Entwicklung eines Vorhersagmodells der Harnsäurelithiasis für den klinischen Alltag, welches die Patientenbetreuung und –beratung unterstützt. Dies soll unter Einbezug der in der Routinediagnostik erhobenen Parameter erfolgen. Die nichtinvasive Lysetherapie soll geeigneten Patienten angeboten werden können und gleichzeitig bei möglichst vielen Patienten eine Therapieverzögerung durch einen Lyseversuch eines Nierenharnsäuresteines vermieden werden.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es erfolgte die retrospektive Auswertung aller stationärer sowie ambulanter Patienten des Universitätsklinikums Schleswig-Holsteins (UKSH) am Campus Lübeck mit einer singulären Ureterolithiasis im Zeitraum von Januar 2014 bis Mai 2016. Hierzu wurden zunächst über die kodierten Diagnosen alle Ureterolithiasisfälle unter Einbezug der im Regelfall verwendeten ICD-10-Codes herausgesucht. Die Diagnosen waren folgende ICD-10 Diagnosecodes: N13.2 (Hydronephrose bei Obstruktion durch Nieren- oder Ureterstein), N13.6 (Pyonephrose), N20 (Nieren- und Ureterstein), N21 (Stein in den unteren Harnwegen), N22 (Harnstein bei anderenorts klassifizierten Krankheiten), N23 (nicht näher bezeichnete Nierenkolik) Bewusst wurden sowohl kodierte Haupt- als auch Nebendiagnosen herangezogen, um hiermit möglichst nahezu alle Patienten zu erfassen. Insgesamt wurden somit 1812 Patienten ermittelt.

Das Vorhaben wurde bei der Ethikkommission der Universität zu Lübeck (Aktenzeichen 16-217A) angezeigt und genehmigt.

2.2 Einschlusskriterien

- Ambulanter oder stationärer Aufenthalt am UKSH Campus Lübeck zwischen Januar 2014 und Mai 2016
- Vorliegen einer singulären Ureterolithiasis
- Vorliegende Steinanalyse

2.3 Datenerhebung

Alle 1812 Fälle wurden einzeln über den Aufruf der Fälle im Klinikdokumentationssystem (ORBIS) hinsichtlich der Frage, ob es sich tatsächlich um Fälle einer singulären Ureterolithiasis handelte, geprüft. Dies war bei 796 Patienten der Fall.

Unter Hinzuziehung der o.g. Einschlusskriterien verblieben 459 Patienten, die schlussendlich in die Auswertung einfließen.

Es wurden zunächst eine Excel®-Datei (Microsoft® Excel® für MAC 2011 Version 14.4.7) entwickelt, in der die relevanten Daten dokumentiert wurden. Später erfolgte der Transfer zur statistischen Auswertung in IBM® SPSS® Statistics (Version 22.0.0.0). Die in den folgenden Abschnitten dargestellten Befunderhebungen wurden durch die Dissertantin selbstständig erhoben.

- Die Steinanalyse wurde aus den Befundprotokollen herausgesucht. Diese erfolgte im ausgewählten Zeitraum stets mittels Infrarotspektroskopie durch die Apotheke des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Die Steinanalysen wurden in die folgenden Gruppen eingruppiert: reine Calciumoxalat-, reine Calciumphosphat-, reine Harnsäure-, reine Struvit-, reine Cystin-, reine HIV-Proteaseinhibitorkonkremente bzw. in vorwiegend aus den aufgelisteten Bestandteilen bestehende Konkremeente. Es wurden somit 12 Kategorien festgelegt.
- Zur Ermittlung der Steingröße erfolgte ein Nachmessen der Konkrementgrößen sowohl in axialer als auch transversaler Ebene über das Bildbetrachtungsprogramm Agfa HealthCare IMPAX Software an einem Befundungsmonitor bei allen Patienten mit einer im System eingelesen oder am UKSH, Campus Lübeck durchgeführten Bildgebung. Waren die Bilder nicht einsehbar, aber es lag ein schriftlicher Befund vor, wurde dieser herangezogen. Es wurde stets der maximale Wert der ermittelten Steingröße gewertet. Die Steingrößen wurden dann im Anschluss noch zusätzlich in 3 Gruppen unterteilt: Steingröße < 5 mm, 5-10 mm und > 10mm.
- Zur Ermittlung der prätherapeutischen Steinlage wurde erneut die vorliegende Bildgebung herangezogen. Es erfolgte im Rahmen der Arbeit die Sichtung aller Bilder, sofern diese im System eingelesen waren und es wurde dann in distale, mittlere und proximale Steinlagen unterschieden. Letztlich erfolgte hier die subjektive Einschätzung, wie es im klinischen Alltag üblich ist. In den Fällen, bei denen die Bilder (CT und IVP) selbst nicht

eingesehen worden waren, erfolgte die Ermittlung der Steinlage entsprechend der radiologischen Befunde. Dies war jedoch nur in wenigen Fällen notwendig (n=17).

- Die mittleren Hounsfieldeinheiten (HU) des Steines wurden, sofern sie im CT-Befund angegeben waren, herausgesucht und zusätzlich in allen Fällen die mittleren HU nochmals bestimmt. Dies erfolgte stets in der Transversalebene und an der Stelle des größten Durchmessers. Bei der HUNachbefundung erfolgte ein verblindeter Abgleich mit den vorliegenden radiologischen Befunden. Diese ergab eine Interrater-Korrelation, welche mittels Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho ermittelt wurde, für die Konkremente, für die nun sowohl eine Messung der HU-Werte im Befundbericht als auch eine Nachmessung vorlag, von 0,820.
- Zur Beurteilung des Röntgenverhaltens der Konkremente wurden alle prä- oder intraoperativ durchgeführten Röntgenaufnahmen nochmals an einem Befundungsmonitor nachbefundet.
- Die Größe der eingelegten DJ-Schiene wurde den OP-Berichten entnommen.
- Zur Ermittlung des Patientenalters bei Diagnosestellung war es notwendig ein Diagnosedatum zu definieren. Als Diagnosedatum wurde somit der Tag festgelegt, an dem die Ureterolithiasis bildmorphologisch gesichert wurde. Hierzu wurde sowohl eine Computertomographie (CT) als auch ein i.v.-Pyelogramm (IVP) oder ein retrogrades Pyelogramm (RPG) herangezogen. Bei einem Spontanabgang vor Durchführung einer Bildgebung wurde dieses Datum gewählt. Ein Datum konnte somit bei allen Patienten festgelegt werden.
- Das Geschlecht konnte aus den vorhandenen Krankenakten bei allen Patienten bestimmt werden.

- Die Angabe des Body-Mass-Index (BMI) der Patienten wurde aus dem elektronischen Pflegestammblatt übernommen. In den Fällen, bei denen dies hier nicht dokumentiert war, wurde das Prämedikationsprotokoll herangezogen. Letztlich gelang so die Angabe des BMI bei 91,9% der Patienten (n=422).
- Als Urin-pH wurde der bei der Aufnahme (im Rahmen der Notfallvorstellung oder elektiven Vorbereitung) bestimmte Wert herangezogen. Die pH-Messung wurden teils im Labor, teils mit dem Aution Jet™ AJ-4270, Akray Japan, automatisch ausgelesen und teils mittels visueller Auswertung der Urinteststreifen erhoben.
- Ebenfalls wurde der Harnsäurewert zum Zeitpunkt der Aufnahme dokumentiert. Waren keine Werte im UKSH, Campus Lübeck, ermittelt worden aber externe Werte vorliegend (insbesondere, wenn Patienten verlegt worden waren), wurden diese herangezogen. Die Harnsäurewerte wurden neben den absoluten Werten noch in „erhöht“ und „nicht erhöht“ gruppiert.

2.4 Statistik

Es erfolgte die Auswertung der Daten mit IBM® SPSS® Statistics (Version 22.0.0.0).

Mittels Kolmogorov Smirnov-Test erfolgte die Prüfung auf Normalverteilung. Bei nicht normalverteilten Werten (welche hier ausschließlich vorlagen) erfolgte die Anwendung des Mann-Whitney-U-Test bzw. des Kruskal-Wallis-Test. Von einer Signifikanz wurde bei einem $p < 0,05$ ausgegangen,

Der Vergleich zweier nominaler Variablen erfolgte mit dem Chi-Quadrat Test (signifikant bei einem $p < 0,05$) und Angabe des Phi-Koeffizienten bei jeweils zwei Kategorien bzw. des Cramers-V, wenn mehr Kategorien vorlagen. Bei $10,11 \leq x \leq 10,31$ wurde von einem schwachen Zusammenhang, bei $10,31 > x \leq 10,51$ von einem mittleren Zusammenhang und bei $x > 10,51$ von einem starken Zusammenhang ausgegangen.

Die Interrater-Korrelation wurde mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho berechnet. Hier wurde ein Wert von 0,6 bis 0,8 als hohe Übereinstimmung und ein Wert von 0,8 oder höher als sehr hohe Übereinstimmung gewertet. Mittelwerte wurde mit ihrer Standardabweichung angegeben.

Es erfolgte die Angabe der AUC, wenn ROC-Kurven erstellt und in die Beurteilung miteinbezogen wurden. Bei Mittelwerten wurde die Standardabweichung mitangegeben.

In das Vorhersagemodell und das Nomogramm wurden die Parameter einbezogen, für welche ein statistisch signifikanter Unterschied bzw. ein statistisch signifikanter mittlerer oder hoher Zusammenhang zwischen den Gruppen nachgewiesen werden konnte.

Für das Vorhersagemodell erfolgte die Festlegung der Grenzwerte anhand der Beurteilung der Verteilung der Harnsäure- und Nihtharnsäuresteingruppen, um Werte mit möglichst hoher Aussagekraft zur Unterscheidung der Gruppen bei gleichzeitig möglichst geringer Einschränkung der Sensitivität zu ermitteln. Hierzu wurden Histogramme und Boxplots erstellt. Zeigten sich Überlappungen zwischen den beiden Gruppen wurde anhand des Boxplots überprüft, ob geeignete Perzentilen zur Unterscheidung gefunden werden konnten. Hierzu wurden die 10., 25., 50., 75. und 90. Perzentilen betrachtet. Zusätzlich erfolgte eine Beurteilung der Werte auf der entsprechenden ROC-Kurve, um geeignete Werte zu ermitteln. Zur Erstellung des Nomogramms erfolgte eine binär logistische Regression der zuvor als signifikant ($p < 0,05$) ermittelten Werte. Es erfolgte die Angabe der Signifikanz und der Odds-Ratio mit 95%-Konfidenzintervall. Für das Gesamtmodell wurde ebenfalls die Signifikanz ermittelt (Omnibus-Test der Modellkoeffizienten) und das Nagelkerke R-Quadrat angegeben. Ein Nagelkerke R-Quadrat von 0,5 wurde als gute Erklärungsgüte gewertet.

Die grafische Umsetzung erfolgte über Anwendung der ermittelten Regressionskoeffizienten und die Umrechnung zwischen der erreichten Gesamtpunktzahl zur entsprechenden Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Harnsäurelithiasis über die logistischen Verteilungsfunktion ($F(x) = \frac{e^x}{1+e^x}$). Zur besseren Anwendbarkeit der grafischen Darstellung erfolgte eine Verzehnfachung des Punktwertes, damit für eine adäquate Bestimmung nicht mehrere Nachkommastellen abgelesen werden müssen.

Das Nomogramm wurde mittels EazyDraw® für Mac (Version 3.10.7),

die Diagramme mittels IBM® SPSS® Statistics (Version 22.0.0.0) oder Microsoft® Excel® für MAC 2011 Version 14.4.7 erstellt. Für die Gesamtgruppe der Steinpatienten wurden stets ein Grauton, für die Gruppe der Harnsäurestein ein Gelbton und für die Nichtharnsäuresteine eine blaue Farbe verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Januar 2014 bis Mai 2016 konnten am UKSH am Campus Lübeck 1812 Patienten mit den kodierten Haupt- oder Nebendiagnosen N13.2 (Hydronephrose bei Obstruktion durch Nieren- oder Ureterstein), N13.6 (Pyonephrose), N20 (Nieren- und Ureterstein), N21 (Stein in den unteren Harnwegen), N22 (Harnstein bei anderenorts klassifizierten Krankheiten), N23 (nicht näher bezeichnete Nierenkolik) identifiziert werden.

Bei 796 Patienten lag eine singuläre Ureterolithiasis vor und bei 459 fand sich zudem eine Steinanalyse, so dass diese in die Auswertung einbezogen werden konnten (s. Abb.1).

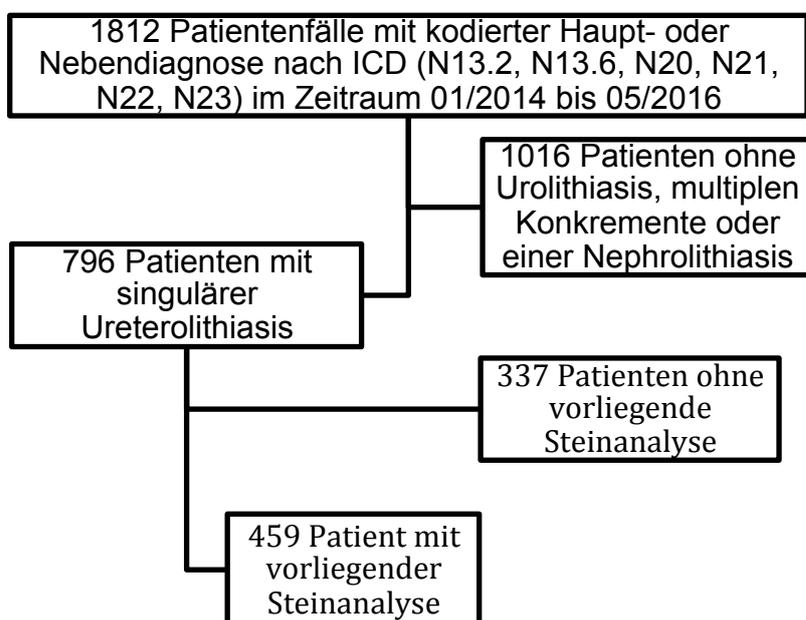


Abb. 1: Graphische Darstellung des Patientenkollektivs unter Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien

3.2 Steincharakteristika

3.2.1 Steinanalyse

Im Rahmen der Erhebung der Steinanalyse wurde zwischen reinen und Mischsteinen unterschieden.

Es zeigte sich ein Vorliegen von Mischsteinen bei 344 Patienten (entspricht 74,9 %). Bei 115 Patienten fanden sich reine Steine. Die Mischsteine wurden jeweils nach ihrem Hauptbestandteil klassifiziert.

Es fanden sich insgesamt 17 reine Harnsäuresteine und bei weiteren 28 Patienten fand sich Harnsäure als Hauptbestandteil ihres Harnleitersteines. Somit lag der Anteil der Harnsäurekonkremente bei 9,8 % (s. Tab. 1).

	Häufigkeit (absolut)	Prozent	Kumulative Prozente
Rein Ca-Oxalat	95	20,7	20,7
Rein Ca-Phosphat	3	0,7	21,4
Rein Harnsäure	17	3,7	25,1
Vorwiegend Ca-Oxalat	252	54,9	80,0
Vorwiegend Ca-Phosphat	61	13,3	93,2
Vorwiegend Harnsäure	28	6,1	99,3
Vorwiegend Struvit	2	0,4	99,8
Vorwiegend Cystin	1	0,2	100,0
Gesamtsumme	459	100,0	

Tab. 1: Verteilung der Steinanalyse

3.2.2 Steinlage

Bei 457 Patienten konnte die Lage der Konkremeante anhand der vorliegenden Befunde angegeben werden. 53,2 % hatten einen distalen Stein (n = 244), 10,9 % einen mittleren (n = 50) und 35,5 % einen proximalen Stein (n = 163).

Die Steinlagebestimmung der Harnsäuresteine erbrachte ein ähnliches Bild. Sie konnte bei 44 der 45 Steine bestimmt werden. 52,3 % fanden sich im distalen Ureter (n = 23), 6,8 % im mittleren (n = 3) und 40,9 % (n = 18) im proximalen Ureter (s. Abb. 2).

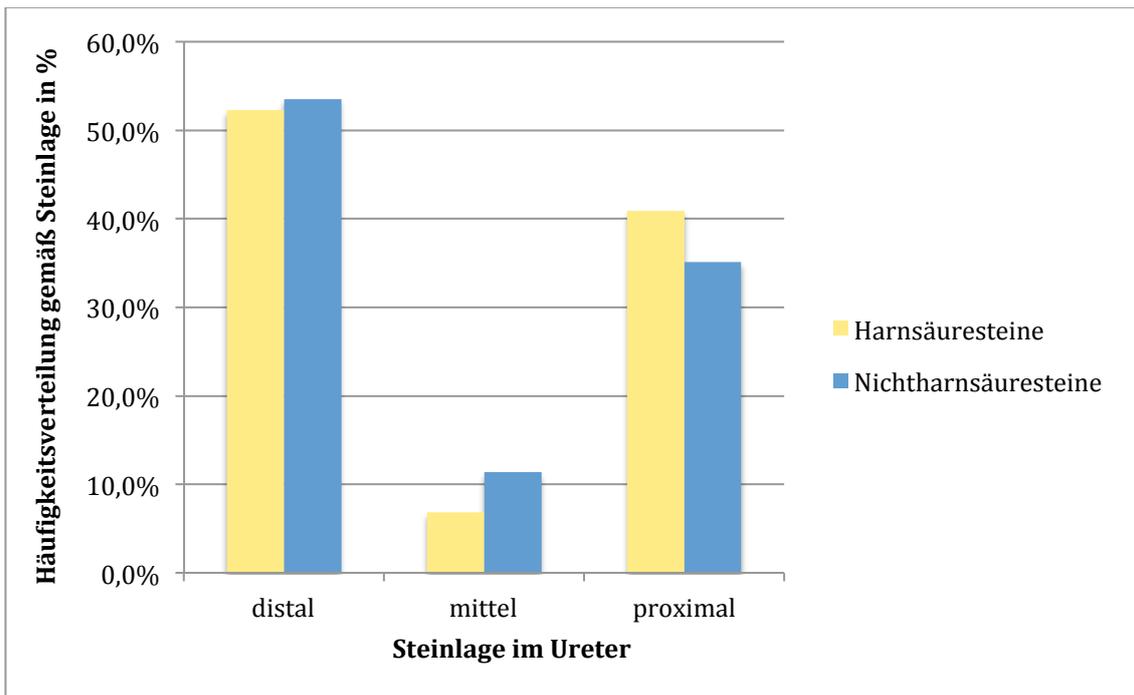


Abb. 2: Steinlageverteilung in Prozent der Harnsäure- und der Nichtharnsäuresteine

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Steinlage und Steinzusammensetzung ($p = 0,565$; Chi-Quadrat-Test und Cramers V 0,050).

3.2.3 Steingröße

Die Größe der Steine variierte zwischen 1 mm und 26 mm, die mittlere Größe lag bei $6,43 \pm 3,71$ mm. Die mediane Größe lag bei 5 mm. Die Steingröße konnte anhand der vorliegenden Daten bei 439 Patienten bestimmt werden (s. Abb. 3).

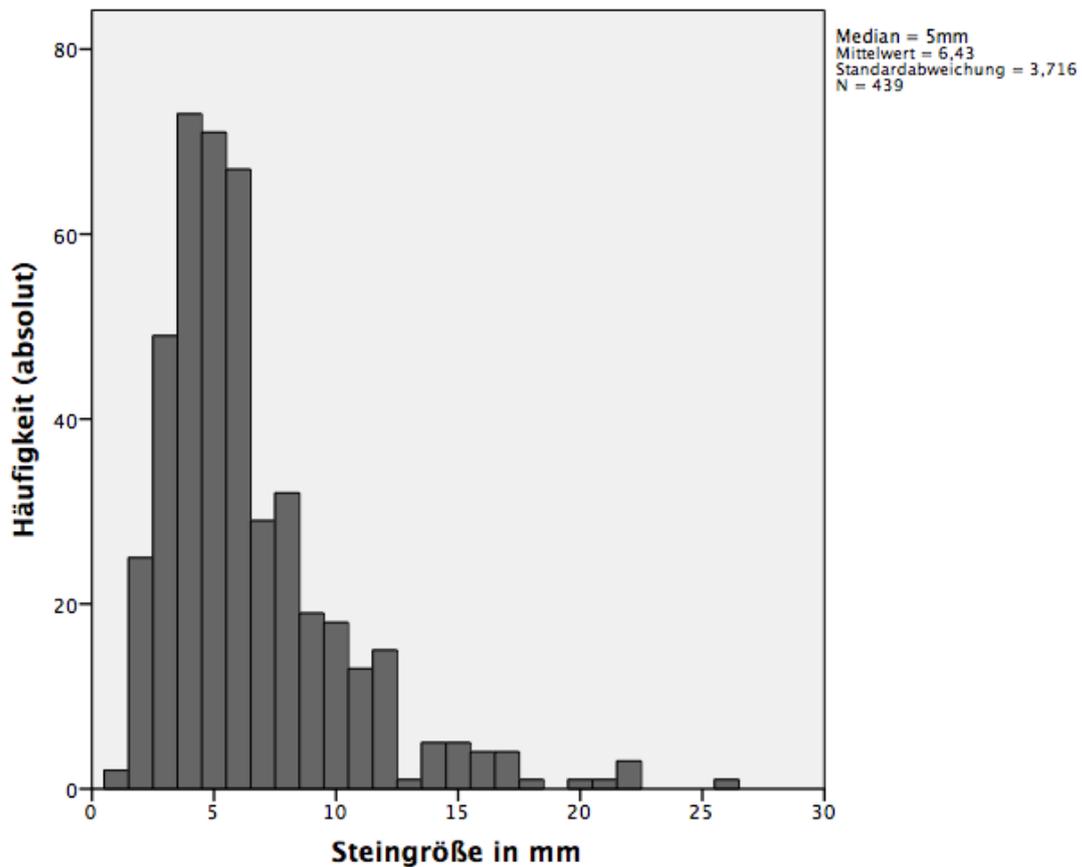


Abb. 3: Verteilung der Steingröße in mm bezogen auf die Gesamtgruppe

Durch das Gruppieren in die für die Steintherapie üblichen 3 Gruppen der Steingröße (1: < 5 mm, 2: 5 - 10 mm und 3: > 10 mm) zeigte sich, dass 32,7 % der Steine < 5 mm groß waren (n = 150), 51 % zwischen 5 und 10 mm maßen (n = 234) und 12 % > 10 mm groß waren (n = 55).

Betrachtet man lediglich die Harnsäuresteine (hier waren 40 der 45 Steine auswertbar), fand sich eine ähnliche Größenverteilung. Diese waren zwischen 2 mm und 26 mm groß. Die mittlere Größe lag bei $6,80 \pm 5,01$ mm, die mediane Größe bei 5,5 mm (s. Abb. 4).

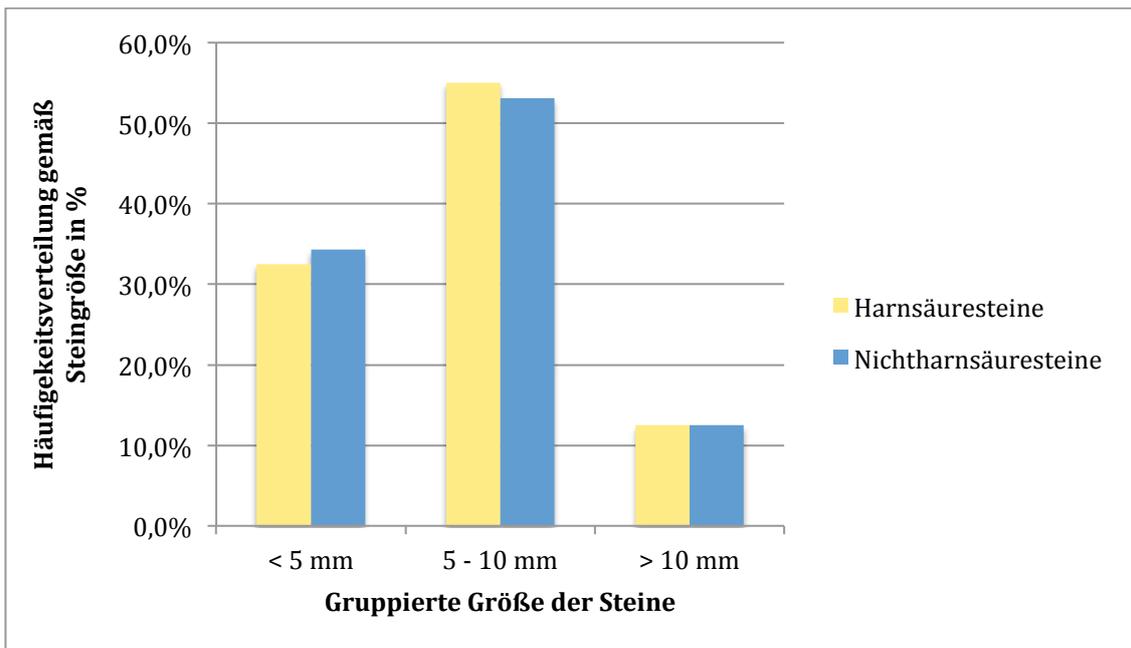


Abb. 4 Verteilung der Steingröße in Prozent bei Harnsäure- bzw. Nichtharnsäuresteine

Der ermittelte p-Wert mittels Chi-Quadrat-Test lag bei 0,971 und der Cramers V liegt hier bei 0,012. Somit zeigt sich kein Zusammenhang zwischen der Steingröße und der Steinzusammensetzung.

