

Aus der Klinik für Urologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Epidemiologische Studie über die
Harnsteinzusammensetzung in Deutschland
in den Jahren 1977 bis 2006
in Abhängigkeit von Geschlecht und Patientenalter

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anne Berit Schubert

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. D. Fahlenkamp
2. Prof. Dr. med. W.L. Strohmaier
3. Priv.- Doz. Dr. med. S. Deger

Datum der Promotion: 14.6.2009

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	5
2. AUFGABENSTELLUNG	6
3. GESCHICHTLICHE DATEN ZUM HARNSTEINLEIDEN	8
4. ZUSAMMENSETZUNG DER HARNSTEINE	11
5. HARNSTEINBILDUNG	13
5.1. Formalgenese	14
5.1.1. Matrixtheorie.....	14
5.1.2. Kristallisationstheorie.....	16
5.2. Kausalgenese	17
5.2.1. Lokalisierte Läsionen in der Niere und pathologische Nierenmorphologie	17
5.2.2. Störungen der Urodynamik.....	19
5.2.3. Gesteigerte Ausscheidung lithogener Substanzen.....	19
5.2.4. Mangel an Kristallisationsinhibitoren.....	19
5.2.5. Disponierender Harn - pH.....	20
6. PATHOGENESE DER HARNSTEINKLASSEN	21
6.1. Kalziumsteine	21
6.2. Infektinduzierte Harnsteine	26
6.3. Harnsäuresteine	29
6.4. Zystinsteine	31
7. METHODEN DER HARNSTEINANALYSE	33
7.1. Polarisationsmikroskopie	34
7.2. Infrarotspektroskopie	36
7.3. Röntgendiffraktion	38

8.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	41
8.1.	Material und Methode	41
8.2.	Ergebnisse	46
8.2.1.	Kalziumsteine (Steinklasse 1)	46
8.2.2.	Infektinduzierte Harnsteine (Steinklasse 2)	49
8.2.3.	Harnsäuresteine (Steinklasse 3)	52
8.2.4.	Zystinsteine (Steinklasse 4)	55
8.2.5.	Altersverteilung Kalziumsteine	58
8.2.6.	Altersverteilung Infektsteine	63
8.2.7.	Altersverteilung Harnsäuresteine	68
8.2.8.	Altersverteilung Zystinsteine	72
8.2.9.	Regionaler Vergleich	76
8.2.10.	Internationaler Vergleich	80
9.	DISKUSSION	84
9.1.	Kalziumsteine	84
9.2.	Infektsteine	87
9.3.	Harnsäuresteine	89
9.4.	Zystinsteine	91
9.5.	Regionaler Vergleich	92
9.6.	Internationaler Vergleich	95
10.	ZUSAMMENFASSUNG	98
11.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	107
12.	TABELLENVERZEICHNIS	108
13.	LITERATURVERZEICHNIS	109

1. Einleitung

Das Harnsteinleiden ist eine häufige urologische Erkrankung. In den industriell entwickelten Ländern wird mit einer Morbidität von 2 bis 4 % der Bevölkerung gerechnet.¹ Nach der Häufigkeit der Urolithiasis kann von einer Volkskrankheit gesprochen werden. Unter den urologischen Krankheitsbildern steht die Urolithiasis bei den ambulant und auch bei den stationär versorgten Patienten mit an erster Stelle. Neben leichteren Verlaufsformen (Koliken, zeitweise Harnstauungen) kommt es beim Harnsteinleiden auch zu schweren Krankheitsbildern wie Niereninsuffizienz, Urosepsis, Anurie. Chronische Hämodialyse beziehungsweise Nierentransplantation sind unter Umständen letzte Konsequenzen aus solchen Nierenerkrankungen.

Bei einem Teil der Urolithiasispatienten bleibt die Steinerkrankung eine einmalige Episode. 50 bis 70 % der Patienten müssen jedoch immer wieder mit Steinbildungen rechnen. Deshalb ist die Urolithiasis einerseits durch die Kosten der Harnsteinbehandlung und andererseits durch die hohe Zahl an Patienten mit Arbeitsunfähigkeit infolge des Harnsteinleidens auch volkswirtschaftlich von Bedeutung.²

Hier kann eine konsequente Metaphylaxe zu einer deutlichen Senkung der Rezidivquote bis auf 15 bis 20 % führen.³

Auch unter den Aspekten einer modernen Harnsteintherapie mit minimalinvasiven Methoden (extrakorporale Stosswellenlithotripsie, perkutane Steinentfernung, ureterskopische Methoden) bleibt die Senkung der Rezidivquote durch eine gezielte und wissenschaftlich begründete Metaphylaxe eine wichtige und ernst zu nehmende Aufgabe für den behandelnden Urologen.

Der Harnstein ist nur das Symptom der Harnsteinerkrankung. Um die Ursachen für das multifaktorielle Geschehen, das zur Steinbildung führt, zu erkennen, ist neben der Klärung der Stoffwechselsituation des Patienten eine exakte und hochdifferenzierte Analyse der Konkrementzusammensetzung mittels Röntgendiffraktion, Infrarotspektroskopie oder der Polarisationsmikroskopie notwendig. Auf dieser Grundlage muss für den einzelnen Patienten eine steinartabhängige Rezidivprophylaxe durchgeführt werden.