3.2.4 Hounsfieldeinheiten (HU)

Bei 299 Patienten war in der vorliegenden Akte eine Angabe der HU zu finden. Da insgesamt bei deutlich mehr Patienten (n=377) eine CT angefertigt und einsehbar war, erfolgte die Nachbestimmung aller HU-Werte. Die Interrater-Korrelation lag bei 0,820 ($p < 0,001$; Berechnung als Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho).

Es erfolgte im Anschluss der Vergleich der selbst ermittelten HU in Bezug auf die Steinanalysen.

Für die reinen Harnsäuresteine (für 15 der 17 Patienten waren Werte bestimmbar) lagen die HU-Werte zwischen 286 und 1122. Der Mittelwert lag bei $493,67 \pm 232,17$, der Median bei 394. 75 % der Patienten hatten einen Wert unter 599.

Bei Betrachtung der Gesamtgruppe der Patienten mit einem reinen oder zumindest im Hauptbestandteil aus Harnsäure bestehenden Stein lagen 35 Werte vor.

Diese lagen zwischen 271 und 1122. Der Mittelwert lag bei $460,31 \pm 176,854$, der Median bei 435 HU. Die 75. Perzentile hatte einen Wert von 528. Die 90. Perzentile lag bei 642. Auffällig waren zwei Ausreißer mit besonders hohen Werten. Diese lagen bei 845 bzw. 1122.

Betrachtete man die Gesamtgruppe der Steinpatienten, lagen 377 Werte vor. Hier lagen die Werte zwischen 205 und 1568 bei einem Mittelwert von $747,92 \pm 299,91$ und einem Median von 717. Die 25. Perzentile lag bei 516.

Bei Betrachtung der Gruppe von Patienten, bei denen in der Steinanalyse Steine nachgewiesen wurden, die nicht zumindest als Hauptbestandteil Harnsäure gehabt hatten und bei denen HU-Werte vorlagen ($n=342$), ergaben sich Werte zwischen 205 und 1568 bei einem Mittelwert von $777,64 \pm 294,014$ und einem Median von 750. Die 25. Perzentile lag bei 548 (s. Abb. 5).

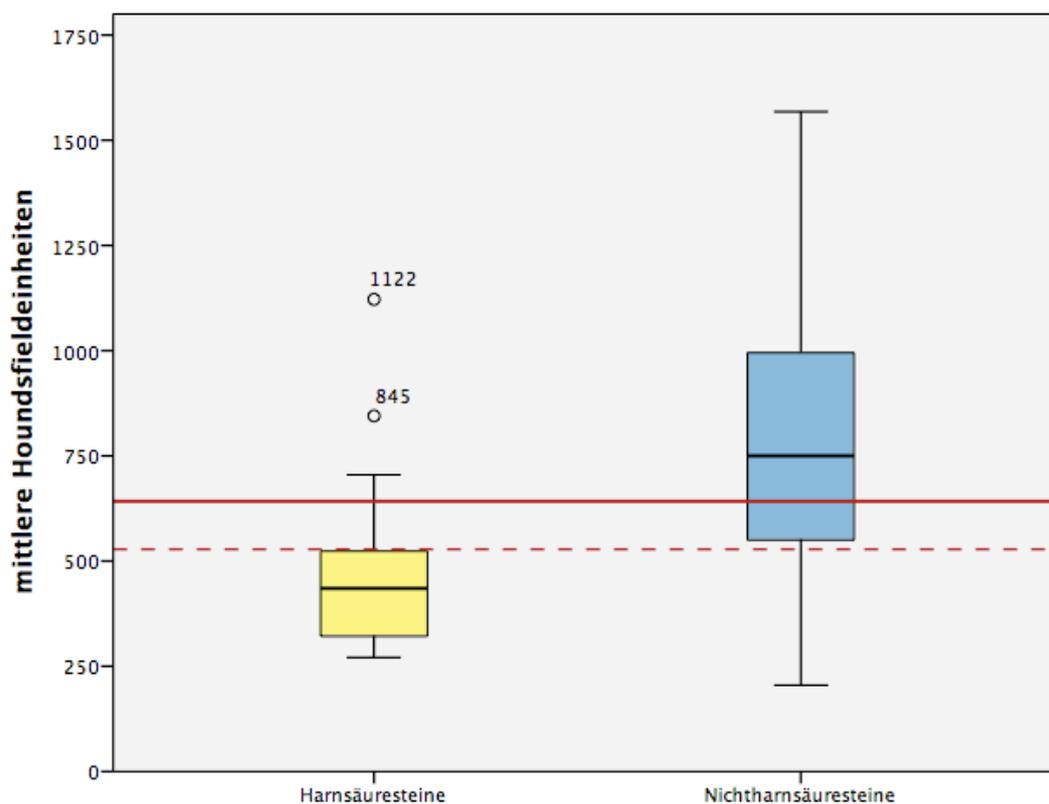


Abb. 5: Der Median der mittleren HU Werte jeweils für die Steine, die rein oder als Hauptbestandteil aus Harnsäure bestanden im Vergleich zu den Nichtharnsäuresteinen. Rote gestrichelt Linie bei 528 HU (75. Perzentile der Harnsäuresteingruppe) sowie rote durchgezogene Linie bei 642 HU (90. Perzentile der Harnsäuresteingruppe).

Die Medianwerte der mittleren HU-Werte der beiden Gruppen unterscheiden sich

signifikant ($p < 0,001$, Mann-Whitney-U-Test). Jedoch war kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der reinen Harnsäuresteinen vs. den vorwiegend aus Harnsäure bestehenden Steinen nachweisbar ($p = 0,587$, Mann-Whitney-U-Test). Die area under the curve (AUC) der receiver operating characteristic (ROC) - Kurve der mittleren HU-Werte zur Diagnostik der Harnsäuresteine lag bei 0,828 (95 % Konfidenzintervall (KI): 0,765 – 0,891).

3.2.5 Röntgenverhalten

Ein weiterer untersuchter Faktor war das Röntgenverhalten der Konkremente. Es wurde zudem unterschieden, ob diese im intraoperativen Röntgen, wenn eine DJ-Schiene eingelegt wurde, sichtbar waren oder im Rahmen einer separaten Röntgenübersichtsaufnahme zur Darstellung kamen.

Betrachtete man hier alle Konkremente als Gruppe, lagen bei 260 Patienten Röntgenübersichten vor. Hiervon waren 75 % der Steine im Röntgen sichtbar ($n=195$). Auf den intraoperativen Röntgenbildern, welche bei 342 Patienten angefertigt worden waren, konnten 46,8 % abgegrenzt werden ($n = 160$) (s. Abb.6).



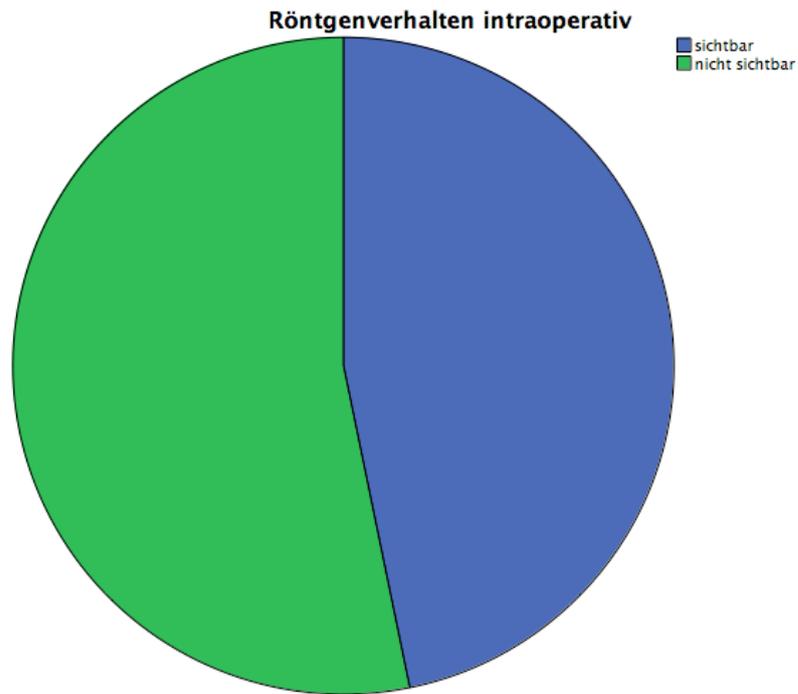


Abb. 6: Sichtbarkeit der Steine im Röntgen, in der Röntgenübersicht bzw. auf dem intraoperativen Röntgenbild bezogen auf die Gesamtheit aller Steine.

Es erfolgte zudem die Auswertung der Gruppe der vorwiegend oder rein harnsäurehaltigen Steine. Hier lagen Röntgenübersichten bei 23 Patienten vor. Auf diesen konnte ein Konkrement bei drei Patienten abgegrenzt werden, was 13 % entsprach. Auf einem intraoperativen Röntgenbild, was bei 34 Patienten angefertigt worden war, konnten bei vier Patienten Konkremente erkannt werden (11,8 %) (s. Abb.7).

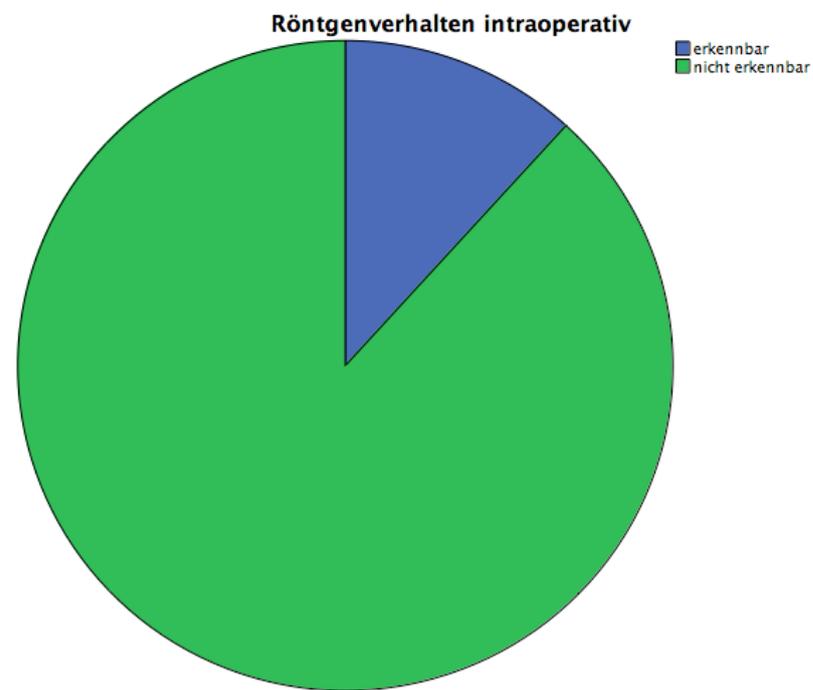


Abb. 7: Sichtbarkeit der Steine im Röntgen, in der Röntgenübersicht bzw. auf dem intraoperativen Röntgenbild bezogen auf die Steine mit einem Hauptbestandteil von Harnsäure bzw. bei reinen Harnsäuresteinen.

Bei Betrachtung der reinen Harnsäuresteine fand sich auf den acht durchgeführten Röntgenübersichten nur bei einem Patient ein erkennbares Konkrement (12,5 %).

Auf den 13 intraoperativ durchgeführten Röntgenbildern wurden bei zwei Patienten Steine erkannt (15,4 %).

Betrachtete man die Konkreme, die weder rein noch vorwiegend aus Harnsäure bestanden (n = 237), konnten in der Röntgenübersicht bei 192 Patienten Steine erkannt werden (81 %). Auf der intraoperativen Röntgenbildgebung wurde bei 156 von 308 Patienten ein Konkrement erkannt (50,6 %) (s. Abb. 8).



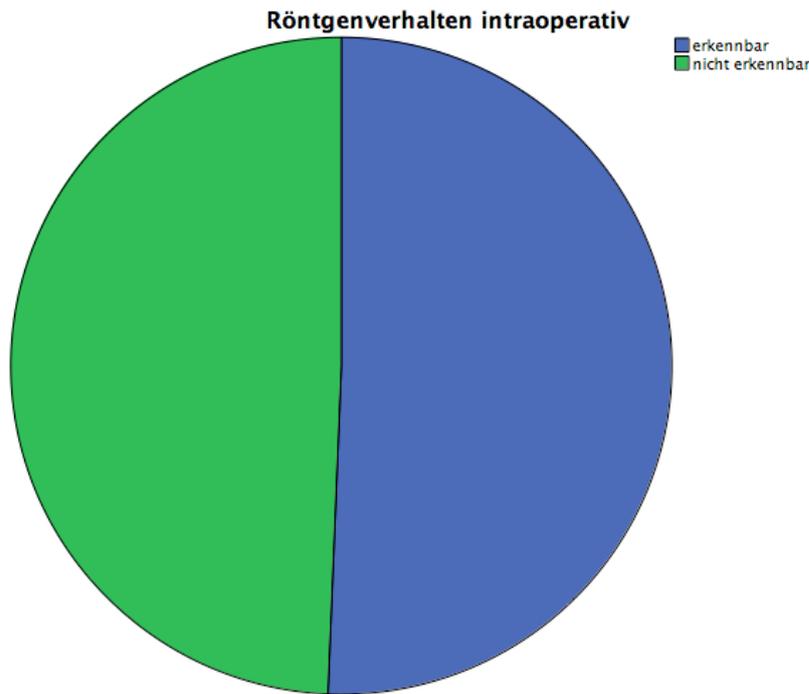


Abb. 8: Sichtbarkeit der Steine im Röntgen in der Röntgenübersicht bzw. auf dem intraoperativen Röntgenbild bezogen auf die Steine, die nicht aus reiner Harnsäure bestanden und deren Hauptbestandteil auch nicht Harnsäure war.

Es zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang mit mittlerer Ausprägung zwischen der Sichtbarkeit im separat durchgeführten Röntgen und der Steinanalyse (Phi-Koeffizient -0,446) ($p < 0,001$; Chi-Quadrat-Test) und ein ebenfalls signifikanter Zusammenhang mit jedoch nur schwacher Ausprägung zwischen der Sichtbarkeit im intraoperativen Röntgen und der Steinanalyse ($p > 0,001$; Chi-Quadrat-Test und Phi-Koeffizient -0,233).

Die Sichtbarkeit im intraoperativen Röntgen hatte ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang mit mittlerer Ausprägung mit der Sichtbarkeit im separat durchgeführten Röntgen ($p < 0,001$; Chi-Quadrat-Test und Phi-Koeffizient 0,555).

3.2.6 DJ

Bei der Gesamtgruppe der Steinpatienten wurde bei 63,2 % ($n = 290$) eine DJ-Schiene eingelegt. Zudem erfolgte eine Aufschlüsselung nach der Größe der verwendeten DJ-Ureterenschienen (s. Tab. 2).

Größe der eingelegten DJ-Schiene in CH (Charrière)	Absolute Häufigkeit	Prozent	Kumulative Prozente
4,8	1	0,3	0,3
6,0	29	10,1	10,4
7,0	257	89,2	99,7
9,0	1	0,3	100,0
Gesamtsumme	288	100,0	

Tab. 2: Größe der eingelegten DJ-Ureterenschienen bei der Gesamtgruppe der Steinpatienten in Charrière

Bei den reinen und vorwiegenden Harnsäuresteinen war bei 60 % der Patienten eine DJ-Schiene eingelegt worden (n = 27). Auch hier erfolgte die Aufschlüsselung der verwendeten Größen (s. Tab. 3).

Größe der eingelegten DJ-Schiene in CH (Charrière)	Absolute Häufigkeit	Prozent	Kumulative Prozente
6,0	1	3,7	3,7
7,0	26	96,3	100,0
Gesamtsumme	27	100,0	

Tab. 3: Größe der eingelegten DJ-Ureterenschienen in Charrière bei der Gruppe der Patienten mit reinen und vorwiegend aus Harnsäure bestehenden Konkrementen

Auch die Betrachtung der reinen Harnsäuresteine erbrachte ähnliche Ergebnisse. Hier war bei 11 der 17 Patienten (64,7 %) eine DJ-Schiene eingelegt worden. Hiervon erfolgte bei 90,9 % die Einlage einer 7 Charrière DJ-Schiene.

Bei den Nichtharnsäuresteinpatienten erfolgte bei 63,1 % die Einlage einer DJ-Schiene (n=261) (s. Tab. 4).

Größe der eingelegten DJ-Schiene in CH (Charrière)	Absolute Häufigkeit	Prozent	Kumulative Prozente
DJ 4,8	1	0,4	0,4
6,0	28	10,7	11,1
7,0	231	88,5	99,6
9,0	1	0,4	100,0
Gesamtsumme	261	100,0	

Tab. 4: Größe der eingelegten DJ-Ureterenschienen in Charrière bei der Gruppe der Patienten mit Nichtharnsäuresteinen.

Es zeigt sich kein Zusammenhang zwischen der Steinanalyse und der Einlage einer DJ-Schiene (Phi-Koeffizient -0,024). Ebenfalls bestand kein Zusammenhang zwischen der Steinanalyse und der Größe der eingelegten DJ-Schienen (Cramers-V 0,074).

Auch zwischen den HU-Werten und der Einlage einer DJ-Schiene zeigte sich ebenso kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p=0,158$; Kruskal-Wallis-Test) wie zwischen den HU-Werten und der verwendeten DJ-Größe ($p=0,660$; Mann-Whitney-U-Test).

3.3 Patientenstatistik

3.3.1 Geschlechtsverteilung

Von den 459 Patienten der Gesamtgruppe waren etwas mehr als 2/3 männlich (s. Tab. 5).

	Absolute Häufigkeit	Prozent	Kumulative Prozente
Ge- männlich	324	70,6	70,6
schlecht weiblich	135	29,4	100,0
Gesamtsumme	459	100,0	

Tab. 5: Geschlechtsverteilung der insgesamt eingeschlossenen Patienten

Die Patienten mit Harnsäuresteinen waren zu 84,4 % männlich ($n = 38$). Bei ausschließlicher Betrachtung derer mit reinen Harnsäuresteinen waren 88,2 % ($n = 15$) männlich (s. Abb. 9).

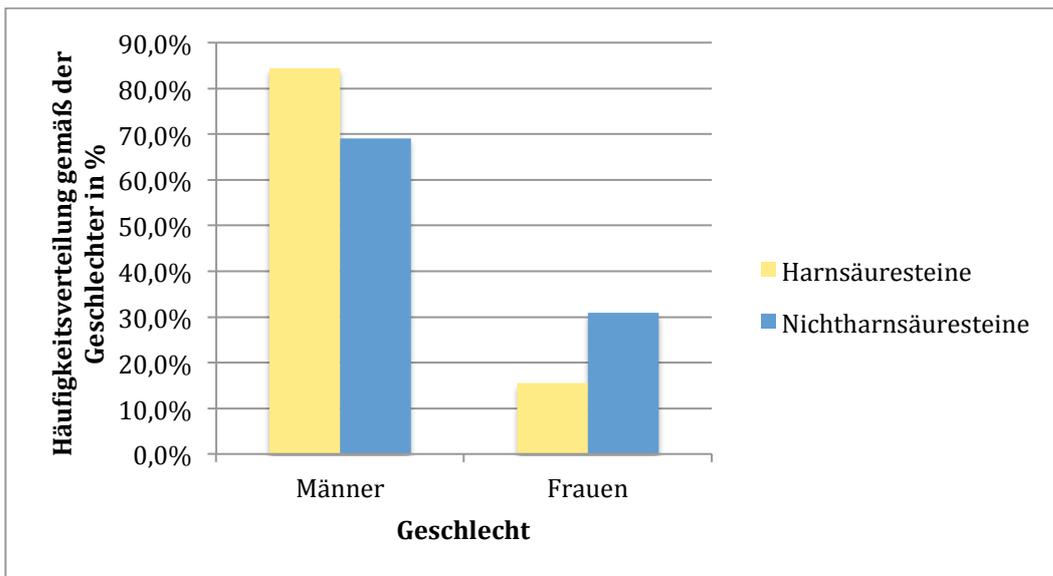


Abb. 9: Geschlechtsverteilung in Prozent der Harnsäure- bzw. Nichtharnsäuresteine

Der Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Steinanalyse erweist sich im Chi-Quadrat-Test als signifikant ($p = 0,032$). Der Phi-Koeffizient liegt jedoch nur bei 0,1.

3.3.2. Altersverteilung

Das mediane Alter der Patienten betrug 52 Jahre, der Mittelwert $51,65 \pm 15,34$ Jahre. Die Altersspanne lag zwischen 16 und 84 Jahren (s. Abb. 10).

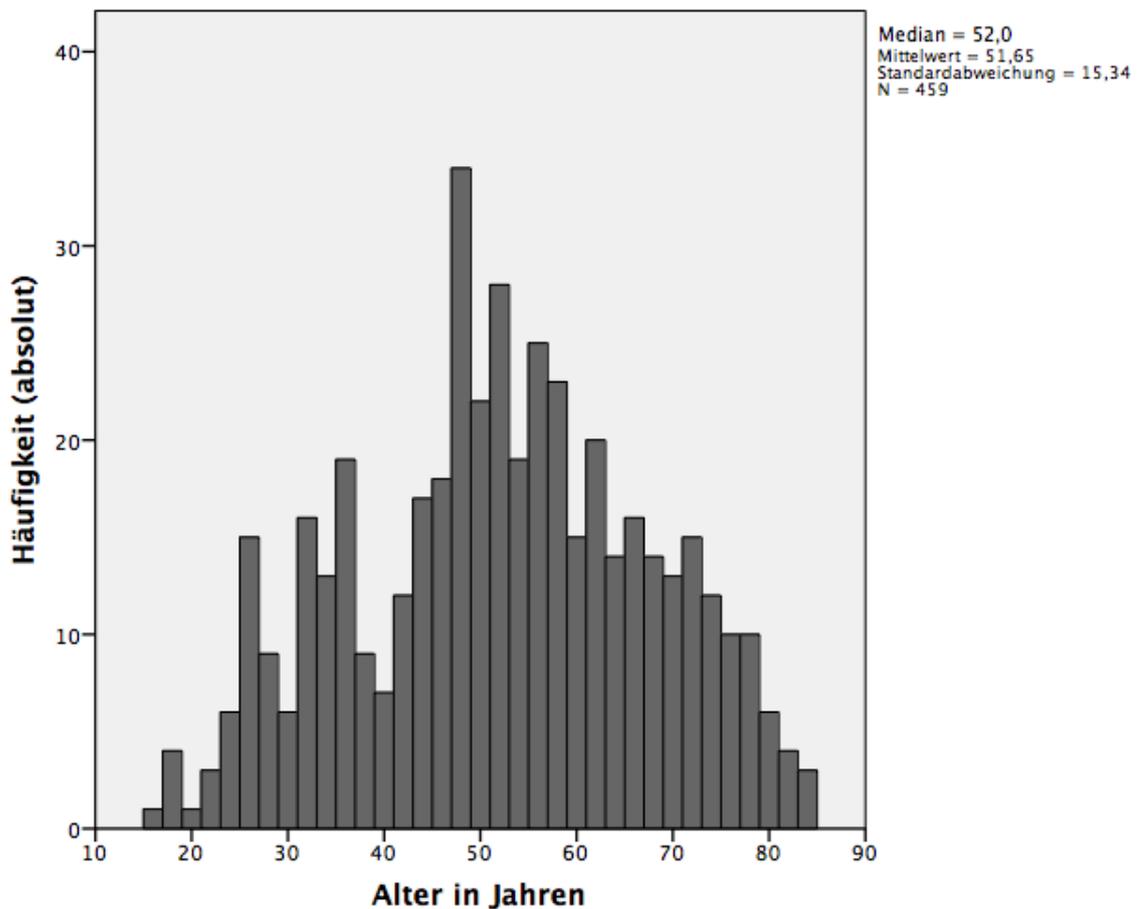


Abb. 10: Altersverteilung in Jahren der Gesamtgruppe als absolute Häufigkeiten

Bei Berücksichtigung nur der Patienten mit einer Harnsäurelithiasis lag die Altersverteilung zwischen 45 und 77 Jahren mit einem Mittelwert bei $61,22 \pm 10,01$ Jahren (Median 60 Jahre). Somit waren 33,3 % der Patienten der Nihtharnsäuresteingruppe jünger als der jüngste Patient der Harnsäuresteingruppe (s. Abb. 11 und Abb. 12).

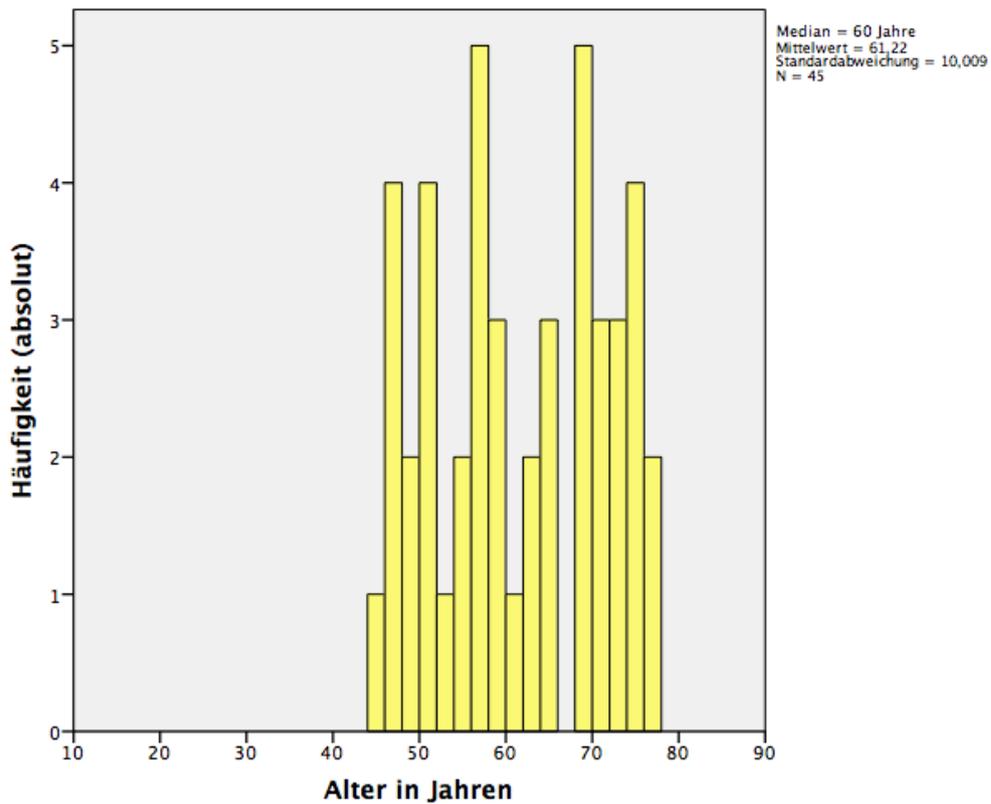


Abb. 11: Altersverteilung in Jahren der Patienten mit Harnsäuresteinen als absolute Häufigkeiten

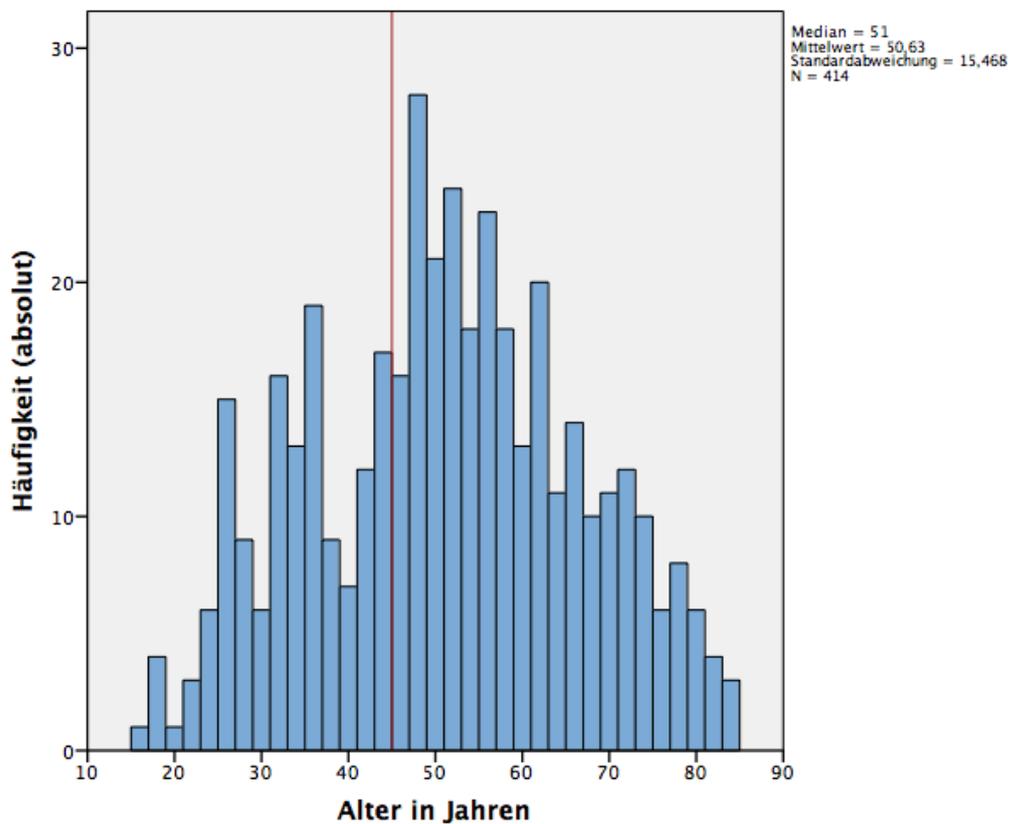


Abb. 12: Altersverteilung in Jahren der Patienten mit Nichtharnsäuresteinen als absolute Häufigkeiten. Rote Markierung bei 45 Jahren

Es liegt ein signifikanter Unterschied ($p < 0.05$, Mann-Whitney-U-Test) zwischen der Altersverteilung der verschiedenen Steinanalysegruppen vor. Die AUC der ROC-Kurve lag bei 0,700 (95 % KI: 0,635 – 0,765).

3.3.3 BMI

Der BMI konnte bei 442 Patienten ermittelt werden und lag zwischen $13,7 \text{ kg/m}^2$ und $50,8 \text{ kg/m}^2$ bei einem Mittelwert von $27,775 \pm 5,330 \text{ kg/m}^2$ und einem Median von 26,95 (s. Abb 13).

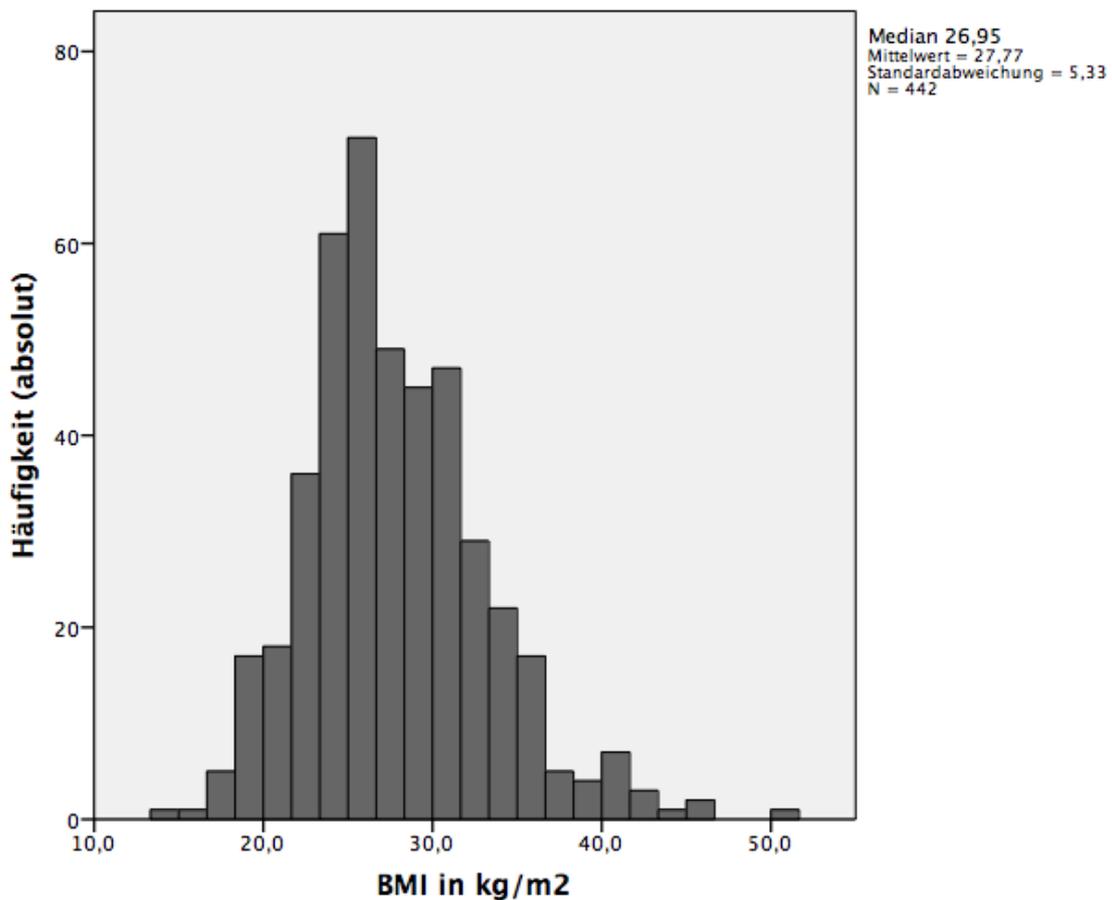


Abb. 13: Verteilung des BMI aller Steinpatienten in absoluter Häufigkeit

Betrachtet man den BMI für die Gruppe der Patienten mit einem Harnsäurestein, zeigte sich im Vergleich ein Mittelwert von $31,460 \pm 5,990 \text{ kg/m}^2$ und ein Median von $30,0 \text{ kg/m}^2$ (bei 42 vorliegenden Werten). Die Werte lagen zwischen $23,5 \text{ kg/m}^2$ und $50,8 \text{ kg/m}^2$ (s. Abb. 14).

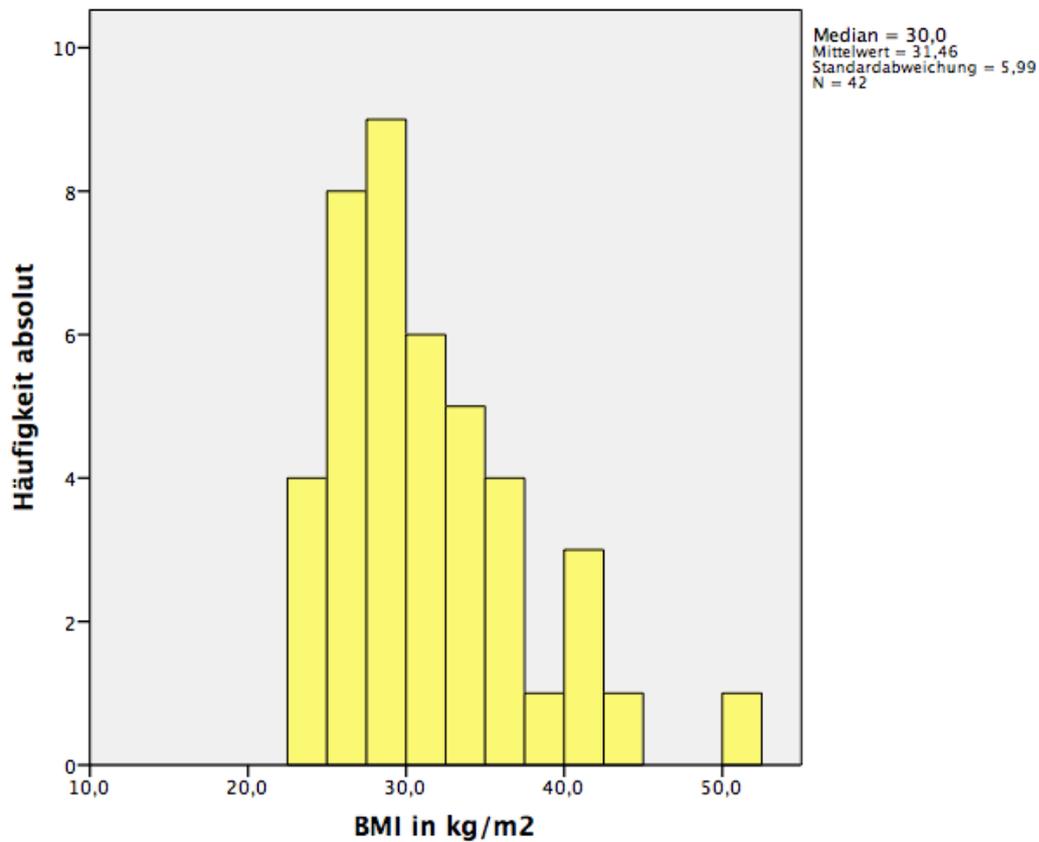


Abb. 14: Verteilung des BMI der Harnsäuresteinpatienten in absoluter Häufigkeit

Somit zeigte sich, dass 20,5 % derjenigen Patienten mit einem Nischtharnsäurestein einen niedrigeren BMI aufwiesen als der Patient mit dem niedrigsten BMI aus der Harnsäuresteingruppe (s. Abb. 15).

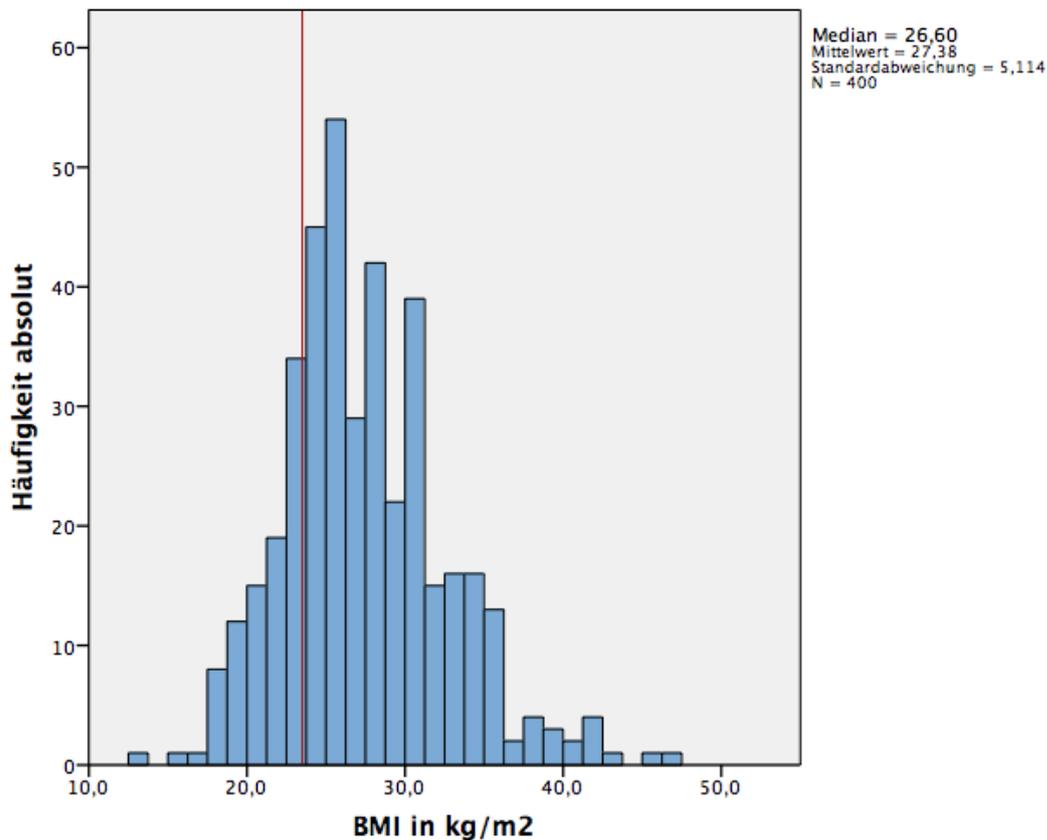


Abb. 15: Verteilung des BMI aller Nihtharnsäuresteinpatienten in absoluter Häufigkeit. Rote Markierung: BMI von 23,5 kg/m²

Wurden lediglich die Patienten mit einem reinen Harnsäurestein betrachtet, lagen die Werte mit einem durchschnittlichen BMI von 32,424 kg/m² (Median 29,40) bei Werten zwischen 24,6 kg/m² und 50,8 kg/m² sogar noch höher.

Es ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen den BMI-Werten der Gruppe der Patienten mit Harnsäuresteinen und den Nihtharnsäuresteinen nachweisen ($p < 0,001$, Mann-Whitney-U-Test).

Die AUC der ROC-Kurve lag bei 0,703 (95 % KI: 0,620 – 0,777).

3.3.4 Harnsäurewerte

Die Harnsäurewerte lagen bei 441 Patienten der Gesamtgruppe der Steinpatienten vor. Es fanden sich Werte zwischen 112 $\mu\text{mol/l}$ und 870 $\mu\text{mol/l}$ bei einem Mittelwert von $337,63 \pm 88,79 \mu\text{mol/l}$ und einem Median von 328 $\mu\text{mol/l}$. Bei 44 Patienten waren die Werte oberhalb des Normwertes (Männer: 488 $\mu\text{mol/l}$, Frauen 363 $\mu\text{mol/l}$) gelegen, was 10 % entsprach.

Bei den Patienten mit einem Harnsäurestein lagen die Werte zwischen 247 $\mu\text{mol/l}$ und 870 $\mu\text{mol/l}$ bei einem Mittelwert von $434 \pm 105,36 \mu\text{mol/l}$ und einem Median von 437,5 $\mu\text{mol/l}$. Es lagen Werte von 42 der 45 Patienten dieser Gruppe vor. Noch etwas höher lagen der Mittelwert der Gruppe der Patienten mit reinen Harnsäuresteinen mit 474,13 $\mu\text{mol/l}$ und deren Median mit 457 $\mu\text{mol/l}$. Erhöhte Werte fanden sich bei 40,5 % bzw. bei 53,3 % der Patienten.

Betrachtete man die 10. Perzentile der Steine mit einem Hauptbestandteil aus Harnsäure bzw. reiner Harnsäure lag der Wert bei 297,5 $\mu\text{mol/l}$. Von der Nicht-harnsäuresteingruppe lagen 37,7 % der Patienten unter diesem Wert. Bei Betrachtung der 25. Perzentile der Harnsäurewerte der Harnsäuresteinpatienten, welche bei 374,25 $\mu\text{mol/l}$ lag, lagen bereits 74,12 % der Nicht-harnsäuresteinpatienten unter diesem Wert (s. Abb. 16).

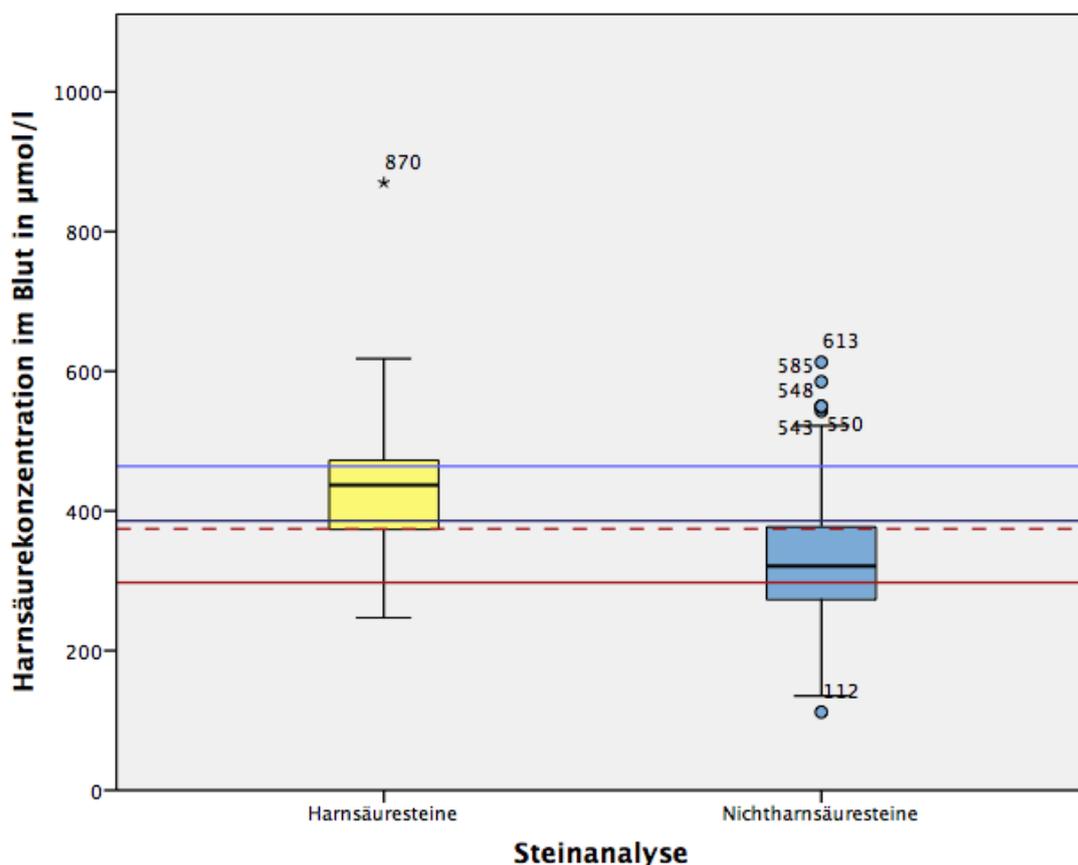


Abb. 16: Boxplot der Harnsäurewerte im Blut in $\mu\text{mol/l}$ in Abh. der Steinanalyse. Rote gestrichelte Linie bei 374,35 $\mu\text{mol/l}$ (25. Perzentile der Harnsäuresteingruppe), rote durchgezogene Linie bei 297,5 $\mu\text{mol/l}$ (10. Perzentile der Harnsäuresteingruppe).

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$, Mann-Whitney-U-Test) zwischen den absoluten Harnsäurekonzentrationen im Blut und den Steinanalysegruppen.

Die AUC der ROC-Kurve lag bei 0,802 (95 % KI: 0,731 – 0,873).

3.3.5 Urin-pH

Der Urin-pH der Gesamtgruppe lag zwischen 5,0 und 9,0. Es lagen Werte bei 432 der 459 Patienten vor. Der Mittelwert lag bei $6,08 \pm 0,93$, der Median bei 6,0.

88 % der Patienten hatten einen Urin-pH von 7,0 oder kleiner. 67,8 % einen Wert von 6,0 oder niedriger. 42,8 % hatten einen Wert von 5,0 oder 5,5 (s. Abb. 17).

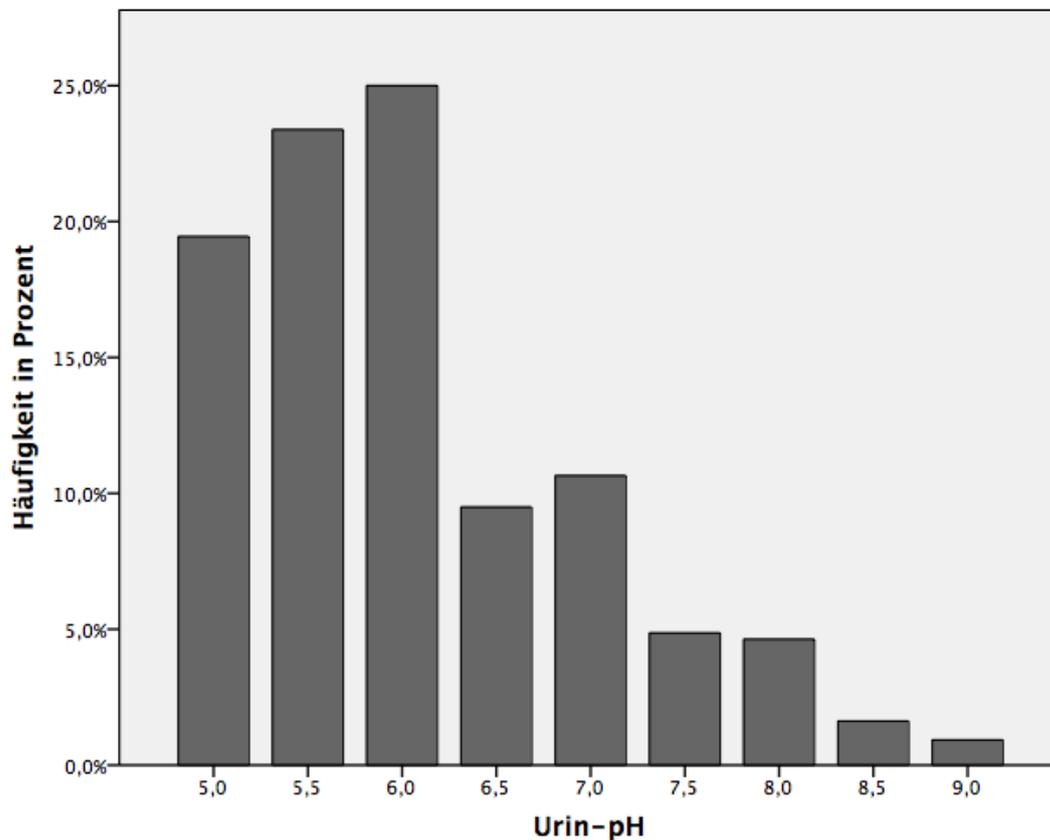


Abb. 17: Verteilung der Urin-pH Werte im Gesamtkollektiv der Steinpatienten aufgetragen in Prozent

Betrachtete man die Gruppe der Patienten mit Harnsäuresteinen (reine oder überwiegend hieraus bestehende), lagen die Urin-pH Werte zwischen 5,0 und 7,0. Bei 39 der 45 Patienten lag ein Wert vor. Somit hatte kein Patient einen höheren Urin-pH als 7,0. Bei 97,4 % dieser Gruppe lag der Urin-pH sogar bei 6,0 oder war

niedriger. Der Mittelwert lag bei $5,45 \pm 0,46$, der Median bei 5,5. 76,9 % hatten einen Wert von 5,0 oder 5,5 (s. Abb. 18).

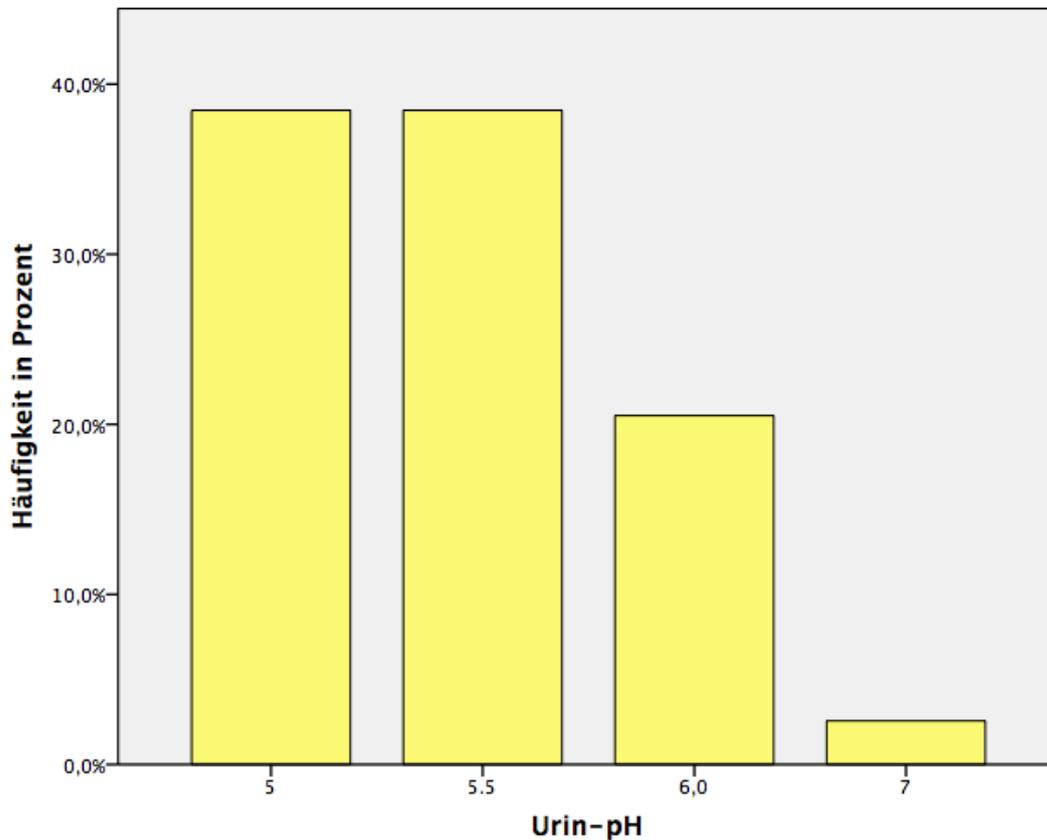


Abb. 18: Verteilung der Urin-pH Werte im Kollektiv der Steinpatienten mit einem reinen Harnsäurestein oder vorwiegend aus Harnsäure bestehendem Stein aufgetragen in Prozent, wobei bei keinem der Urin-pH bei 6,5 lag

Nahezu identisch war das Bild bei den Patienten mit reinen Harnsäuresteinen. Hier lagen Urin-pH Werte bei 14 der 17 Patienten vor. Diese lagen zwischen 5,0 und 6,0. Es hatten 78,6 % einen Urin-pH Wert von 5,0 oder 5,5.

Bei den Nichtharnsäuresteinen lagen die Werte zwischen 5,0 und 9,0. Der Mittelwert lag bei $6,13 \pm 0,93$, der Median bei 6,0. 34,9 % hatten einen Urin-pH Wert von 6,5 oder höher. Einen Urin-pH Wert von 5,0 oder 5,5 fand man bei 39,5 % dieser Gruppe (s. Abb. 19).

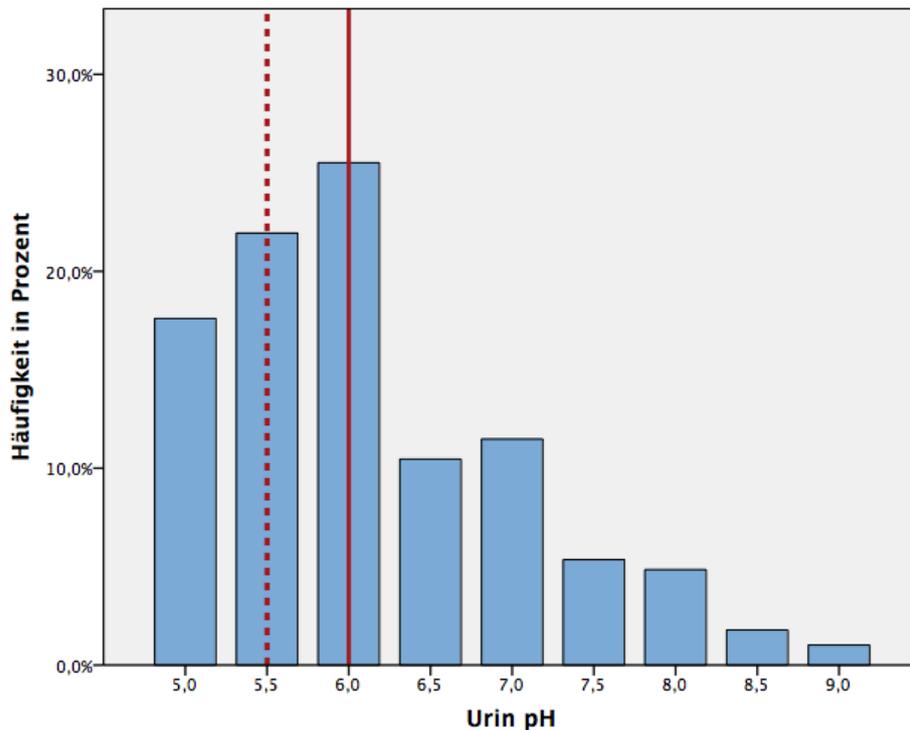


Abb. 19: Verteilung der Urin-pH Werte im Kollektiv der Nichtharnsäuresteinpatienten aufgetragen in Prozent. Die rote durchgezogene Linie markiert die Gruppe mit einem Urin-pH von 6,0 (was der 97. Perzentile der Harnsäuresteinpatientengruppe entspricht) und die gestrichelte Linie die Gruppe mit einem pH von 5,5 (was der 77. Perzentile der Harnsäuresteinpatientengruppe entspricht)

Es lässt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Urin-pH Werten der beiden Gruppen (Harnsäuresteine vs. Nichtharnsäuresteine) nachweisen ($p < 0,001$, Mann-Whitney-U Test).

3.4 Vorhersagemodell

3.4.1 Betrachtung der einzelnen Filterkriterien

Zur Verdeutlichung der Bedeutung der einzelnen Filterkriterien wurden diese jeweils separat auf die Gesamtgruppe ($n = 459$) bzw. auf die Gesamtgruppe mit Steinen ab 5 mm Größe ($n = 289$) angewandt und dann die Gesamtzahl der verbleibenden Patienten, der Anteil der Patienten mit Harnsäuresteinen und die absolute Zahl der Patienten mit Harnsäuresteinen dokumentiert (s. Tab. 6 und Tab. 7).

Filtert man nur nach dem Alter (mind. 45 Jahre alt), verbleiben 321 Patienten und der Anteil der Harnsäuresteinpatienten liegt bei 14 %. Bei den Steinen > 5 mm

verblieben 216 Patienten und der Anteil der Harnsäuresteinpatienten lag bei 12,5 %.

Filtert man nur nach dem BMI (mind. 23,5 kg/m²), verbleiben 377 Patienten der Gesamtgruppe und der Anteil der Harnsäurepatienten liegt bei 11,9 %. In der Gruppe der Patienten mit einer Steingröße > 5 mm verblieben 239 Patienten mit einem Anteil der Harnsäuresteinpatienten von 11,3 %.

Filtert man nur nach dem Harnsäurewert mit 374 µmol/l, verbleiben 153 Patienten bei einem Anteil von 22,2 % der Harnsäuresteinpatienten. Liegt die Grenze bei 297 µmol/l, verbleiben gesamt 305 Patienten und der Anteil der Harnsäuresteinpatienten liegt bei 13,4 %. Bei Anwendung auf die Gruppe der Steine von mind. 5 mm Größe liegen die Werte bei 193 bzw. 94 Patienten und der Anteil der Patienten mit Harnsäuresteinen liegt bei 13,5 % bzw. 22,3 %.

Bei Filterung nur nach HU-Werten (Cutoff bei 642 HU) verbleiben 228 Patienten und davon hatten 18% einen Harnsäurestein. Legt man die Grenze auf 528 HU, verbleiben 180 Patienten und hiervon haben 20,0 % einen Harnsäurestein.

Bei Betrachtung nur der Steine mit einer Größe von mind. 5 mm (n = 289) verbleiben bei einer Filterung mit einer Grenze von 642 HU 105 Patienten und der Anteil der Harnsäurepatienten liegt bei 22,9%. Bei Anwendung des Grenzwertes von 528 HU verbleiben 75 Patienten und der Anteil der Harnsäuresteinpatienten liegt bei 25,3 %.

Filtert man alle röntgenpositiven Steine aus der Gesamtgruppe heraus, verbleiben 229 Patienten und der Anteil der Harnsäuresteinpatienten liegt bei 18 %. Bei ausschließlicher Berücksichtigung der Konkreme von mind. 5 mm Größe verbleiben 109 Patienten und der Anteil der Harnsäuresteinpatienten liegt bei 21,1 %.

Bei Filterung nur nach dem Urin-pH Wert verbleiben bei einem Wert von 6,0 320 Patienten und der Anteil der Harnsäurepatienten liegt bei 13,4 %. Bei einem Wert von 5,5 verbleiben 212 Patienten und der Anteil der Harnsäuresteinpatienten steigt auf 16,5 %. In der Gruppe mit einer Mindestgröße von 5 mm liegen die Werte bei 201 bzw. 132 und der Harnsäuresteinanteil bei 12,9 % bzw. 15,2 %.

Filterparameter	Gesamt-patienten-zahl	Patienten mit Harnsäuresteinen	Prozentualer Anteil der Harnsäuresteinpatienten
Alter (mind. 45 Jahre)	321	45	14,0 %
BMI (mind. 23,5 kg/m²)	377	45	11,9 %
Harnsäure (374 µmol/l)	153	34	22,2 %
Harnsäure (297 µmol/l)	305	41	13,4 %
HU (max. 642)	228	41	18,0 %
HU (max. 528)	180	36	20,0 %
Röntgenverhalten (nur neg.)	229	41	17,9 %
Urin pH (max. 6)	320	43	13,4 %
Urin pH (max. 5,5)	212	35	16,5 %

Tab. 6: Darstellung der Gesamtpatientenanzahl (= Testpositive) und der Anzahl der Patienten mit Harnsäuresteinen (absolut bzw. prozentual, was dem positiv prädiktiven Wert entspricht) nach einzelner Anwendung der Filterparameter.auf die Grundgesamtheit (n = 459)

Filterparameter	Gesamt-patienten-zahl	Patienten mit Harnsäuresteinen	Prozentualer Anteil der Harnsäuresteinpatienten
Alter (mind. 45 Jahre)	216	27	12,5 %
BMI (mind. 23,5 kg/m²)	239	27	11,3 %
Harnsäure (374 µmol/l)	94	21	22,3 %
Harnsäure (297 µmol/l)	193	26	13,5 %
HU (max. 642)	105	24	22,9 %
HU (max. 528)	75	19	25,3 %
Röntgenverhalten (nur neg.)	109	23	21,1%
Urin pH (max. 6)	201	26	12,9 %
Urin pH (max. 5,5)	132	20	15,2 %

Tab. 7: Darstellung der Gesamtpatientenanzahl (= Testpositive) und der Anzahl der Patienten mit Harnsäuresteinen (absolut bzw. prozentual, was dem positiv prädiktiven Wert entspricht) nach einzelner Anwendung der Filterparameter.auf die Grundgesamtheit mit einer Steingröße von mind. 5 mm (n = 289)

3.4.2. Vorhersagetest

Im Anschluss an die Auswertung der einzelnen Parameter erfolgte deren kombinierte Anwendung zur Entwicklung eines Filters um die Patienten herauszufiltern, bei denen ein reiner oder vorwiegend aus Harnsäure bestehender Stein vorliegt.

Es wurde bei der Festlegung der Filterwerte ein großen Wert darauf gelegt, einen möglichst hohen positiv prädiktiven Wert zu erreichen, um keine Therapieverzögerung durch eine Anwendung eines nicht erfolgversprechenden Lyseverfahrens bei den anderen Patienten zu verursachen.

Dies wurde zunächst für die Grundgesamtheit aller Patienten dieser Untersuchung berechnet. Die zuvor festgelegten Grenzwerte der Parameter wurden entsprechend ihres Effektes auf den positiv prädiktiven Werte bei singulärer Anwendung in absteigender Reihenfolge angewandt.

Als erstes erfolgte somit ein Ausschluss der Patienten, deren Steine HU-Werte über der 90. Perzentile (642 HU) aufwiesen. Hier wurde in einem ersten Schritt der nachgemessene Wert und, wenn dieser nicht vorlag in einem zweiten Schritt der extern vorliegende Wert verwendet (dies traf bei 5 Patienten zu). Es verblieben hiernach 228 Patienten und der Anteil der Patienten mit einem Harnsäurestein stieg auf 17,98 % an.

Nachfolgend wurden die Patienten mit röntgenpositiven Konkrementen (in der NUB oder dem intraoperativen Röntgenbild) herausgefiltert. Bei den nun verbleibenden 144 Patienten stieg der Anteil der Patienten mit einem Harnsäurestein auf 26,39 %.

Bei den Harnsäurewerten erfolgte als Grenzwert die Verwendung der 10. Perzentile, welche bei 297,5 $\mu\text{mol/l}$ lag. Alle Patienten mit niedrigeren Werten wurden herausgefiltert. Es verblieben nun 100 Patienten, wobei hiervon 34,00 % einen reinen oder vorwiegend aus Harnsäure bestehenden Stein hatten.

Danach wurden alle Patienten unter 45 Jahren herausgefiltert (kein Patient der gesuchten Gruppe war jünger als 45 Jahre gewesen). Es verblieben nun 67 Patienten. Der Anteil der Harnsäuresteinpatienten stieg auf 50,75 % an.

Patienten mit einem Urin-pH Wert von mehr als 6,0 (97,4 % der Patienten mit reinen oder vorwiegend aus Harnsäure bestehenden Steinen hatten einen Urin-pH von 6 oder kleiner). Es verblieben hiernach noch 51 der ursprünglichen 459 Patienten. Der Anteil der Harnsäuresteinpatienten lag an dieser Stelle bei 62,75 %.

Im letzten Schritt erfolgte die Filterung nach dem dokumentierten BMI. Es wurden alle Patienten mit einem BMI von $< 23,5 \text{ kg/m}^2$ extrahiert, da keiner der Patienten einen kleineren BMI gehabt hatte. Es verblieben hiermit 45 Patienten. Von diesen hatten 32 einen reinen oder vorwiegend aus Harnsäure bestehenden Stein. Dies entsprach 71,1 % (positiv prädiktiver Wert). Im Gegenzug verblieben 32 der ursprünglich 45 Harnsäuresteinpatienten. Dies entspricht ebenfalls einem prozentualen Anteil von 71,1 % (Sensitivität), die Spezifität lag bei 97,17 % , der negativ prädiktive Wert bei 97,2 % (s. Abb. 20 und Abb. 21).

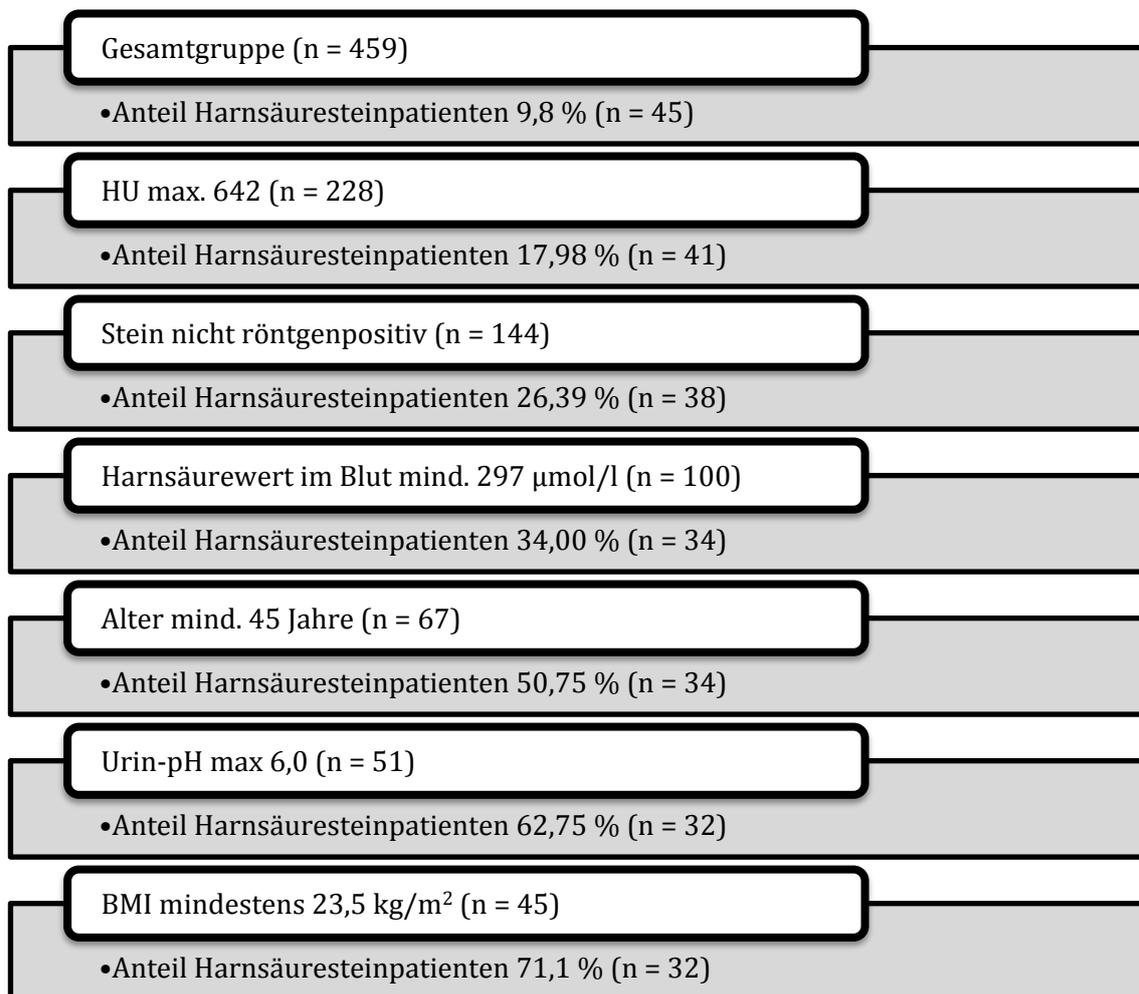


Abb. 20: Graphische Darstellung des entwickelten Filtermodelles zur Detektion von Harnsäuresteinen

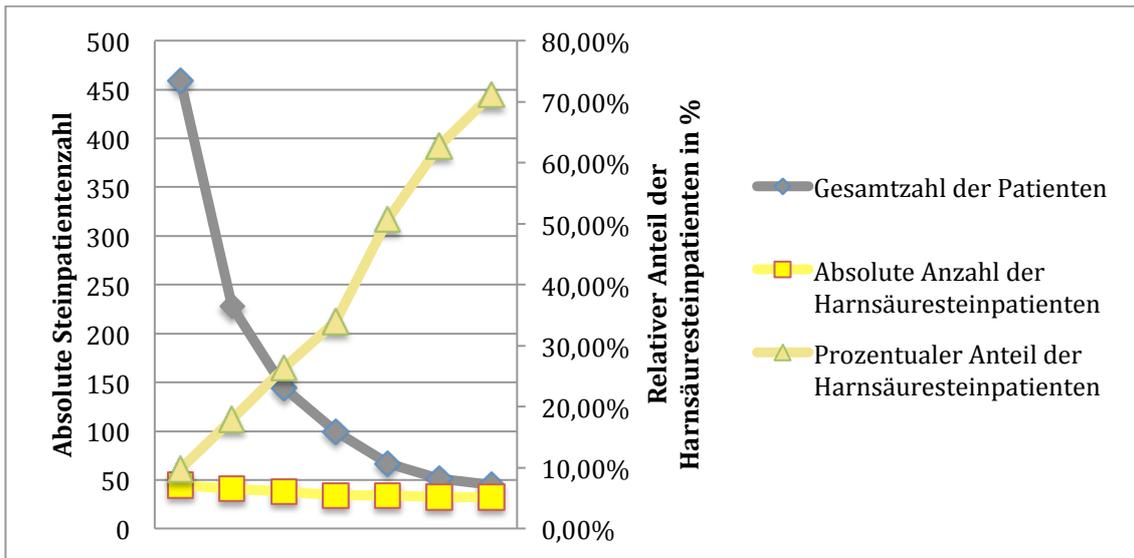


Abb. 21: Darstellung der schrittweisen Zunahme des Anteils der Harnsäuresteinpatienten bei abnehmender Gesamtpatientenzahl durch Anwendung des Filters

Wurden als Filter ein Urin-pH Wert von 5,5 und ein HU-Wert von max. 528 (75. Perzentile) und ein Harnsäurewert im Blut von mindestens 374 $\mu\text{mol/l}$ (25. Perzentile) gewählt, stieg der Anteil der Harnsäuresteinpatienten auf 84,6 % (positiv prädiktiver Wert) bei einer Gesamtzahl von jedoch auch nur noch 26 Patienten. Es wurden hiermit noch 22 der ursprünglich 45 Harnsäuresteinpatienten erkannt (48,9 %, Sensitivität). Die Spezifität lag bei 99,13 %, der negativ prädiktive Wert bei 95,1 %. Von den Patienten mit reinen Harnsäuresteinen erkannte man noch 10 der ursprünglichen 17 Patienten (58,8 %) und sie machten 38,5 % der verbliebenen Gruppe aus (s. Abb. 22 und Abb. 23).

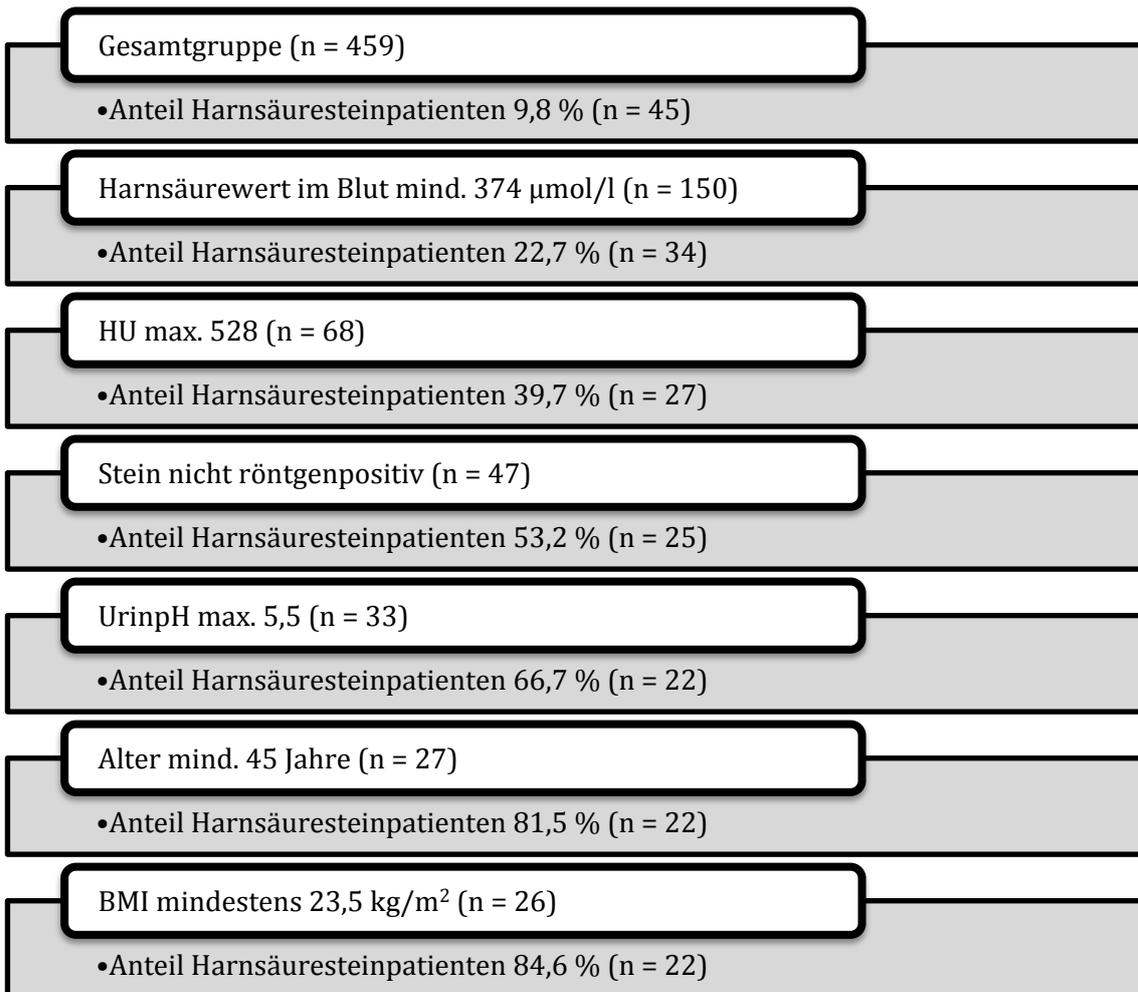


Abb. 22: Graphische Darstellung der zweiten Variante des entwickelten Filtermodelles zur Detektion von Harnsäuresteinen.

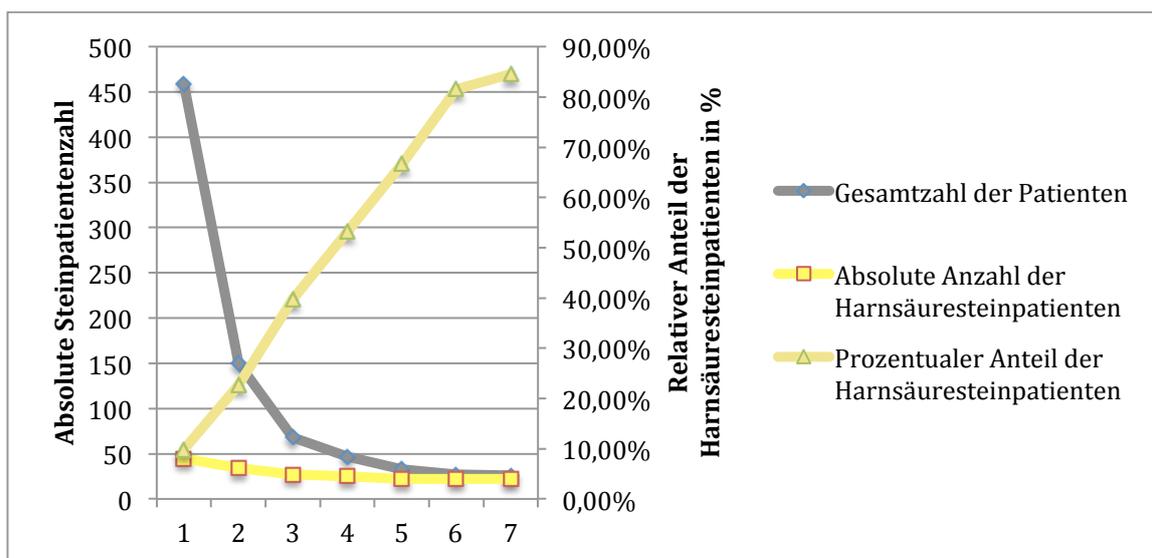


Abb. 23: Darstellung der schrittweisen Zunahme des Anteils der Harnsäuresteinpatienten bei abnehmender Gesamtpatientenzahl durch Anwendung des zweiten Filters.

Bei Anwendung dieser Filterwerte auf die Gruppe der Patienten mit einer Mindestgröße der Konkremente von 5 mm konnten für die erste Variante ein positiv prädiktiver Wert von 85 % bei einer Sensitivität von 63 % und für die zweite Variante ein positiv prädiktiver Wert von 91,7 % bei einer Sensitivität von 40,7 % ermittelt werden. Die Spezifität lag bei 99,0 % bzw. 99,7 %, der negativ prädiktive Wert bei 96,6 % bzw. bei 94,7 %.

3.4.3 Nomogramm

Die zuvor als signifikant ermittelten Werte wurden im Anschluss mittels binär logistischer Regressionsanalyse untersucht.

Hier zeigte sich eine statistisch signifikante Assoziation ($p < 0,05$) des Alters, des BMI, der Harnsäure im Serum, des Röntgenverhaltens, des Urin-pH und der HU (s. Tab. 8).

	p-Wert	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall	Regressionskoeffizient
Alter	< 0,001	1,133	1,0688 – 1,2004	0,125
BMI	0,04	1,134	1,0058 – 1,2780	0,126
Harnsäure	0,037	0,991	1,0005 – 1,0151	0,008
Urin-pH	0,033	0,353	0,1356 – 0,9202	-1,04
Röntgenverhalten	< 0,001	18,481	3,5945 – 95,0181	2,917
HU	< 0,001	0,994	0,9913 – 0,9972	-0,006

Tabelle 8: Angabe der p-Werte und der Odds-Ratio (mit 95% Konfidenzintervall) sowie des Regressionskoeffizienten der binär logistischen Regressionsanalyse für die Parameter Alter, BMI, Harnsäure, Urin-pH, Röntgenverhalten und HU

Mittels der ermittelten Regressionskoeffizienten und der Konstante (-8,629) des Modells konnte über die logistische Verteilungsfunktion ein Nomogramm erstellt werden (s. Abb. 24). Das Modell erwies sich als signifikant ($p < 0,001$, Omnibus-Test der Modelkoeffizienten). Das Nagelkerke R-Quadrat lag bei 0,661. Dies entspricht einer guten Erklärungsgüte.

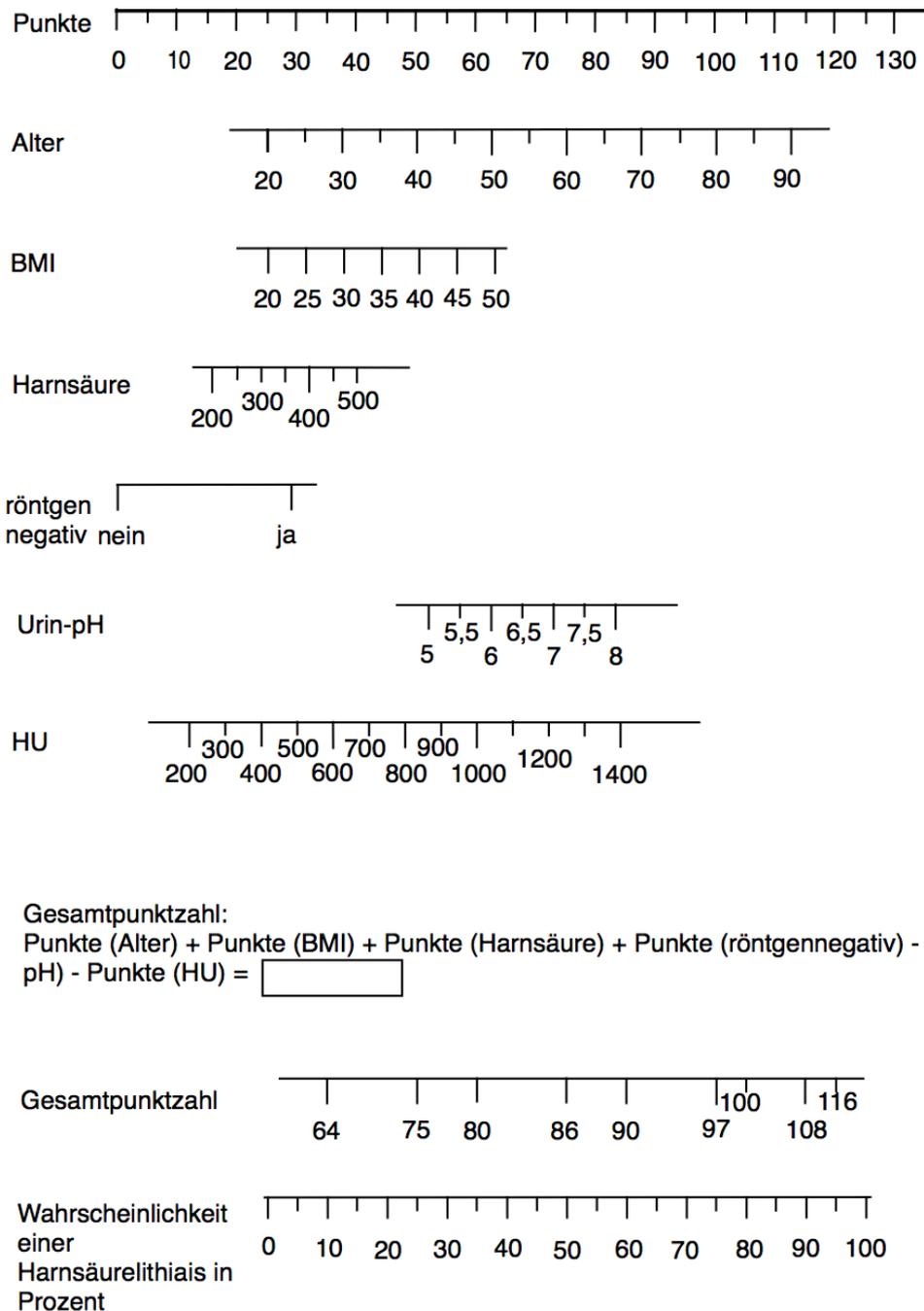


Abb. 24: Ermitteltes Nomogramm zur Vorhersage des Vorliegens einer Harnsäurelithiasis. Angabe des Alters in Jahren, des BMI in kg/m^2 und der Harnsäurewerte in $\mu\text{mol}/\text{l}$. Zur Verbesserung der Anwendbarkeit runden der Gesamtpunktzahl auf ganze Zahlen und Verzehnfachung des Punktewertes und der Gesamtpunktzahl.

Zudem erfolgte neben der grafischen Umsetzung noch die Anwendung der ermittelten Regressionskoeffizienten und Regressionskonstanten über die binär logistische Verteilungsfunktion zur Entwicklung einer Excel-Datei mit der nach Eingabe der Parameter Alter, BMI, Harnsäure, Röntgennegativität, des Urin-pH und der HU

die automatische Umrechnung in die prozentuale Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Harnsäurelithiasis möglich ist (s. Abb. 25).

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q
1																	
2	Alter	65	in Jahren														
3	BMI	35	in kg/m ²														
4	Harnsäure	370	in µmol/l														
5	Urin-pH	5,5															
6	HU	450															
7	Rö neg	1		1 für ja	0 für nein												
8																	
9																	
10																	
11																	
12																	
13	Wahrscheinlichkeit	79,6%															
14																	
15																	
16																	

Abb. 25: Screenshot der entwickelten Excel-Datei, die nach Eingabe des Alters in Jahren, des BMI in kg/m², des Urin-pH und der Harnsäurewerte in µmol/l sowie des kodierten Röntgenverhaltens (1 für röntgennegativ, 0 für röntgenpositiv) die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Harnsäurelithiasis aufgrund der hier erhobenen Daten, errechnet.

4 Diskussion

Da bei Harnsäuresteinen die Behandlungsoption einer oralen Chemolitholyse zur Verfügung steht, wurde mit der vorliegenden Arbeit die Vorhersagbarkeit einer Harnsäurelithiasis untersucht, um diese Option den geeigneten Patienten anbieten zu können und gleichzeitig eine Therapieverzögerung bei einer Nischtharnsäurelithiasis durch einen nichterfolgreichen Lyseversuch zu minimieren [13, 74, 88]. Das Ziel war, einen Test mit einem möglichst hohen positiv prädiktiven Wert zu erstellen. Somit war die Spezifität des Testes wichtiger als eine hohe Sensitivität. Gleichzeitig wurde jedoch auch die Sensitivität mit betrachtet, um einschätzen zu können, wie viele Harnsäuresteinpatienten noch erfasst werden. Optimal wäre ein Test mit hohem positiv prädiktiven Wert und trotzdem möglichst hoher Sensitivität.

Grundlage hierzu war die retrospektive Auswertung aller Patienten mit einer singulären Ureterolithiasis, die im Zeitraum von Januar 2014 bis Mai 2016 am UKSH, Campus Lübeck behandelt wurden. Von den 796 Patienten bei denen eine singuläre Ureterolithiasis vorlag, war bei 459 eine Steinanalyse erfolgt und vorliegend. Diese 459 Patienten konnten somit eingeschlossen und ausgewertet werden. Die große Menge an Patienten ohne vorliegende Steinanalyse kann am ehesten darauf zurückgeführt werden, dass eine Notfallversorgung mit Diagnostik eines Harnleitersteines am UKSH, Campus Lübeck erfolgt war, aber dann abhängig vom Konkrement die weitere Therapie ambulant (bei spontanabgangsfähigen Konkrementen) oder nach Einlage einer DJ-Ureterenschiene die weitere Therapie durch einen anderen Urologen bzw. eine andere Klinik erfolgte.

Betrachtet wurden sowohl die Patienten- als auch die Steincharakteristika, welche im Rahmen einer Routinebehandlung bei Urolithiasispatienten erhoben werden. Beispielsweise sind neben den erhobenen Parametern auch Korrelationen zwischen der Harnsäureausscheidung im 24-Stundensammelurin und des täglichen Urinvolumens mit einer Harnsäurelithiasis beschrieben. Diese Parameter liegen jedoch im Falle einer Routineaufnahme bzw. Routinebehandlung eines Steinpatienten nicht vor und wurden daher nicht berücksichtigt.

Es erfolgte der Vergleich der Parameter zwischen den Patienten mit einer Harnsäurelithiasis und den Patienten mit Nischtharnsäuresteinen.

Betrachtet wurde bewusst die Gruppe der Patienten mit einer singulären Ureterolithiasis, da bei ihnen die Steincharakteristika sicher dem später analysierten Konkrement zugeordnet werden konnten. Zudem erfolgte die ausschließliche Betrachtung von Harnleitersteinen, da Unterschiede zwischen Harnleitersteinen und Nierensteinen bei der Korrelation zwischen den HU-Werten und der Steinzusammensetzung beobachtet wurden [79].

4.1 Steinanalyse

Der Anteil der Patienten mit Harnsäuresteinen (Hauptbestandteil Harnsäure oder rein aus Harnsäure) lag im untersuchten Kollektiv bei 9,8 %. Dies entspricht den Angaben der Häufigkeit einer Harnsäurelithiasis in der Literatur für Deutschland. Hier wird ein Anteil von ca. 10 % angegeben [37]. Das untersuchte Patientenkollektiv unterschied sich jedoch in der Nischtharnsäuresteingruppe, von den in der Literatur für Deutschland angegebenen Zahlen durch einen hohen Anteil von Patienten mit Calciumphosphatsteinen. Dieser lag in dieser Arbeit bei 14%, angegeben werden 6%. Dafür lag nur in 0,4 % statt bei 5-10 % ein Magnesiumammoniumphosphatstein vor [36, 37]. Ob dies eine regionale Besonderheit, auf die Eingrenzung auf eine singuläre Ureterolithiasis, durch die bekannte Abnahme von Infektsteinen in Deutschland oder durch eine andere Variable bedingt ist, kann aktuell nicht bestimmt werden. Weitere Auswertungen der anderen Urolithiasiskonstellationen (mehrere Konkremente, Nephrolithiasis) sind sowohl regional als auch in anderen Regionen Deutschlands notwendig.

4.2 Steinlage und -größe

Die Konkremente wurden nach ihrer Lage und Größe untersucht. Zur Beurteilung der Lage erfolgte hierzu die Eingruppierung in distale, mittlere und proximale Steine, wie es im klinischen Alltag üblich ist. Es wurde sämtliche vorliegenden Bildgebungen nochmals befundet, damit eine möglichst korrekte Angabe der Steinlage vorlag. Die Größe (größter Durchmesser) wurde sowohl als absolute Größe in Millimetern als auch nach Gruppierung in die drei auch im klinischen Alltag üblichen

drei Gruppen (< 5 mm, 5 - 10 mm und > 10 mm) betrachtet. Auch hier erfolgte die Nachbefundung sämtlicher Bildgebungen. Anhand der Daten von Sancak et al. ist eine Bestimmung der Steinparameter in der CT-Bildgebung durch einen Urologen äquivalent zur Befundung durch einen Radiologen möglich, damit war von keiner Verschlechterung der Befundungsqualität durch diese Maßnahme auszugehen [70].

Es konnte sowohl zwischen der Lage als auch der Größe der Steine und der Steinzusammensetzung kein Zusammenhang gefunden werden. Somit war keine Unterscheidung der Harnsäure- und Nihtharnsäuresteinpatienten anhand dieser Parameter möglich. Die Häufigkeiten der Lageverteilung der Konkreme dieser Arbeit entsprach mit 35,5 % proximalen, 10,9 % mittleren und 53,2 % distalen Steinen genauso wie die durchschnittliche Größe der Konkreme mit 6,43 mm anderen Arbeiten, die sich mit Harnleitersteinen beschäftigt hatten. So waren in der Arbeit von Coll et al. aus dem Jahre 2002 waren 56% im distalen, 10% im mittleren und 34% im proximalen Ureter lokalisiert, bei Kandaswamy et al. fanden sich in der 2015 publizierte Arbeit 28% im proximalen, 12% im mittleren und 60% im distalen Ureter und die mittlere Steingröße lag in der Arbeit von Sfoungaristos et al. aus dem Jahre 2014 bei 6,88 mm [15, 32, 72].

4.3 Hounsfieldinheiten (HU)

Viele Arbeiten beschäftigten sich bereits mit dem unterschiedlichen mittleren HU-Wert zwischen calciumhaltigen Steinen und Harnsäuresteinen in vivo und in vitro und konnten signifikante Unterschiede zeigen [18, 34, 39, 51]. Die mittleren HU-Werte lagen in vorangegangenen Untersuchungen für Harnsäuresteine bei 549, 484, 480, 344 und 338 [34, 39, 51, 58, 77]. In dieser Arbeit lag der Mittelwert der mittleren HU der Harnsäuresteinpatienten passend zu den vorangegangenen Untersuchungen bei 460 ± 177 und auch der Unterschied zwischen den Mittelwerten der Harnsäuresteine und den Nihtharnsäuresteine war in dieser Untersuchung signifikant ($p < 0,001$). Problematisch ist jedoch, dass sich zwar die mittleren HU-Werte signifikant unterschieden, aber durch die Überlappungen der HU-Bereiche letztlich nur eine sehr eingeschränkte Vorhersagbarkeit ableiten lässt. Eine weitere Problematik stellt die Unterscheidung der Struvit-, Harnsäure- und Cystinsteine dar. Daher hatten sich einige Arbeiten mit weiteren Kriterien wie der HU-Dichte

beschäftigt [49]. Jedoch war auch hiermit keine Vorhersagbarkeit einer Harnsäurelithiasis in vivo möglich.

Es zeigte sich in dieser Arbeit kein signifikanter Unterschied der mittleren HU-Werte für die Gruppen der reinen Harnsäuresteine vs. den vorwiegend aus Harnsäure bestehenden Steinen ($p = 0,587$). Auch die Arbeit von Deveci et al. hatte gezeigt, dass die mittleren HU Werte von Mischsteinen der Gruppe entsprach, die den Hauptbestandteil des Konkrements ausmachte [18].

Bei der Ermittlung der HU dieser Arbeit bestand die Problematik, dass nur bei 299 der 459 Patienten eine Angabe im radiologischen Befund vorlag. Bei 78 weiteren Patienten waren CT Bilder im System vorliegend. Um auch diese Werte einschließen zu können, wurden die HU-Werte aller Steine gemessen. Es erfolgte dann die Ermittlung der Interrater-Korrelation mittels Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho für die Konkremente, für die nun sowohl eine Messung der HU-Werte im Befundbericht als auch eine Nachmessung vorlag. Diese lag bei 0,820 ($p < 0,001$). Dies entspricht einer starken Übereinstimmung und es konnte eine relevante Verfälschung der Werte durch die Nachmessung ausgeschlossen werden. Ähnlich gute Werte fanden sich auch in der Arbeit von Sancak et al. 2015, welche sich mit der Befundung von Steincharakteristika in low dose CT-Untersuchungen bei Patienten mit einer Nierenkolik durch Urologen gegenüber Radiologen beschäftigte. Die HU-Werte selbst waren jedoch nicht Teil der Untersuchungen dieser Arbeit [70].

Auf dieser Grundlage wurden die nachbestimmten HU-Werte in dieser Arbeit in die Analyse miteinbezogen.

Bei der Bestimmung der HU-Werte wurde diese immer in der Transversalebene und stets am Ort des größten Durchmessers mittels ROI-Bestimmung gemessen. Es wurde großen Wert daraufgelegt, den Messbereich so groß wie möglich zu wählen, aber auf keinen Fall Umgebungsgewebe mit zu erfassen, um keine falsch niedrigen HU-Werte zu ermitteln. Bei sehr kleinen Konkrementen bestand hier die Problematik, dass bereits mit dem kleinsten Messbereich die Umgebung miterfasst war und somit der Wert niedriger war, als es für den Stein selbst zu erwarten gewesen wäre. Dies ist sicherlich eine Problematik, die bei den sehr kleinen Steinen in der Wertigkeit der HU-Bestimmung zu berücksichtigen ist. Diese Problematik wurde auch in vorangegangenen Arbeiten beschrieben und eine Verbesserung der Werte durch Ausschluss kleiner Steine erreicht [51, 77].

Insbesondere bei Konkrementen bei denen sich die mittleren und maximalen HU entsprechen, muss diese Problematik in Betracht gezogen werden. Entgegen der Arbeit von Stewart et al. wiesen in dieser Arbeit auch Steine unter 5 mm HU-Werte über 700 auf [79].

Entsprechend zeigte sich auch, dass in dieser Arbeit durch einen Ausschluss der Patienten mit Konkrementen unter 5 mm Größe durch eine singuläre Filterung mit den festgelegten Werten von 642 HU bzw. 528 HU ein höherer Anteil an Harnsäuresteinpatienten an der verbleibenden Gesamtgruppe (22,5 % vs. 18,0 % und 25 % vs. 20,0 %) verblieb. Dies schlägt sich in den erreichbaren Werten des Gesamttests nieder. Bei Ausschluss der Konkremente unter 5 mm Größe kann der positive prädiktive Wert auf 85 % bzw. 91,7 % gesteigert werden. Jedoch muss hier sicherlich auch der Effekt des Röntgenverhaltens, welches im Weiteren betrachtet wird, in Abhängigkeit von der Steingröße miteinbezogen werden.

Die Cutoff-Werte von 642 bzw. 528 entsprachen der 75. bzw. 90. Perzentile der Harnsäuresteingruppe. Sie zeigten in der graphischen Betrachtung der ROC-Kurve ebenfalls geeignete Positionen. Bei Betrachtung von Abbildung 5 zeigt sich, dass die 90. Perzentile der Harnsäuresteine unter dem Wert der 25. Perzentile der Nihtharnsäuresteingruppe und der Wert der 75. Perzentile der Harnsäuresteine unter dem Median der Nihtharnsäuresteingruppe liegt. Dies verdeutlicht, dass mit diesen Werten eine Filterung mit nachfolgend ansteigendem Harnsäuresteinanteil an der verbleibenden Gruppe möglich ist. Es muss zwischen den Werten die verbleibende Sensitivität des Testes abgewogen werden.

Mit 377 ausgewerteten Konkrementen liegt hier die mir aktuell größte bekannte Serie vor und übersteigt die 2016 publizierte Menge von 346 Patienten von Kawahara et al. [34].

4.4 Röntgenverhalten

Ein typisches Merkmal von Harnsäuresteinen ist ihre Röntgennegativität. Dies sind jedoch auch Ammoniumurat -, Xanthin-, Dihydroxyadenin- sowie Medikamenten- und Matrixsteine [36, 90]. In der konventionellen NUB liegt die in der Literatur angegebene Sensitivität zur Erkennung von Konkrementen bei 45 % [40]. In der Arbeit von Chua et al. waren 34,2 % in der CT detektierten Steine röntgennegativ

und es zeigte sich eine Größenabhängigkeit. So lag die Sensitivität der NUB bei Steinen mit einem mittleren HU-Wert von 498,5 und mehr bei 91,3 % und die Spezifität bei 81,8 % für Steine mit einer Größe von mind. 5 mm. Bei den kleineren Konkrementen lag die Sensitivität bei 60 % und die Spezifität bei 89,5 % [12].

In dieser Arbeit waren auf der konventionellen NUB 25 % der Konkremeente röntgennegativ. Auf den intraoperativen Bildern waren 53,2 % nicht im Röntgen sichtbar. Hier waren jedoch häufig nur Durchleuchtungsbilder angefertigt worden.

Bei Anwendung des beschriebenen Cutoff-Wertes auf das hier vorliegende Kollektiv liegt die Sensitivität der NUB für Steine mit einer Größe von mind. 5 mm bei 82,3 % und für die Gesamtheit der Steine bei 77 %.

Von der Gruppe der Harnsäuresteine konnten 13 % in der NUB und 11,8 % auf dem intraoperativen Röntgenbild abgegrenzt werden. Bei den Mischsteinen kann dies durch den anderen Steinanteil evtl. erklärt werden.

Erstaunlicherweise war jedoch auch ein reiner Harnsäurestein im konventionellen Röntgen abgrenzbar gewesen. Der HU-Wert in der CT lag mit 1122 ebenfalls untypisch hoch. Auch auf dem intraoperativen Röntgenbild war dieser Stein sichtbar gewesen. Ein weiteres reines Harnsäurekonkrement konnte auf dem intraoperativ angefertigten Röntgenbild abgegrenzt werden. Diese Besonderheiten können nicht erklärt werden. Leider kann eine nochmalige Steinanalyse bei dieser retrospektiven Arbeit nicht durchgeführt werden, da hier eine fehlerhafte Analyse sicherlich eine Erklärung wäre und auch bei bis zu 10% der Analysen auftreten kann [26].

Es zeigte sich in dieser Arbeit ein Zusammenhang zwischen der Sichtbarkeit der Konkremeente sowohl auf der NUB als auch auf dem intraoperativen Röntgenbild (Phi-Koeffizient -0,446 bzw. -0,2333). Der Zusammenhang zwischen der Steinanalyse und der NUB war jedoch stärker ausgeprägt. Der Parameter des Röntgenverhaltens konnte somit in das Filtermodell einbezogen werden.

Bei reiner Filterung nach dem Röntgenverhalten lag der positiv prädiktive Wert bei 17,9 % (Gesamtheit der Steine) bzw. bei 21,1 % (Steine von mind. 5 mm Größe). Neben den HU-Werten zeigt sich beim Röntgenverhalten eine Größenabhängigkeit, die letztlich den höheren positiv prädiktiven Wert des Gesamtfiltermodells für Steine mit einer Mindestgröße von 5 mm erklärt.

4.5 DJ

In vorausgegangenen Arbeiten hatte sich die Steinzusammensetzung bzw. der mittlere HU-Wert als Prädiktor für den Erfolg einer ESWL oder PNL erwiesen [24, 55]. Daher erfolgte die Untersuchung, ob sich ein Zusammenhang zwischen der Frequenz/ Notwendigkeit einer DJ-Einlage und der verwendeten DJ-Größe nachweisen lässt. Weder die Frequenz einer Notwendigkeit einer DJ-Einlage noch die Wahl der DJ-Schiene zeigte in dieser Untersuchung einen Zusammenhang mit der Steinanalyse (Phi-Koeffizient -0,024 bzw. Cramers V 0,074). Es zeigte sich auch keine unterschiedliche Verteilung zwischen der Frequenz einer DJ-Einlage oder der verwendeten DJ-Größe und den mittleren HU-Werten ($p = 0,660$ bzw. $p = 0,158$). Somit erfolgte keine Berücksichtigung dieser Parameter im entwickelten Filtermodell.

4.6 Geschlechtsverteilung

Der Anteil der männlichen Patienten lag in dieser Untersuchung in der Gesamtgruppe bei 70,6%. Dies entspricht einem Verhältnis von 1:2,4 von Frauen zu Männern. Dies liegt zwischen den im Jahr 2001 bzw. 2006 publizierten Werten von 1:1,4 bzw. 1:2,7 [25, 37]. Somit scheint sich die Geschlechterverteilung dieses Gesamtkollektives nicht vom Kollektiv der deutschen Urolithiasispatienten zu unterscheiden. Vorausgegangene Arbeiten hatten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Vorliegen einer Harnsäurelithiasis gezeigt [66]. Der Anteil der Männer war in dieser Arbeit in der Gruppe der Harnsäuresteinpatienten mit 84,4 % signifikant höher ($p = 0,032$; Chi-Quadrat-Test). Mit einem Phi-Koeffizienten von 0,1 war jedoch die Zusammenhangsstärke extrem gering. Somit wurde das Geschlecht beim entwickelten Filtermodell nicht berücksichtigt.

4.7 Altersverteilung

Die Patienten der Gesamtgruppe dieser Arbeit waren im Mittel $51,65 \pm 15,34$ Jahre alt. Die Altersspanne lag zwischen 16 und 84 Jahren. Die Patienten mit einer Harnsäurelithiasis waren mit einem Mittelwert von $61,22 \pm 10,01$ Jahren. Der

jüngste Patient dieser Gruppe war 45 Jahre alt, der älteste 77 Jahre. Der Mittelwert der Nihtharnsäuregruppe lag bei $50,63 \pm 15,47$ Jahren, die Altersspanne zwischen 16 und 84 Jahren. Es lag ein signifikanter Altersunterschied zwischen der Gruppe der Harnsäure und der Gruppe der Nihtharnsäuresteinpatienten vor ($p < 0,001$, Mann-Whitney-U-Test).

Auch andere Arbeiten hatten dies zeigen können [10, 17, 31, 66, 80, 86]. Das mittlere Alter (61 ± 13 Jahre) der von Strohmaier et al. für Oberfranken publizierten Daten deckte sich mit den hier vorliegenden Daten [80].

Anhand dieser Daten und der Verteilung der Häufigkeiten des Alters in der Harnsäuresteingruppe (s. Abb. 11) wurde als Grenzwert ein Alter von 45 Jahren gewählt. Es war kein Patient der Harnsäuresteingruppe jünger gewesen und es erscheint somit zumindest anhand der hier vorliegenden Daten sehr unwahrscheinlich in jüngerem Lebensalter eine Harnsäurelithiasis aufzuweisen. Im Gegensatz dazu waren 33,3 % der Nihtharnsäuresteinpatienten jünger als 45 Jahre gewesen. Bei Filterung nur nach dem Alter stieg der positiv prädiktive Wert auf 14,0 % ohne Einbußen der Sensitivität, welche weiterhin bei 100 % lag.

Ein Stellenwert ist zudem durch das Filtern mit dem Alter zu erwarten, da Cystinsteine typischerweise erstmalig in jungen Patientenalter auftreten und somit hier unterschiedliche Wahrscheinlichkeiten vorliegen [36].

4.8 BMI

Bereits in einigen Arbeiten hatte sich ein hoher BMI (Übergewicht und Adipositas) als Risikofaktor für die Entwicklung einer Urolithiasis erwiesen. Zudem wurde gezeigt, dass ein signifikant noch höherer BMI bei den Harnsäuresteinpatienten im Vergleich zu Patienten mit einer anderen Steinkomposition vorlag [5, 11, 66, 85].

Bei nahezu allen Patienten (96,3 %) konnte der BMI ermittelt werden. Der Mittelwert lag für die Gesamtgruppe bei $27,775 \pm 5,33$ kg/m². Die Harnsäuresteinpatientengruppe wies mit einem Mittelwert von $31,460 \pm 5,99$ kg/m² einen signifikant höheren Wert als die Nihtharnsäuresteingruppe auf ($p < 0,001$, Mann-Whitney-U-Test). Einen ähnlichen Wert hatten auch hier die von Strohmaier et al. 2012 publizierten Daten für Oberfranken gezeigt, der BMI lag hier bei 30 ± 6 kg/m² [80]. In der Arbeit von Torricelli et al. lag der BMI der Harnsäuresteinpatienten (Harnsäure-

reanteil mind. 50%) der beiden auf dem amerikanischen Kontinent liegenden Städte São Paulo und Cleveland mit $34,5 \pm 8,7 \text{ kg/m}^2$ noch höher [86].

Der niedrigste BMI der Harnsäuresteingruppe dieser Arbeit lag bei $23,5 \text{ kg/m}^2$. 20,5 % der Gruppe der Nihtharnsäuresteinpatienten hatten einen niedrigeren Wert aufgewiesen (s. Abb. 15). Es erfolgte die Festlegung dieses Wertes analog zum Vorgehen beim Alter. Es erscheint anhand der hier vorliegenden Daten sehr unwahrscheinlich, dass ein Patient mit einem BMI unter $23,5 \text{ kg/m}^2$ eine Harnsäurelithiasis aufweist.

Bei Filterung nur mit diesem Kriterium stieg der Anteil der Harnsäuresteinpatienten auf 11,9 % ohne Ausschluss eines Harnsäuresteinpatienten.

4.9 Harnsäurewerte

In diesem Kollektiv hatte sich zeigen lassen, dass die Harnsäurekonzentration der Patienten mit Harnsäuresteinen signifikant höher als die der Nihtharnsäuresteinpatienten war ($p < 0,001$, Mann-Whitney-U-Test). Auch in anderen Arbeiten war dies so beobachtet worden [57, 66].

Der Mittelwerte des Harnsäurewertes im Serum der Patienten mit einer Harnsäurelithiasis lag mit $434 \mu\text{mol/l}$ in dieser Arbeit relativ hoch im Vergleich zu anderen Arbeiten. So lag der Mittelwert der Patienten mit 100%-igen Harnsäuresteinen in der Arbeit von Reichard et al. bei $6,53 \text{ mg/dl}$, was einem Wert von $388,44 \mu\text{mol/l}$ entspricht [66]. In der Arbeit von Strohmaier et al. lag der Mittelwert mit $6,3 \text{ mg/dl}$ (entspricht $374,75 \mu\text{mol/l}$) der Harnsäuresteinpatienten noch etwas niedriger [80]. Die Werte von Pak et al. ähnelten jedoch unserem Kollektiv. In dieser Arbeit war der Mittelwert der Harnsäurewerte der Harnsäuresteinpatienten bei $7,1 \text{ mg/dl}$ (entspricht $422,34 \mu\text{mol/l}$) gelegen. Auch der Mittelwert der Nihtharnsäuresteingruppe dieser Arbeit ($327,48 \mu\text{mol/l}$) ähnelte den Werte der Arbeit von Pak et al. mit einem Mittelwert von $5,3 \text{ mg/dl}$ (entspricht $315,27 \mu\text{mol/l}$) [57]. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Anzahl der Patienten mit Harnsäuresteinen (146 bzw. 167) in den ersten beiden angeführten Arbeiten höher war als in dieser und der dritten Arbeit (42 bzw. 56).

Die 10. Perzentile der Harnsäuresteingruppe lag in dieser Arbeit bei einem Wert von $297,5 \mu\text{mol/l}$. Bereits 37,7% der Nihtharnsäuresteinpatienten wiesen niedri-

gere Werte auf. Bei Betrachtung der 25. Perzentile der Harnsäuresteinpatienten, lag der Wert bei 374,25 $\mu\text{mol/l}$ und bereits 74,12 % der Patienten mit einem Nicht-harnsäurestein hatten niedrigere Harnsäurewerte im Blut (s. Abb. 16). Diese Werte erwiesen auch auf der ROC-Kurve geeignete Punkte. Beide Werte lagen noch unter dem Normwert für Männer und die 25. Perzentile gerade über dem Normwert der Frauen. Somit scheint bereits ein hochnormaler Wert mit einer Harnsäurelithiasis zu korrelieren, was auch in der Arbeit von Reichard et al. beschrieben wurde [66]. Interessant ist dies auch vor dem Hintergrund, dass in der aktuellen deutschen und europäischen Leitlinie auch bei Patienten mit normalen Harnsäurewerten im Serum beim Vorliegen einer Hyperurikosurie von mehr als 4 mmol/d (beim Vorliegen einer Harnsäurelithiasis) eine Therapie mit Allopurinol empfohlen wird, wobei hier kein Zielwert für die Harnsäurewerte im Serum festgelegt ist [36, 90]. In weiteren Arbeiten sollte untersucht werden, ob für Harnsäuresteinpatienten ein anderer Norm-/ Zielwert gewählt werden sollte und ob sich mit einem Absenken der Harnsäurewerte im Blut eine Senkung der Rezidivfrequenz von Harnsäuresteinen erreichen lässt. Auf der anderen Seite müssen weitere Untersuchungen zeigen, ob sich die hohen Harnsäurewerte dieser Arbeit bestätigen lassen und ob in anderen Regionen auch ähnlich hohe Werte ermittelt werden können.

Bei ausschließlicher Filterung mit dem Harnsäurewert im Serum liegt der positiv prädiktive Wert bei 13,4 % (10. Perzentile, mind. 297 $\mu\text{mol/l}$) bzw. bei 22,2 % (25. Perzentile, mind. 374 $\mu\text{mol/l}$). Die Sensitivität liegt bei 91,1 % bzw. 75,6 %.

Somit kann anhand der ausgewählte Filterwerte mit dem Harnsäurewert im Serum als singular betrachtetem Unterscheidungswert bei Verwendung der 10. Perzentile der höchste positiv prädiktive Wert erreicht werden. Lediglich für die Gruppe der Steine von mind. 5 mm Größe ist ein noch höherer Wert durch den Cutoff-Wert von 528 HU erreichbar.

4.10 Urin-pH

In diesem Kollektiv konnte ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$, Mann-Whitney-U-Test) zwischen dem Urin-pH der Harnsäure- und Nicht-harnsäuresteinpatienten nachgewiesen werden. Dies zeigten auch bereits andere Arbeiten [57, 66, 77, 86]. In diesem Kollektiv war der Mittelwert des Urin-pH der Harnsäure-

reststeinpatienten mit 5,449 relativ niedrig und der Mittelwert der Nihtharnsäuregruppe mit 6,134 relativ hoch im Vergleich zu anderen Arbeiten. Die Arbeit von Pak et al. hatte jedoch nahezu identische Werte gezeigt [57].

Die Harnsäuresteinpatienten hatten in dieser Arbeit niedrigere Werte als die Nihtharnsäuresteingruppe. 97,4 % der Patienten mit einem Harnsäurestein hatten eine Urin-pH von 6,0 oder weniger und noch mehr als 2/3 hatten einen Urin-pH von 5,0 oder 5,5. Im Vergleich hierzu wiesen nur 39,5 % der Patienten mit einem Nihtharnsäurestein einen Urin-pH von 5,0 oder 5,5 auf und 34,9% hatten einen Urin-pH von 6,5 oder höher. Somit wurden als Filterwerte 5,5 bzw. 6,0 festgelegt. Bei singulärer Anwendung dieser Parameter lag der positiv prädiktive Wert bei 13,4 % bzw. 16,5 % bei einer Sensitivität von 95,6 % bzw. 77,8 %.

4.11 Vorhersagemodell

In dieser Arbeit waren bewusst zunächst einzelne Parameter sowohl der Patienten- als auch der Steincharakteristika in Hinsicht auf eine Unterscheidbarkeit der Harnsäure- und Nihtharnsäuresteinpatienten untersucht worden.

In den bisher entwickelten Modellen wurden meist entweder Stein- oder Patientencharakteristika betrachtet.

Eine weitere Besonderheit war, dass besonders darauf geachtet wurde, dass ein möglichst hoher positiv prädiktiver Wert erreicht wurde. Hierzu wurde ein besonderes Augenmerk auf die Spezifität des Testes gelegt. Es war bei den bisher bestehenden Modellen meist in erster Linie auf die Sensitivität geachtet worden. Dies muss kritisch bewertet werden, da ein positiv getesteter Patient die Option der Lyse angeboten bekommen soll. Es steht mit der Lyse ein nichtinvasives erfolgversprechendes Behandlungskonzept zur Verfügung [88]. Hiermit kommt es jedoch, wenn keine Harnsäurelithiasis vorliegt, zu einer Verzögerung einer anderen erfolgversprechenden Steintherapie. Insbesondere Patienten mit einliegender DJ-Schiene erleiden hierdurch eine hohe Morbidität. So werden bei über 80 % Schienenbeschwerden beschrieben. Selbst die Arbeitsfähigkeit wird hierdurch eingeschränkt, so dass auch aus volkswirtschaftlichen Aspekten eine Indikation zum Lyseversuch nur in einer erfolgversprechenden Konstellation gestellt werden sollte [92]. Gleichzeitig sind invasive Behandlungsformen mit relevanten Risiken behaf-

tet und in der Regel ist auch eine Narkose mit entsprechenden Risiken notwendig. Nur Anhand von Vorhersagemodellen ist eine adäquate Patientenberatung möglich.

Es ist zu berücksichtigen, dass die Harnsäurelithiasis bei ca. 10 % der Patienten in Deutschland vorkommt, was sich auch in dieser Arbeit so zeigte.

Da in diesem Kollektiv kein Patient mit einer Harnsäurelithiasis unter 45 Jahre alt gewesen war und der BMI bei keinem unter $23,5 \text{ kg/m}^2$ gelegen hatte, aber hier nach jeweils keine Verteilung in Form einer Glockenkurve auftrat, wurde diese Werte jeweils als Cutoff Werte gewählt. Die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Harnsäureureterolithiasis erscheint anhand dieser Daten für Patienten unter 45 Jahre oder einem niedrigeren BMI $23,5 \text{ kg/m}^2$ gering. Als Ausnahmen müssen sicherlich Patienten mit einem Lesh-Nyhan-Syndrom, chronischen Durchfällen, einer myeloproliferativen Erkrankung oder eines Tumorlysesyndroms sowie Angehörige der Hmong angeführt werden. Hier sollte auch in diesen Konstellationen eine Harnsäurelithiasis in Betracht gezogen werden [35, 54, 56, 64].

Als weiteres Kriterium wurde das Röntgenverhalten festgelegt und einbezogen. Bei Konkrementen, die im Röntgen abgrenzbar sind, ist nicht vom Vorliegen einer Harnsäurelithiasis auszugehen [36, 91]. Von den Harnsäurekonkrementen mit stattgehabtem Röntgen waren in diese Arbeit 13 % in der NUB und 11,8 % auf dem intraoperativ durchgeführten Röntgenbild sichtbar gewesen. Bei den Mischsteinen kann ggf. als Ursache die Nebenkomponente angeführt werden. Bei dem beschriebenen reinen Harnsäurestein mit auch einem untypisch hohen HU-Wert von 1122 muss sicherlich eine fehlerhafte Analyse diskutiert werden, was bei bis zu 10 % der Steinanalysen vorliegen kann [26]. Eine nochmalige Analyse des Konkrements ist leider in Anbetracht des retrospektiven Charakters der Arbeit nicht möglich. Da letztlich die Sensitivität nach Anwendung dieses Parameters bei über 90 % verblieb, wurde diese Einschränkung akzeptiert. Ein weiterer Faktor, der an dieser Stelle berücksichtigt wurde, ist, dass die Sensitivität der konventionellen NUB als signifikant besser für Konkremente ab einer Größe von 5 mm angegeben wird [12]. Da auch bei den HU-Werten eine ähnliche Problematik sowohl in vorausgegangenen Arbeiten als auch in dieser Arbeit bei den kleinen Konkrementen unter 5 mm Größe beobachtet wurde, wurde für die Konkremente ab 5 mm Größe das Vorhersagemodell separat berechnet und es war ein verbesserter positiv prädiktiver Wert für diese Subgruppe erreichbar [51, 77]. Bei den HU-

Werten fanden sich wie in vorangegangenen Arbeiten Überlappungen der Harnsäure- und Nihtharnsäuresteine. Jedoch war mittels Anwendung der 75. bzw. 90. Perzentile der Harnsäuresteine ein Ausschluss von einer relevanten Zahl von Nihtharnsäuresteinpatienten möglich. Hier muss zwischen einem möglichsten hohem positiv prädiktiven Wert und der Einschränkung der Sensitivität abgewogen werden. Auch für die Harnsäurewerte im Serum und den Urin-pH traf dies zu. Bei der Harnsäure im Serum wurden die 10. bzw. 25. Perzentile als Grenzwerte festgelegt. Interessanterweise zeigte sich an diesen Daten, dass bei Verwendung der Gesamtgruppe mit Anwendung der 25. Perzentile der Serumharnsäurewerte, von allen Parametern in singulärer Anwendung, der höchste positiv prädiktive Wert erreicht werden konnte. Auch beim Urin-pH wurden zwei Werte festgelegt und flossen in die Filtermodelle ein. Da 97,4 % der Harnsäuresteinpatienten einen Urin-pH von 6,0 oder niedriger aufwiesen, wurde dieser Wert für das konservative-re Modell bei geringerer Einschränkung der Sensitivität verwendet. Jedoch hatten 76,9 % einen Urin-pH von 5,0 oder 5,5 sodass dieser für das zweite Modell herangezogen wurde.

Mehrere Arbeiten zeigten, dass ein höherer BMI mit einem niedrigeren Urin-pH einhergeht [41, 42, 50].

Da in diesem Kollektiv der BMI in der Harnsäuresteinpatientengruppe signifikant höher war als in der Nihtharnsäuresteinpatientengruppe, muss in Betracht gezogen werden, dass hier eine Doppelgewichtung durch Eingang von beiden Parametern in den Filter erfolgt. Da beim BMI jedoch lediglich die Patienten mit einem BMI unter $23,5 \text{ kg/m}^2$ extrahiert wurden, erscheint hier eine relevante Verzerrung nicht wahrscheinlich.

Ein Vorhersagemodell für das Vorliegen einer Harnsäurelithiasis wurde von Torricelli et al. entwickelt und 2015 als Nomogramm publiziert. Hier wurden neben diversen Parametern des 24-Stundensammelurins, das Patientenalter und der BMI miteinbezogen. Hier war v.a. auf eine hohe Sensitivität bei akzeptabler Spezifität geachtet worden. Der positiv prädiktive Wert wurde nicht separat angeführt. Beachtet werden muss, dass in dieser Arbeit zudem nur harnsäure- und calciumhaltige Konkreme einbezogen und Patienten, die Diuretika einnahmen, ausgeschlossen worden waren [86]. Da zudem im Regelfall weitere Untersuchungser-

gebnisse, wie eine Röntgen- oder CT-Bildgebung vorliegen, sollten diese Parameter ebenfalls einbezogen werden.

Die Vorhersage einer Harnsäurelithiasis ist mittels Dual-Energy-CT mit hoher Wahrscheinlichkeit möglich. So zeigten Bonnatti et al. in einer in vivo Untersuchung bei 30 Patienten eine Sensitivität von 100%, Spezifität von 94%, einem positiv prädiktiven Wert von 100% und einen negativ prädiktiven Wert von 96% [6]. Die Dual-Energy-CT steht jedoch noch nicht zur Routinediagnostik und nicht flächendeckend zur Verfügung. Da auch eine etwas höhere Strahlenbelastung notwendig ist, helfen ggf. in der Zukunft Patientencharakteristika um jene Patienten zu selektieren, bei denen eine Harnsäurelithiasis wahrscheinlich ist.

Bei der beschriebenen Limitation der reinen Berücksichtigung der HU-Werte war durch Spettel et al. ein Modell entwickelt worden, das sowohl Patienten- als auch Steincharakteristika berücksichtigte, die im Rahmen einer Routinediagnostik bei Patienten mit einer Urolithiasis vorliegen. Dies waren in diesem Fall ein Urin-pH von $\leq 5,5$ und ein Grenzwert der HU-Werte von ≤ 494 (auf 500 gerundet). Damit beschrieb sie einen positiv prädiktive Wert von 80 % bei einer Sensitivität von 86 % und einer Spezifität von 98 % [77]. Bei Anwendung dieser Filterkriterien auf das hier betrachtete Patientenkollektiv waren diese exzellenten Werte jedoch nicht erreichbar. Der positiv prädiktive Wert lag bei 48,7 %, die Sensitivität bei 54,3% und die Spezifität bei 94,0 %. In dieser Arbeit wurden selbst bei ausschließlicher Betrachtung der Patienten mit vorliegenden HU-Werten und einem Urin-pH deutlich mehr Patienten als in der Arbeit von Spettel et al. einbezogen, wobei der Anteil der Harnsäuresteinpatienten am Gesamtkollektiv nahezu identisch war (369 Patienten gesamt, davon 35 Harnsäuresteinpatienten vs. 235 mit 22 Harnsäuresteinpatienten). Ein weiterer Unterschied liegt darin, dass in der angegebenen Arbeit mittels receiver operating curves (ROC) eine möglichst hohe Sensitivität und Spezifität gesucht worden war und nicht vorrangig auf die Spezifität und somit den positiv prädiktiven Wert geachtet wurde.

Das in dieser Arbeit entwickelte Modell erbrachte hohe positiv prädiktive Werte (71,1 % bzw. 84,6 %) bei Akzeptanz einer eingeschränkten Sensitivität (71,1 % bzw. 48,9 %). Die Spezifität der Modelle war wie der negativ prädiktive sehr hoch (97,2 % bzw. 99,1 % und 97,2 % bzw. 95,1 %). Bei Ausschluss der Gruppe der

sehr kleinen Steine unter 5 mm waren noch bessere positiv prädiktive Werte erreichbar (positiv prädiktive Wert 85 % bzw. 91,7 %, Sensitivität 63 % bzw. 40,7 % und Spezifität 99 % bzw. 99,7 % und negativ prädiktive Werte von 96,6 % bzw. 94,7 %).

Es zeigt sich bei Betrachtung dieser Werte im Vergleich zum einzelnen Einsatz eine deutliche Überlegenheit (vgl. Tab. 6 und 7.).

Abschließend wurde noch ein Nomogramm entwickelt (s. Abb 24) anhand dessen die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Harnsäurelithiasis abgelesen werden kann. Liegen alle notwendigen Parameter vor, kann somit vom Untersucher die Wahrscheinlichkeit für seinen Patienten ermittelt werden. Hiermit lassen sich die erhobenen Erkenntnisse in der Praxis anwenden. Hierzu erfolgte neben der grafischen Umsetzung als klassisches Nomogramm auch die Einbindung der Berechnung anhand der logarithmischen Verteilungsfunktion in eine Excel-Datei (s. Abb 25). Hier erfolgt die Berechnung automatisiert und das Runden der Gesamtpunktzahl auf ganze Zahlen entfällt, was eine gewisse Ungenauigkeit der grafischen Umsetzung des Nomogramms nach sich zieht. Ebenso kann die Fehlerquelle eines ungenauen Ablesens der Punktwerte umgangen werden.

Der Vorteil des ersten Modells besteht in der Simplizität seiner Anwendung, sofern der Anwender die Werte seines Patienten kennt. Hierfür werden keine speziellen Hilfsmittel verwendet könnte sich somit als einfaches Tool im Rahmen einer Sprechstunde eignen.

Die Wichtung der Einflussnahme auf die Wahrscheinlichkeit in der entsprechenden Gruppenzugehörigkeit ist jedoch mit diesem Modell nicht möglich. Daher wurde ein zweites Modell entwickelt. Die Stärke des zweiten Modells liegt darin, dass Patienten mit Parametern in den cut-off Grauzonen immer noch eine individuelle Wahrscheinlichkeit, ob eine Harnsäurelithiasis vorliegt zugewiesen werden kann. Mit diesem Nomogramm (zweites Modell), das auf einer multivariaten Analyse basiert ist somit eine Wichtung der Parameter und deren Einfluss auf die zu erwartende Wahrscheinlichkeit möglich.

4.12 Limitationen und Ausblick

Als eine Einschränkung dieser Arbeit muss ihr retrospektiver Charakter angeführt werden. So lag nicht für alle Patienten jeder untersuchte Parameter vor. Es erfolgte aber die Ermittlung jedes Cut-off-Wertes der Parameter, immer an dem Kollektiv, wo dieser erhoben war. Die Anwendung des Gesamtmodells wurde dann an der Gesamtheit durchgeführt. Hier liegt eine Limitation darin, dass durch die teils fehlenden Parameter, die entsprechenden Patienten stets in der Grundgesamtheit verblieben.

Für die Parameter „Alter und BMI“ zeigte sich in dem hier vorliegenden Datensatz wie auch in anderen Arbeiten, dass die Patienten mit einer Harnsäurelithiasis signifikant höhere Werte aufwiesen [10, 17, 31, 66, 80, 85, 86]. Patienten mit einer Harnsäurelithiasis in einem Alter von unter 45 Jahren oder einem BMI von unter $23,5 \text{ kg/m}^2$ sind in der Literatur beschrieben. Jedoch ist der Anteil der Harnsäuresteine bei den höheren Altersgruppen und bei höheren BMI-Werten deutlich höher. In der epidemiologischen Arbeit von Castiglione et al. stieg beispielsweise der Anteil, welcher bezogen auf Dekaden angegeben wird, von ca. 5% für die Gruppen bis maximal zur 5. Dekade auf ca. 10% ab der Gruppe der 50-60 jährigen an und es zeigte sich ein weiterer Anstieg des Anteils für die älteren Patienten bis zur Gruppe der 80 – 90 jährigen. Hier lag der Anteil bei 40 % der Urolithiasisfälle [10]. Ähnliche Daten zeigte eine weitere große epidemiologische Studie von Daudon et al. [17]. Ob für die hier beschriebenen Patienten jedoch beispielsweise Risikofaktoren wie ein Lesh-Nyhan-Syndrom, ein myelodysplastisches Syndrom oder weitere Risikofaktoren einer Harnsäurelithiasis vorlagen wurde nicht angegeben.

In weiteren Untersuchungen sollte explizit ermittelt werden, wie hoch die Rate an Harnsäurelithiasisfällen bei jüngeren Patienten bzw. bei Patienten mit einem niedrigen BMI-Wert ohne diese Risikofaktoren ist. Anhand der vorliegenden Daten der Literatur erscheint durch die Filterung nach dem Alter der Patienten mit einem Cut-off von 45 Jahren und einem BMI von $23,5 \text{ kg/m}^2$ vertretbar. Bei Zweifelsfällen bietet sich jedoch insbesondere für solche Patienten auch die Anwendung des Nomogramms an.

Die ermittelten Modelle müssen an weiteren Patientengruppen auf ihre Vorhersagefähigkeit geprüft werden. Hierzu eignen sich neben einem anderen Erhebungszeitraum auch eine Prüfung an Patienten mit einer singulären Nephrolithiasis und andere Erhebungsorte/-kliniken.

Insbesondere wird eine prospektive multizentrische Untersuchung angestrebt, um eine Beurteilung an einer Grundgesamtheit mit komplett vorliegenden Stein- und Patientenparametern zu ermöglichen.

Obwohl versucht wurde, eine Verfälschung der Steinanalyse durch die Beschränkung auf singuläre Steine zu minimieren, muss in Betracht gezogen werden, dass bei Mischsteinen nicht bestimmt werden kann, ob das komplette Konkrement oder nur Fragmente zur Analyse eingesandt wurden.

Als weitere Einschränkung dieser Arbeit muss angeführt werden, dass die CT-Diagnostik mit verschiedenen CT-Geräten und mit verschiedenen Untersuchungsmodalitäten erfolgt war, da in einer publizierten Arbeit eine Abhängigkeit vom verwendeten CT-Scanner nachgewiesen worden war [23].

Eine weitere Limitation kann in der Verteilung der Steinanalysen in diesem Kollektiv liegen. Es war nur ein Patient mit einem Zystinstein eingeschlossen. Der Anteil an Struvitsteinen (Magnesiumammoniumphosphat) war niedriger und der Anteil der Calciumphosphatsteine höher als die aktuellen Zahlen für Deutschland erwarten ließen. Auch diesbezüglich sind Überprüfungen des hier entwickelten Modells an weiteren Patientenkollektiven notwendig.

Es ist zu beachten, dass in dieser Arbeit Patienten als Harnsäuresteinpatienten gewertet wurden, wenn der Hauptbestandteil des Konkrements aus Harnsäure war oder die Konkremente rein aus Harnsäure bestanden.

Die geringe Zahl der eingeschlossenen Harnsäuresteinpatienten muss ebenfalls als Limitation angeführt werden. Insbesondere bei der Analyse von Subgruppen wie der Gruppe mit Konkrementen, welche mindestens 5 mm groß waren. Jedoch handelt es sich hier um eine der größten Untersuchungen von Harnsäuresteinpatienten außerhalb epidemiologischer Erhebungen. Die bisher beschriebenen Modelle von Spettel et al. und Toricelli et al. wurden jeweils anhand einer geringeren Anzahl von eingeschlossenen Patienten ermittelt [77, 86].

Sowohl das erstellte Filtermodell als auch das Nomogramm (sowohl in der grafischen als auch in der automatisierten Anwendung) können nur dann angewandt werden, wenn für einen Patienten alle eingeschlossenen Parameter vorliegen. Eine Option zur Nutzung der Erkenntnisse dieser Arbeit auch dann, wenn nur partielle Datensätze vorliegen, ist die Berechnung eines Tafelwerkes.

Bei der Harnsäureureterolithiasis handelt es sich um eine seltene Erkrankung. Fallzahlen an einzelnen Zentren und Praxen sind entsprechend gering. Durch den

langen beobachteten Zeitraum gelang es eine verhältnismäßig große Zahl an Patienten zu identifizieren. Auch wenn es sich um eine retrospektive und monozentrische Untersuchung handelt, so stellt sich zahlenmäßig nicht nur eine der größten Arbeiten dar, sondern eignet sich als Modellplattform für weitere Fragestellungen. So könnte untersucht werden, ob sich die Daten auf Patienten mit multiplen Konkrementen übertragen lassen. Hierdurch ließe sich die Fallzahl deutlich steigern. Allerdings müsste gezeigt werden, wieviele Patienten mit multiplen Harnsäuresteinen homogene Steinzusammensetzungen aufweisen.

Letztlich müssen ebenfalls weitere Untersuchungen zeigen, welches der Modelle in der Praxis eingesetzt werden kann bzw. welches vom Anwender bevorzugt wird und ob diese sich bestätigen lassen (insbesondere müssen beiden Umsetzungen über die binär logistische Regression die Grenzen der Methodik kritisch bedacht werden und weiter überprüft werden). Hierzu ist eine prospektive multizentrische Untersuchung wie auch eine Anwendungsbeobachtung der erstellten Modelle geplant. Zudem ist ebenfalls eine Untersuchung der aktuellen Versorgungsrealität in Deutschland Planung, welche nach Entwicklung und Veröffentlichung der Detektionsmodelle einer Harnsäurelithiasis , nochmals überprüft werden soll.

5 Zusammenfassung

Die Urolithiasis ist eine häufige Erkrankung mit steigender Inzidenz und Prävalenz. Da Harnsäuresteine in Deutschland mit 10 % einen relevanten Anteil hiervon ausmachen und für diese Steinentität die effektive nichtinvasive Therapieoption der oralen Chemolitholyse verfügbar ist, ist es sinnvoll ein Vorhersagemodell zu entwickeln. Hiermit soll geeigneten Patienten eine Lyse angeboten werden und gleichzeitig möglichst selten eine Therapieverzögerung durch einen Lyseversuch eines Nihtharnsäuresteines erfolgen.

Hierzu wurden die im Rahmen einer Routinediagnostik erhobenen Stein- und Patientencharakteristika retrospektiv für alle Patienten, die im Zeitraum von Januar 2014 bis Mai 2016 am UKSH mit einer singulären Ureterolithiasis behandelt wurden und bei denen eine Steinanalyse vorlag, einzeln betrachtet und geprüft, ob sich bei ihnen eine Harnsäurelithiasis gegenüber einer Nihtharnsäurelithiasis vorhersagen lässt. Es konnten 459 Patienten in diese Arbeit einbezogen werden.

Als Prädiktoren konnten das Patientenalter, der Body-Mass-Index, die Serumharnsäurewerte, der Urin-pH, das Röntgenverhalten der Konkreme und die mittleren Hounsfieldeinheiten in der Computertomographie ermittelt werden.

In der Kombination dieser Parameter konnten ein Filtermodell zur Vorhersage einer Harnsäurelithiasis entwickelt werden.

Je nach Wahl der einzelnen Filterparameter (Modell 1: Alter mind. 45 Jahre, BMI mind. $23,5 \text{ kg/m}^2$, Harnsäure mind. $297 \text{ } \mu\text{mol/l}$, HU max. 642, nur röntgenneg., Urin-pH max. 6) lag der positiv prädiktive Wert bei 71,1 %, die Sensitivität bei 71,1 %, die Spezifität bei 97,2 % und der negativ prädiktive Wert bei 97,2 % oder (Modell 2: Alter mind. 45 Jahre, BMI mind. $23,5 \text{ kg/m}^2$, Harnsäure mind. $374 \text{ } \mu\text{mol/l}$, HU max. 528, nur röntgenneg., Urin-pH max. 5,5) der positiv prädiktiven Wert bei 84,6 %, die Sensitivität bei 48,9 %, die Spezifität bei 99,1 % und der negativ prädiktive Wert bei 95,1 %.

Wurde das Filtermodell auf Steine von mindestens 5 mm Größe angewandt, ließen sich die positiv prädiktiven Werte nochmals steigern (positiv prädiktiver Wert 85 % beziehungsweise 91,7 %, Sensitivität 63 % beziehungsweise 40,7 % Spezifität 99,0% beziehungsweise 99,7% und negativ prädiktiver Wert 96,6 % beziehungsweise 94,7 %).

Zusätzlich wurde ein Nomogramm (sowohl als grafische Darstellung als auch als automatisierte Berechnung über Excel) zur Ermittlung der Wahrscheinlichkeit einer Harnsäurelithiasis erstellt.

Eine Vorhersage mittels Dual-Energy-CT, welche in vorangegangenen Untersuchungen exzellente Werte erbrachte, ist bei fehlender Verfügbarkeit zur flächendeckenden Routinediagnostik aktuell nicht möglich.

Die 2013 publizierten Ergebnisse von Spettel et al., welche neben dem Urin-pH von $\leq 5,5$ einen Wert der Hounsfieldeinheiten von ≤ 494 als Filterparameter heranzogen, waren bei Anwendung auf dieses Patientenkollektiv schlechter als ihre publizierten und die von uns erreichten Werte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass anhand dieser Daten Modelle erstellt werden konnten mit denen eine verbesserte Patientenberatung möglich ist.

Weitere Untersuchungen an anderen Patientenkollektiven (anderer Zeitraum, Ort, Nephrolithiasispatienten) müssen zeigen, ob sich diese Ergebnisse bestätigen lassen.

6 Literaturverzeichnis

1. Abate, N., M. Chandalia, A.V. Cabo-Chan, Jr., O.W. Moe, and K. Sakhaee, *The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance*. *Kidney Int*, 2004. **65**(2): p. 386-92.
2. Abou-Elela, A., *Epidemiology, pathophysiology, and management of uric acid urolithiasis: A narrative review*. *J Adv Res*, 2017. **8**(5): p. 513-527.
3. Afshar, K., S. Jafari, A.J. Marks, A. Eftekhari, and A.E. MacNeily, *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and non-opioids for acute renal colic*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(6): p. Cd006027.
4. Astroza, G.M., A. Neisius, A.J. Wang, G. Nguyen, G. Toncheva, C. Wang, N. Januzis, C. Lowry, M.N. Ferrandino, A.N. Neville, T.T. Yoshizumi, G.M. Preminger, and M.E. Lipkin, *Radiation exposure in the follow-up of patients with urolithiasis comparing digital tomosynthesis, non-contrast CT, standard KUB, and IVU*. *J Endourol*, 2013. **27**(10): p. 1187-91.
5. Binbay, M., E. Yuruk, T. Akman, E. Sari, O. Yazici, I.M. Ugurlu, Y. Berberoglu, and A.Y. Muslumanoglu, *Updated epidemiologic study of urolithiasis in Turkey II: role of metabolic syndrome components on urolithiasis*. *Urol Res*, 2012. **40**(3): p. 247-52.
6. Bonatti, M., F. Lombardo, G.A. Zamboni, P. Pernter, A. Pycha, R.P. Mucelli, and G. Bonatti, *Renal stones composition in vivo determination: comparison between 100/Sn140 kV dual-energy CT and 120 kV single-energy CT*. *Urolithiasis*, 2017. **45**(3): p. 255-261.
7. Bove, P., D. Kaplan, N. Dalrymple, A.T. Rosenfield, M. Verga, K. Anderson, and R.C. Smith, *Reexamining the value of hematuria testing in patients with acute flank pain*. *J Urol*, 1999. **162**(3 Pt 1): p. 685-7.
8. Cameron, M.A., N.M. Maalouf, B. Adams-Huet, O.W. Moe, and K. Sakhaee, *Urine composition in type 2 diabetes: predisposition to uric acid nephrolithiasis*. *J Am Soc Nephrol*, 2006. **17**(5): p. 1422-8.
9. Campschroer, T., Y. Zhu, D. Duijvesz, D.E. Grobbee, and M.T. Lock, *Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(4): p. Cd008509.

10. Castiglione, V., F. Jouret, O. Bruyere, B. Dubois, A. Thomas, D. Waltregny, A.C. Bekaert, E. Cavalier, and R. Gadisseur, *[Epidemiology of urolithiasis in Belgium on the basis of a morpho-constitutional classification]*. *Nephrol Ther*, 2015. **11**(1): p. 42-9.
11. Chou, Y.H., C.M. Su, C.C. Li, C.C. Liu, M.E. Liu, W.J. Wu, and Y.S. Juan, *Difference in urinary stone components between obese and non-obese patients*. *Urol Res*, 2011. **39**(4): p. 283-7.
12. Chua, M.E., G.T. Gatchalian, M.V. Corsino, and B.B. Reyes, *Diagnostic utility of attenuation measurement (Hounsfield units) in computed tomography stonogram in predicting the radio-opacity of urinary calculi in plain abdominal radiographs*. *Int Urol Nephrol*, 2012. **44**(5): p. 1349-55.
13. Chughtai, M.N., F.A. Khan, M. Kaleem, and M. Ahmed, *Management of uric acid stone*. *J Pak Med Assoc*, 1992. **42**(7): p. 153-5.
14. Cicerello, E., F. Merlo, and L. Maccatrozzo, *Urinary alkalization for the treatment of uric acid nephrolithiasis*. *Arch Ital Urol Androl*, 2010. **82**(3): p. 145-8.
15. Coll, D.M., M.J. Varanelli, and R.C. Smith, *Relationship of spontaneous passage of ureteral calculi to stone size and location as revealed by unenhanced helical CT*. *AJR Am J Roentgenol*, 2002. **178**(1): p. 101-3.
16. Dash, A., T.G. Schuster, B.K. Hollenbeck, G.J. Faerber, and J.S. Wolf, Jr., *Ureteroscopic treatment of renal calculi in morbidly obese patients: a stone-matched comparison*. *Urology*, 2002. **60**(3): p. 393-7; discussion 397.
17. Daudon, M., J.C. Dore, P. Jungers, and B. Lacour, *Changes in stone composition according to age and gender of patients: a multivariate epidemiological approach*. *Urol Res*, 2004. **32**(3): p. 241-7.
18. Deveci, S., M. Coskun, M.I. Tekin, L. Peskircioglu, N.C. Tarhan, and H. Ozkardes, *Spiral computed tomography: role in determination of chemical compositions of pure and mixed urinary stones--an in vitro study*. *Urology*, 2004. **64**(2): p. 237-40.
19. El-Gamal, O., M. El-Bendary, M. Ragab, and M. Rasheed, *Role of combined use of potassium citrate and tamsulosin in the management of uric acid distal ureteral calculi*. *Urol Res*, 2012. **40**(3): p. 219-24.

20. Flegal, K.M., M.D. Carroll, B.K. Kit, and C.L. Ogden, *Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010*. *Jama*, 2012. **307**(5): p. 491-7.
21. Geavlete, P., D. Georgescu, G. Nita, V. Mirciulescu, and V. Cauni, *Complications of 2735 retrograde semirigid ureteroscopy procedures: a single-center experience*. *J Endourol*, 2006. **20**(3): p. 179-85.
22. Georgescu, D., R. Multescu, B. Geavlete, and P. Geavlete, *Intraoperative complications after 8150 semirigid ureteroscopies for ureteral lithiasis: risk analysis and management*. *Chirurgia (Bucur)*, 2014. **109**(3): p. 369-74.
23. Grosjean, R., M. Daudon, M.F. Chammas, Jr., M. Claudon, P. Eschwege, J. Felblinger, and J. Hubert, *Pitfalls in urinary stone identification using CT attenuation values: are we getting the same information on different scanner models?* *Eur J Radiol*, 2013. **82**(8): p. 1201-6.
24. Gucuk, A., U. Uyeturk, U. Ozturk, E. Kemahli, M. Yildiz, and A. Metin, *Does the Hounsfield unit value determined by computed tomography predict the outcome of percutaneous nephrolithotomy?* *J Endourol*, 2012. **26**(7): p. 792-6.
25. Hesse, A., 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*. *Eur Urol*, 2003. **44**(6): p. 709-13.
26. Hesse, A., R. Kruse, W.J. Geilenkeuser, and M. Schmidt, *Quality control in urinary stone analysis: results of 44 ring trials (1980-2001)*. *Clin Chem Lab Med*, 2005. **43**(3): p. 298-303.
27. Holdgate, A. and T. Pollock, *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) versus opioids for acute renal colic*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(2): p. Cd004137.
28. Hoyer, J., *Nephrolithiasis und Nephrokalzinose, obstruktive Nephropathien*. *Nephrologie, Pathophysiologie - Klinik - Nierenersatzverfahren*, ed. U. Kuhlmann, et al. Vol. 6th. 2015, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
29. Jepperson, M.A., J.G. Cernigliaro, S.H. Ibrahim el, R.L. Morin, W.E. Haley, and D.D. Thiel, *In vivo comparison of radiation exposure of dual-energy CT versus low-dose CT versus standard CT for imaging urinary calculi*. *J Endourol*, 2015. **29**(2): p. 141-6.

30. Jin, M., F. Yang, I. Yang, Y. Yin, J.J. Luo, H. Wang, and X.F. Yang, *Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases*. Front Biosci (Landmark Ed), 2012. **17**: p. 656-69.
31. Kadlec, A.O., K. Greco, Z.C. Fridirici, S.T. Hart, T. Vellos, and T.M. Turk, *Metabolic syndrome and urinary stone composition: what factors matter most?* Urology, 2012. **80**(4): p. 805-10.
32. KandaSwamy, G.V., A.K. Dhanasekaran, A. Elangovan, B. John, B. Viswaroop, and K.S. Vedanayagam, *Randomized double blinded placebo controlled trial comparing diclofenac and piroxicam in management of acute renal colic and its clinical implications*. Urol J, 2015. **12**(2): p. 2069-73.
33. Kanno, T., M. Kubota, H. Sakamoto, R. Nishiyama, T. Okada, Y. Higashi, and H. Yamada, *Determining the efficacy of ultrasonography for the detection of ureteral stone*. Urology, 2014. **84**(3): p. 533-7.
34. Kawahara, T., H. Miyamoto, H. Ito, H. Terao, M. Kakizoe, Y. Kato, H. Ishiguro, H. Uemura, M. Yao, and J. Matsuzaki, *Predicting the mineral composition of ureteral stone using non-contrast computed tomography*. Urolithiasis, 2016. **44**(3): p. 231-9.
35. Kim, S.W., S.D. Kim, J.M. Yoo, Y.H. Cho, and D.W. Sohn, *Urolithiasis in patients suffering from malignant hematologic diseases*. Yonsei Med J, 2010. **51**(2): p. 244-7.
36. Knoll, T., T. Bach, U. Humke, A. Neisius, R. Stein, M. Schonthaler, and G. Wendt-Nordahl. *S2k- Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis (AWMF 043/025)*. 2015; Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-025l_S2k_Urolithiasis_Diagnostik_Therapie_Metaphylaxe_2015-03.pdf.
37. Knoll, T., A.B. Schubert, D. Fahlenkamp, D.B. Leusmann, G. Wendt-Nordahl, and G. Schubert, *Urolithiasis through the ages: data on more than 200,000 urinary stone analyses*. J Urol, 2011. **185**(4): p. 1304-11.
38. Kratzer, J.T., M.A. Lanaspa, M.N. Murphy, C. Cicerchi, C.L. Graves, P.A. Tipton, E.A. Ortlund, R.J. Johnson, and E.A. Gaucher, *Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014. **111**(10): p. 3763-8.

39. Kuwahara, M., S. Kageyama, S. Kurosu, and S. Orikasa, *Computed tomography and composition of renal calculi*. Urol Res, 1984. **12**(2): p. 111-3.
40. Levine, J.A., J. Neitlich, M. Verga, N. Dalrymple, and R.C. Smith, *Ureteral calculi in patients with flank pain: correlation of plain radiography with unenhanced helical CT*. Radiology, 1997. **204**(1): p. 27-31.
41. Li, W.M., Y.H. Chou, C.C. Li, C.C. Liu, S.P. Huang, W.J. Wu, C.W. Chen, C.Y. Su, M.H. Lee, Y.C. Wei, and C.H. Huang, *Association of body mass index and urine pH in patients with urolithiasis*. Urol Res, 2009. **37**(4): p. 193-6.
42. Maalouf, N.M., K. Sakhaee, J.H. Parks, F.L. Coe, B. Adams-Huet, and C.Y. Pak, *Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis*. Kidney Int, 2004. **65**(4): p. 1422-5.
43. Marchini, G.S., F.C. Vicentini, E. Mazzucchi, A. Brito, G. Ebaid, and M. Srougi, *Silent ureteral stones: impact on kidney function--can treatment of silent ureteral stones preserve kidney function?* Urology, 2012. **79**(2): p. 304-8.
44. Mc Laughlin, P.D., L. Crush, M.M. Maher, and O.J. O'Connor, *Recent developments in computed tomography for urolithiasis: diagnosis and characterization*. Adv Urol, 2012. **2012**: p. 606754.
45. Miller, O.F. and C.J. Kane, *Time to stone passage for observed ureteral calculi: a guide for patient education*. J Urol, 1999. **162**(3 Pt 1): p. 688-90; discussion 690-1.
46. Miller, O.F., S.K. Rineer, S.R. Reichard, R.G. Buckley, M.S. Donovan, I.R. Graham, W.B. Goff, and C.J. Kane, *Prospective comparison of unenhanced spiral computed tomography and intravenous urogram in the evaluation of acute flank pain*. Urology, 1998. **52**(6): p. 982-7.
47. Mos, C., G. Holt, S. Iuhasz, D. Mos, I. Teodor, and M. Halbac, *The sensitivity of transabdominal ultrasound in the diagnosis of ureterolithiasis*. Med Ultrason, 2010. **12**(3): p. 188-97.
48. Mostafavi, M.R., R.D. Ernst, and B. Saltzman, *Accurate determination of chemical composition of urinary calculi by spiral computerized tomography*. J Urol, 1998. **159**(3): p. 673-5.

49. Motley, G., N. Dalrymple, C. Keesling, J. Fischer, and W. Harmon, *Hounsfield unit density in the determination of urinary stone composition*. *Urology*, 2001. **58**(2): p. 170-3.
50. Najeeb, Q., I. Masood, N. Bhaskar, H. Kaur, J. Singh, R. Pandey, K.S. Sodhi, S. Prasad, S. Ishaq, and R. Mahajan, *Effect of BMI and urinary pH on urolithiasis and its composition*. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2013. **24**(1): p. 60-6.
51. Nakada, S.Y., D.G. Hoff, S. Attai, D. Heisey, D. Blankenbaker, and M. Pozniak, *Determination of stone composition by noncontrast spiral computed tomography in the clinical setting*. *Urology*, 2000. **55**(6): p. 816-9.
52. Netsch, C., S. Knipper, T. Bach, T.R. Herrmann, and A.J. Gross, *Impact of preoperative ureteral stenting on stone-free rates of ureteroscopy for nephroureterolithiasis: a matched-paired analysis of 286 patients*. *Urology*, 2012. **80**(6): p. 1214-9.
53. Niemann, T., T. Kollmann, and G. Bongartz, *Diagnostic performance of low-dose CT for the detection of urolithiasis: a meta-analysis*. *AJR Am J Roentgenol*, 2008. **191**(2): p. 396-401.
54. Nyhan, W.L., J.P. O'Neill, H.A. Jinnah, and J.C. Harris, *Lesch-Nyhan Syndrome*, in *GeneReviews((R))*, M.P. Adam, et al., Editors. 1993: Seattle (WA).
55. Ouzaid, I., S. Al-qahtani, S. Dominique, V. Hupertan, P. Fernandez, J.F. Hermieu, V. Delmas, and V. Ravery, *A 970 Hounsfield units (HU) threshold of kidney stone density on non-contrast computed tomography (NCCT) improves patients' selection for extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL): evidence from a prospective study*. *BJU Int*, 2012. **110**(11 Pt B): p. E438-42.
56. Pak, C.Y., J.R. Poindexter, B. Adams-Huet, and M.S. Pearle, *Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities*. *Am J Med*, 2003. **115**(1): p. 26-32.
57. Pak, C.Y., K. Sakhaee, R.D. Peterson, J.R. Poindexter, and W.H. Frawley, *Biochemical profile of idiopathic uric acid nephrolithiasis*. *Kidney Int*, 2001. **60**(2): p. 757-61.

58. Patel, S.R., G. Haleblian, A. Zabbo, and G. Pareek, *Hounsfield units on computed tomography predict calcium stone subtype composition*. *Urol Int*, 2009. **83**(2): p. 175-80.
59. Patlas, M., A. Farkas, D. Fisher, I. Zaghal, and I. Hadas-Halpern, *Ultrasound vs CT for the detection of ureteric stones in patients with renal colic*. *Br J Radiol*, 2001. **74**(886): p. 901-4.
60. Pearle, M.S., H.L. Pierce, G.L. Miller, J.A. Summa, J.M. Mutz, B.A. Petty, C.G. Roehrborn, J.V. Kryger, and S.Y. Nakada, *Optimal method of urgent decompression of the collecting system for obstruction and infection due to ureteral calculi*. *J Urol*, 1998. **160**(4): p. 1260-4.
61. Perez Castro, E., P.J. Osther, V. Jinga, H. Razvi, K.G. Stravodimos, K. Parikh, A.R. Kural, and J.J. de la Rosette, *Differences in ureteroscopic stone treatment and outcomes for distal, mid-, proximal, or multiple ureteral locations: the Clinical Research Office of the Endourological Society ureteroscopy global study*. *Eur Urol*, 2014. **66**(1): p. 102-9.
62. Pickard, R., K. Starr, G. MacLennan, T. Lam, R. Thomas, J. Burr, G. McPherson, A. McDonald, K. Anson, J. N'Dow, N. Burgess, T. Clark, M. Kilonzo, K. Gillies, K. Shearer, C. Boachie, S. Cameron, J. Norrie, and S. McClinton, *Medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial*. *Lancet*, 2015. **386**(9991): p. 341-9.
63. Poletti, P.A., A. Platon, O.T. Rutschmann, F.R. Schmidlin, C.E. Iselin, and C.D. Becker, *Low-dose versus standard-dose CT protocol in patients with clinically suspected renal colic*. *AJR Am J Roentgenol*, 2007. **188**(4): p. 927-33.
64. Portis, A.J., K. Hermans, K.A. Culhane-Pera, and G.C. Curhan, *Stone disease in the Hmong of Minnesota: initial description of a high-risk population*. *J Endourol*, 2004. **18**(9): p. 853-7.
65. Preminger, G.M., H.G. Tiselius, D.G. Assimos, P. Alken, C. Buck, M. Gallucci, T. Knoll, J.E. Lingeman, S.Y. Nakada, M.S. Pearle, K. Sarica, C. Turk, and J.S. Wolf, Jr., *2007 guideline for the management of ureteral calculi*. *J Urol*, 2007. **178**(6): p. 2418-34.
66. Reichard, C., B.C. Gill, C. Sarkissian, S. De, and M. Monga, *100% uric acid stone formers: what makes them different?* *Urology*, 2015. **85**(2): p. 296-8.

67. Rubenstein, R.A., L.C. Zhao, S. Loeb, D.M. Shore, and R.B. Nadler, *Prestenting improves ureteroscopic stone-free rates*. J Endourol, 2007. **21**(11): p. 1277-80.
68. Sakhaee, K., M. Nicar, K. Hill, and C.Y. Pak, *Contrasting effects of potassium citrate and sodium citrate therapies on urinary chemistries and crystallization of stone-forming salts*. Kidney Int, 1983. **24**(3): p. 348-52.
69. Salinawati, B., E.Y. Hing, X.I. Fam, and M.A. Zulfiqar, *Accuracy of ultrasound versus computed tomography urogram in detecting urinary tract calculi*. Med J Malaysia, 2015. **70**(4): p. 238-42.
70. Sancak, E.B., M. Resorlu, O. Celik, B. Resorlu, M.T. Gulpinar, A. Akbas, T. Karakan, O. Bayrak, M. Kabar, M. Eroglu, and H. Ozdemir, *Accuracy of unenhanced computerized tomography interpretation by urologists in patients with acute flank pain*. Urol Int, 2015. **94**(2): p. 210-4.
71. Seitz, C., E. Liatsikos, F. Porpiglia, H.G. Tiselius, and U. Zwergel, *Medical therapy to facilitate the passage of stones: what is the evidence?* Eur Urol, 2009. **56**(3): p. 455-71.
72. Sfoungaristos, S., A. Kavouras, P. Kanatas, M. Duvdevani, and P. Perimenis, *Early hospital admission and treatment onset may positively affect spontaneous passage of ureteral stones in patients with renal colic*. Urology, 2014. **84**(1): p. 16-21.
73. Shokeir, A.A., M. Abdulmaaboud, Y. Farage, and H. Mutabagani, *Resistive index in renal colic: the effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. BJU Int, 1999. **84**(3): p. 249-51.
74. Sinha, M., K. Prabhu, P. Venkatesh, and V. Krishnamoorthy, *Results of urinary dissolution therapy for radiolucent calculi*. Int Braz J Urol, 2013. **39**(1): p. 103-7.
75. Skolarikos, A., G. Alivizatos, and J. de la Rosette, *Extracorporeal shock wave lithotripsy 25 years later: complications and their prevention*. Eur Urol, 2006. **50**(5): p. 981-90; discussion 990.
76. Sorensen, C., P. Chandhoke, M. Moore, C. Wolf, and A. Sarram, *Comparison of intravenous sedation versus general anesthesia on the efficacy of the Doli 50 lithotripter*. J Urol, 2002. **168**(1): p. 35-7.

77. Spettel, S., P. Shah, K. Sekhar, A. Herr, and M.D. White, *Using Hounsfield unit measurement and urine parameters to predict uric acid stones*. Urology, 2013. **82**(1): p. 22-6.
78. Stamatelou, K.K., M.E. Francis, C.A. Jones, L.M. Nyberg, and G.C. Curhan, *Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994*. Kidney Int, 2003. **63**(5): p. 1817-23.
79. Stewart, G., L. Johnson, H. Ganesh, D. Davenport, W. Smelser, P. Crispen, and R. Venkatesh, *Stone size limits the use of Hounsfield units for prediction of calcium oxalate stone composition*. Urology, 2015. **85**(2): p. 292-5.
80. Strohmaier, W.L., B.M. Wrobel, and G. Schubert, *Overweight, insulin resistance and blood pressure (parameters of the metabolic syndrome) in uric acid urolithiasis*. Urol Res, 2012. **40**(2): p. 171-5.
81. Sundaram, C.P. and B. Saltzman, *Urolithiasis associated with protease inhibitors*. J Endourol, 1999. **13**(4): p. 309-12.
82. Tanriverdi, O., M.S. Silay, M. Kadihasanoglu, M. Aydin, M. Kendirci, and C. Miroglu, *Revisiting the predictive factors for intra-operative complications of rigid ureteroscopy: a 15-year experience*. Urol J, 2012. **9**(2): p. 457-64.
83. Taylor, E.N. and G.C. Curhan, *Body size and 24-hour urine composition*. Am J Kidney Dis, 2006. **48**(6): p. 905-15.
84. Taylor, E.N., M.J. Stampfer, and G.C. Curhan, *Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis*. Kidney Int, 2005. **68**(3): p. 1230-5.
85. Taylor, E.N., M.J. Stampfer, and G.C. Curhan, *Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones*. JAMA, 2005. **293**(4): p. 455-62.
86. Torricelli, F.C., R. Brown, F.C. Berto, S. Tarplin, M. Srougi, E. Mazzucchi, and M. Monga, *Nomogram to predict uric acid kidney stones based on patient's age, BMI and 24-hour urine profiles: A multicentre validation*. Can Urol Assoc J, 2015. **9**(3-4): p. E178-82.
87. Trinchieri, A., 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*. Eur Urol, 2000. **37**(1): p. 23-5.
88. Trinchieri, A., N. Esposito, and C. Castelnovo, *Dissolution of radiolucent renal stones by oral alkalinization with potassium citrate/potassium bicarbonate*. Arch Ital Urol Androl, 2009. **81**(3): p. 188-91.

89. Turk, C., T. Knoll, C. Seitz, A. Skolarikos, C. Chapple, and S. McClinton, *Medical Expulsive Therapy for Ureterolithiasis: The EAU Recommendations in 2016*. Eur Urol, 2017. **71**(4): p. 504-507.
90. Türk, C., A. Neisius, A. Petrik, C. Seitz, A. Skolarikos, A. Tepeler, and K. Thomas. *EAU Guidelines on Urolithiasis*. 2017; Available from: <http://uroweb.org/guideline/urolithiasis/>.
91. Turk, C., A. Petrik, K. Sarica, C. Seitz, A. Skolarikos, M. Straub, and T. Knoll, *EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis*. Eur Urol, 2016. **69**(3): p. 468-74.
92. Walker, N.A., M.F. Bultitude, K. Brislane, K. Thomas, and J.M. Glass, *Management of stent symptoms: what a pain!* BJU Int, 2014. **114**(6): p. 797-8.
93. Wimpissinger, F., C. Turk, O. Kheifets, and W. Stackl, *The silence of the stones: asymptomatic ureteral calculi*. J Urol, 2007. **178**(4 Pt 1): p. 1341-4; discussion 1344.
94. Worster, A., I. Preyra, B. Weaver, and T. Haines, *The accuracy of noncontrast helical computed tomography versus intravenous pyelography in the diagnosis of suspected acute urolithiasis: a meta-analysis*. Ann Emerg Med, 2002. **40**(3): p. 280-6.
95. Wu, D.S. and M.L. Stoller, *Indinavir urolithiasis*. Curr Opin Urol, 2000. **10**(6): p. 557-61.
96. Xu, H., A.L. Zisman, F.L. Coe, and E.M. Worcester, *Kidney stones: an update on current pharmacological management and future directions*. Expert Opin Pharmacother, 2013. **14**(4): p. 435-47.
97. Yasui, T., M. Iguchi, S. Suzuki, A. Okada, Y. Itoh, K. Tozawa, and K. Kohri, *Prevalence and epidemiologic characteristics of lower urinary tract stones in Japan*. Urology, 2008. **72**(5): p. 1001-5.
98. Yilmaz, S., T. Sindel, G. Arslan, C. Ozkaynak, K. Karaali, A. Kabaalioglu, and E. Luleci, *Renal colic: comparison of spiral CT, US and IVU in the detection of ureteral calculi*. Eur Radiol, 1998. **8**(2): p. 212-7.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Graphische Darstellung des Patientenkollektivs	17
Abb. 2: Steinlageverteilung in Prozent der Harnsäure- und der Nichtharnsäuresteine	19
Abb. 3: Verteilung der Steingrösse in mm bezogen auf die Gesamtgruppe	20
Abb. 4: Verteilung der Steingrösse in Prozent bei Harnsäure- bzw. Nichtharnsäuresteine	21
Abb. 5: Der Median der mittleren HU-Werte jeweils für die Steine, die rein oder als Hauptbestandteil aus Harnsäure bestanden im Vergleich zu den Nichtharnsäuresteinen	22
Abb. 6: Sichtbarkeit der Steine im Röntgen in der Röntgenübersicht bzw. auf dem intraoperativen Röntgenbild bezogen auf die Gesamtheit aller Steine.	24
Abb. 7: Sichtbarkeit der Steine im Röntgen in der Röntgenübersicht bzw. auf dem intraoperativen Röntgenbild bezogen auf die Steine mit einem Hauptbestandteil von Harnsäure bzw. bei reinen Harnsäuresteinen.	25
Abb. 8: Sichtbarkeit der Steine im Röntgen in der Röntgenübersicht bzw. auf dem intraoperativen Röntgenbild bezogen auf die Steine, die nicht aus reiner Harnsäure bestanden und deren Hauptbestandteil auch nicht Harnsäure war	27
Abb. 9: Geschlechtsverteilung in Prozent der Harnsäure- bzw. Nichtharnsäuresteine	30
Abb. 10: Altersverteilung in Jahren der Gesamtgruppe.....	31
Abb. 11: Altersverteilung in Jahren der Patienten mit Harnsäuresteinen.....	32
Abb. 12: Altersverteilung in Jahren der Patienten mit Nichtharnsäuresteinen	32
Abb. 13: Verteilung des BMI aller Steinpatienten.....	33
Abb. 14: Verteilung des BMI der Harnsäuresteinpatienten	34
Abb. 15: Verteilung des BMI aller Nichtharnsäuresteinpatienten	35
Abb. 16: Boxplot der Harnsäurewerte im Blut in mmol/l in abh. der Steinanalyse	36
Abb. 17: Verteilung der Urin-pH Werte im Gesamtkollektiv der Steinpatienten ...	37
Abb. 18: Verteilung der Urin-pH Werte im Kollektiv der Steinpatienten mit einem reinen Harnsäurestein oder vorwiegend aus Harnsäure bestehendem Stein	38

Abb. 19: Verteilung der Urin-pH Werte im Kollektiv der Nichtharnsäuresteinpatienten	39
Abb. 20: Graphische Darstellung des entwickelten Filtermodelles zur Detektion von Harnsäuresteinen.....	43
Abb. 21: Darstellung der schrittweisen Zunahme des Anteils der Harnsäuresteinpatienten bei abnehmender Gesamtpatientenzahl durch Anwendung des Filters.....	44
Abb. 22: Graphische Darstellung der zweiten Variante des entwickelten Filtermodelles zur Detektion von Harnsäuresteinen.	45
Abb. 23: Darstellung der schrittweisen Zunahme des Anteils der Harnsäuresteinpatienten bei abnehmender Gesamtpatientenzahl durch Anwendung des zweiten Filters.	45
Abb. 24: Ermitteltes Nomogramm zur Vorhersage des Vorliegens einer Harnsäurelithiasis.....	45
Abb. 25: Screenshot der entwickelten Excel-Datei.....	46

7.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Verteilung der Steinanalyse.....	18
Tab. 2: Größe der eingelegten DJ-Ureterenschienen bei der Gesamtgruppe der Steinpatienten in Charrière	28
Tab. 3: Größe der eingelegten DJ-Ureterenschienen in Charrière bei der Gruppe der Patienten mit reinen und vorwiegend aus Harnsäure bestehenden Konkrementen.....	28
Tab. 4: Größe der eingelegten DJ-Ureterenschienen in Charrière bei der Gruppe der Patienten mit Nichtharnsäuresteinen.....	28
Tab. 5: Geschlechtsverteilung ger insgesamt eingeschlossenen Patienten.....	29
Tab. 6: Darstellung der Gesamtpatientenanzahl (= Testpositive) und der Anzahl der Patienten mit Harnsäuresteinen nach einzelner Anwendung der Filterparameter auf die Grundgesamtheit	41
Tab. 7: Darstellung der Gesamtpatientenanzahl (= Testpositive) und der Anzahl der Patienten mit Harnsäuresteinen nach einzelner Anwendung der Filterparameter auf die Grundgesamtheit mit einer Steingröße von mind. 5 mm (n=289).....	41
Tab. 8: Angabe der p-Werte und der Odds-Ratio (mit 95% - Konfidenzintervall) der binär logistischen Regressionsanalyse für die Parameter Alter, BMI, Urin-pH, Röntgenverhalten und HU.....	46

7.3 Ethikvotum



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Frau
Riccarda Wießmeyer
Klinik für Urologie

im Hause

Ethik-Kommission

Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseher

Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann
Tel.: +49 451 3101 1008
Fax: +49 451 3101 1024
ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 16-217A

Datum: 29. Juli 2016

Vorhersagbarkeit der Steinzusammensetzung Ihr Schreiben aus dem Juli 2016

Sehr geehrte Frau Wießmeyer,

mit Ihrem o.g. Schreiben informieren Sie die Ethik-Kommission über Ihr geplantes Vorhaben.

Es werden ausschließlich anonymisierte Daten verarbeitet.

Die Ethik-Kommission nimmt das von Ihnen in Ihrem Anschreiben beschriebene Vorhaben zur Kenntnis. Eine Behandlung im normalen Antragsverfahren wird nicht für notwendig erachtet.

Mit freundlichen Grüßen

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender

7.4 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere hiermit, dass ich, Judith Riccarda Wießmeyer, geb. am 27.11.1984 in Stuttgart – Bad Cannstatt, die vorgelegte Dissertation mit dem Titel „Vorhersagbarkeit des Vorliegens einer Harnsäurelithiasis anhand von Patienten- und Steincharakteristika“ selbstständig und ohne fremde Hilfe angefertigt und keine anderen als die in der Arbeit genannten personellen, technischen und sachlichen Hilfen und Hilfsmittel benutzt habe.

Ich erkläre hiermit des Weiteren, dass ich weder vorher noch gleichzeitig andernorts einen Zulassungsantrag gestellt oder die Dissertation vorgelegt habe. Ferner habe ich mich bisher keinem Promotionsverfahren unterzogen.

Lübeck, am 30.03.2018

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei allen bedanken, die mich auf dem Weg der Erstellung dieser Arbeit unterstützt und begleitet haben:

Für die Vergabe des Themas, die wissenschaftliche Betreuung, die Anregungen, immer noch etwas mehr umzusetzen, die schnellen Korrekturen sowie die persönliche Unterstützung in allen Phasen der Dissertation und insbesondere kurz vor Fertigstellung der Arbeit möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Mario W. Kramer bedanken.

Herrn Prof. Dr. Axel S. Merseburger danke ich für die Möglichkeit, die vorliegende Dissertation in der Klinik für Urologie des UKSH, Campus Lübeck bearbeitet haben zu können, sowie für die Durchsicht der Arbeit und die Motivation sie zielgerichtet fertigzustellen.

Mein Dank gilt meinen Kollegen und hier insbesondere Herrn Michael Schneider für die stetige Diskussions- und Hilfsbereitschaft und die ausgesprochen angenehme Atmosphäre während der Datenerhebung.

Meiner Mutter Anne Bücheler, meinem Schwager Herr Dr. Stefan Gottwalt und meinem Kollegen Herrn Dr. Nils Gilbert möchte ich herzlichst für das Korrekturlesen der Arbeit danken.

Nicht zu vergessen sind all diejenigen, die sich die Mühe gemacht haben, Grundlagen und Feinheiten der Statistik und Textverarbeitung über das Internet in verschiedenster Form aufzuarbeiten. Ohne sie hätte wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Mein abschließender Dank gebührt meiner Familie und Freunden, die mir während dieser Zeit zur Seite gestanden haben. Diese Arbeit verdanke ich ihnen durch ihre stets uneingeschränkte Unterstützung, Geduld und ermutigenden und sehr hilfreiche Ratschläge. Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Schwester Tabea bedanken.

9 Lebenslauf

Judith Riccarda Wießmeyer



Persönliche Angaben

geboren am 27.11.1984 in Stuttgart - Bad Cannstatt

Berufstätigkeit

Seit 07/14 Assistenzärztin an der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Schleswig Holstein, Campus Lübeck
Seit 06/16 als Fachärztin
12/10 – 06/14 Assistenzärztin an der Urologische Klinik der Kreisklinik Biberach

Ausbildung

2007 - 2010 Universität Ulm, medizinische Fakultät
11/2010: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (sehr gut, 1,5)
2004 - 2007 Universität Magdeburg, medizinische Fakultät
08/2006: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (sehr gut, 1,5)
1995 - 2004 Evangelisches Mörike Gymnasium, Stuttgart
Abschluss: Abitur (1,8)

Stipendium

04/07 – 11/10 Friedrich Naumann Stiftung (FNF), Begabtenförderung

Zeitraum der Dissertation

07/16 Beginn der Dissertation mit Einarbeitung ins Thema
08/16 – 09/17 Datenerhebung
10/17 – 03/18 Datenauswertung und Verfassung der Dissertation

Qualifikationen

06/16 Fachärztin für Urologie
2015 Fachkunde Laserschutz
2014 Fachkunde im Strahlenschutz nach RÖV

Praktika

04 - 08/10 PJ-Tertial Chirurgie, Kreisklinik Biberach, PD Dr Schwarz
12/09 - 04/10 PJ-Tertial Innere Medizin, Kreisklinik Biberach, Dr. Isbary
08-12/09 PJ-Tertial Urologie, Kreisklinik Biberach, Prof. Dr Braun
2008 Famulatur Urologie (33 Tage), Praxis Dr. Seibold, Stgt.
2008 Famulatur Unfallchirurgie (33 Tage), Klinikum Traunstein
2008 Famulatur Urologie (14 Tage), Klin. Stgt, Prof Humke
2007 Famulatur Anästh. (30 Tage), Städt. Kliniken Esslingen
2007 Famulatur Innere (15 Tage), Diakonieklinikum Stuttgart
2002 Max-Planck Institut für Radioastronomie, Bonn (2 Wo.)
2001 Fraunhofer Institut, Stuttgart (6 Wochen)

Mitgliedschaften

Deutschen Gesellschaft für Urologie
European Association of Urology
GeSRU (German Society of Residents in Urology)

10 Präsentationen und Veröffentlichungen

Kongressbeiträge

J. R. Wießmeyer, M. H. Schneider, T. Ozimek, J. Ring, N. Gilbert, J. Cordes, A. S. Merseburger, M. W. Kramer *Vorhersagbarkeit des Vorliegens einer Harnsäurelithiasis anhand von Stein- und Patientencharakteristik*, Vortrag 70. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie 09/18

Ozimek T, Cordes J, Hupe MC, Gilbert N, Wießmeyer JR, Schneider MH, Merseburger AS, Kramer MW *Risk Factors for flexible ureteroscopy (fURS) damage. Retrospective monocentric multifactorial analysis*, Vortrag 70. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie 09/18

J. R. Wießmeyer, T. Ozimek, M. H. Schneider, J. Cordes, A. S. Merseburger, M. W. Kramer *The Luebeck Nomogram for the prediction of uric acid stones*, 2018 World Congress of Endourology 09/18

Ozimek T, Cordes J, Hupe MC, Gilbert N, Wießmeyer JR, Schneider MH, Merseburger AS, Kramer MW *Risk Factors for flexible ureteroscopy (fURS) damage. Retrospective monocentric multifactorial analysis*, 2018 World Congress of Endourology 09/18

J. R. Wießmeyer, M. H. Schneider, T. Ozimek, J. Ring, N. Gilbert, J. Cordes, A. S. Merseburger, M. W. Kramer; *Vorhersageparameter für das Vorliegen einer Harnsäurelithiasis*, Vortrag 12. Nordkongress Urologie 06/18

Ozimek T, Cordes J, Wießmeyer JR, Schneider MH, Hupe MC, Gilbert N, Merseburger AS, Kramer MW; *Der infundibulopelvine Winkel (IPA) als neuer Risikofaktor für Defekte der flexiblen Ureterorenoskope und protrahierten postoperativen Verlaufs*, Poster 12. Nordkongress Urologie 06/18

Michael Schneider, J. R. Wießmeyer, T. Ozimek, J. Cordes, A. S. Merseburger, M. W. Kramer; *Lageveränderung („push back“) von initial proximalen Harnleitersteinen nach Einlage einer DJ- Harnleiterschiene anhand des intraoperativen Fundortes der Konkremente, sowie die sonographische und radiologische Detektionsrate eines stattgehabten „push back“, Poster 11. Nordkongress 06/17*

Tomasz Ozimek, M. C. Hupe, J. R. Wießmeyer, M. Schneider, J. Cordes, A. S. Merseburger, M. W. Kramer; *Ursachenanalyse für defekte flexible Ureterorenoskope (fURS): eine retrospektive Fallanalyse, „ , Poster 11. Nordkongress 06/17*

Ozimek, T., Hupe, M. C., Wießmeyer, J. R., Schneider, M., Cordes, J. Merseburger, A. S., Kramer, M. W.; *Reusable vs. disposable flexible ureterorenoscopy (fURS): how to strike a balance? Cost-benefit analysis; Vortrag 69. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie 09/17*

Schneider, M., Wießmeyer, J. R., Ozimek, T., Cordes, J., Merseburger, A. S., Kramer, M. W. *Detektionsraten eines stattgehabten „Push back“ von initial proximalen Harnleitersteinen ins Nierenbeckenkelchsystem mittels Sonographie und Röntgen nach Einlage einer DJ-Harnleiterschiene; Vortrag 69. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie 09/17*

Ozimek T, Schneider MH, Hupe MC, Wiessmeyer JR, Chlosta PL, Cordes J, Merseburger AS, Kramer MW; *Reusable vs. disposable flexible ureterorenoscopy (fURS): How to strike a balance? Case-based Cost-Benefit Analysis. Poster ^{35th} World Congress of Endourology 09/17*

Zeitschriftenartikel:

Ozimek T, Cordes J, Wiessmeyer JR, Schneider MH, Hupe MC, Gilbert N, Merseburger AS, Kramer MW *Steep Infundibulopelvic Angle as a New Risk Factor for Flexible Ureteroscopy Damage and Complicated Postoperative Course. J Endourol. 2018 Jul;32(7):597-602. doi: 10.1089/end.2018.0147. Epub 2018 Jun 7.*

Ozimek T, Schneider MH, Hupe MC, Wiessmeyer JR, Cordes J, Chlosta PL, Merseburger AS, Kramer MW; Retrospective Cost Analysis of a Single-Center Reusable Flexible Ureterorenoscopy Program: A Comparative Cost Simulation of Disposable fURS as an Alternative. *J Endourol.* 2017 Dec;31(12):1226-1230. doi: 10.1089/end.2017.0427. Epub 2017 Nov 17