2. Aufgabenstellung

Bislang gab es in Deutschland noch keine landesweite einheitliche Erhebung der Zusammensetzung der Harnsteine. Untersuchungen von Hesse et al. ⁴ zeigten über einen längeren Zeitraum ein Ansteigen der Prävalenz und Inzidenz des Harnsteinleidens in Deutschland. Diese Studie erlaubt jedoch keine Schlussfolgerungen zur Zusammensetzung der Harnsteine und die möglichen Veränderungen der Häufigkeit der verschiedenen Steinarten in Abhängigkeit von den Jahren, vom Geschlecht, vom Alter und von der Region.

Aus methodischen Gründen sind der Vergleich und auch das Zusammenführen verschiedener Harnsteinstatistiken problematisch. Deshalb wurde durch den Arbeitskreis Harnsteine der Deutschen Gesellschaft für Urologie eine retrospektive Studie zu dieser Problematik angeregt.

Mit Unterstützung der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. und dem Referenzinstitut für Biomedizin wurden 37 Labore, Institute beziehungsweise Krankenhäuser eingeladen, sich an der Untersuchung zur Epidemiologie des Harnsteinleidens zu beteiligen.

Das ursprüngliche Ziel der Auswertungen war die geschlechtsabhängige Bewertung der Entwicklung der Steinzusammensetzung über einen längeren Zeitraum in Deutschland.

Im Verlauf der Bearbeitung der zur Verfügung gestellten Analysedaten ergab sich auf der Grundlage der Daten einiger Labore die Möglichkeit, für die Jahre 1993 bis 2006 eine altersabhängige Auswertung der Harnsteinanalysen vorzunehmen. Damit wurde die ursprüngliche Aufgabenstellung noch beträchtlich erweitert. Auch die Aussagen zu regionalen Unterschieden wurden zusätzlich in die Aufgabenstellung einbezogen.

Auf folgende Fragestellungen wurde besondere Aufmerksamkeit gelegt:

- Haben eine im Laufe der letzten 30 Jahre veränderte Bevölkerungsstruktur und eine Veränderung der Lebens- und Essgewohnheiten eine veränderte Harnsteinzusammensetzung zur Folge ?
- Führen möglicherweise verbesserte Kenntnisse der metabolischen Hintergründe und der molekulargenetischen Basis der Urolithiasis und damit verbesserte Therapiekonzepte zu einem Absinken der Harnsteinhäufigkeit beziehungsweise zu einer Verschiebung des Anteils der einzelnen Harnsteinarten am Gesamtsteinaufkommen ?
- Hat die Verbesserung der Möglichkeiten der Metaphylaxe, aber auch die zu beobachtende Vernachlässigung der Metaphylaxe Einflüsse auf die Entwicklung der Harnsteinzusammensetzung ?

3. Geschichtliche Daten zum Harnsteinleiden

Das Harnsteinleiden ist eine Erkrankung, die den Menschen vom alten Ägypten bis in die moderne Zivilisationsgesellschaft begleitet.

Der Engländer E. Smith entdeckte 1901 in einer Begräbnisstätte zu El Amrah in Oberägypten bei einem etwa 20-jährigen Mann einen zirka 7000 Jahre alten Blasenstein. Der Kern bestand aus Harnsäure, der Mantel aus Magnesiumphosphat und Kalziumoxalat: Harnsteinkomponenten, die auch in heutiger Zeit bekannt sind.⁵

Hinweise auf das Steinleiden und Behandlungsmöglichkeiten im alten Ägypten finden sich im etwa 3500 Jahre alten "Papyrus Ebers".⁶ Aus Mesopotamien sind Rezepte auf Tontafeln überliefert, die das Auflösen von Nieren- und Blasensteinen bewirken sollten.⁷ 1200 - 700 v.u.Z. wurde in Indien der Blasenschnitt bei Steinerkrankungen entwickelt.

Im alten Israel und im alten Persien behandelte die Medizin Steinleidende mit Medikamenten, Diäten, Massagen und Bädern.⁸ Auch im alten Griechenland war das Steinleiden bekannt. Hippokrates (ca. 460 - 370 v.u.Z.) beschreibt die Bildung von Steinen in der Harnblase. Er rät jedoch von einer operativen Entfernung der Steine ab.⁹ Bereits vor Alexander dem Großen (356 - 323 v.u.Z.) ist die Zertrümmerung von Harnblasensteinen durch einen Metallbohrer mit Diamantspitze bekannt.

Um 250 v.u.Z. verbesserte Ammonius in Alexandria die Technik der Steinoperation, indem er die Harnblasensteine in Portionen zerlegte und mit einem Haken herauszog. Celcus, der etwa während der Regierungszeit von Kaiser Tiberius (42 v.u.Z. - 37 u.Z.) wirkte, beschrieb in seinem bedeutenden Werk "De arte medica" sehr präzise den Dammschnitt zur Harnblasensteinentfernung.¹⁰ Aretaeus von Kappadokien beschrieb schon im 2. Jahrhundert u.Z. den Zusammenhang zwischen Gicht und Harnsteinleiden. In den folgenden Jahrhunderten wurde die operative Entfernung der Harnblasensteine durch Paulus von Aegina (625 - 690) in Griechenland und Albucassis (11. Jahrhundert) in Cordoba weiterentwickelt und verbessert. Auch waren Heilmittel gegen Nierenschmerzen und zum Auflösen von Harnsteinen, wie das "Lorscher Arzneibuch" aus dem 9. Jahrhundert zeigt, bekannt.

Ibn Sina (auch Avicenna genannt) aus Turkestan (980 - 1037), als Arzt in Buchara und Isfahan tätig, erkannte, dass es sich bei den Harnblasensteinen um ein selbständiges Leiden handelt.⁸

Der Steinschnitt im späteren Mittelalter, in der Renaissance und in früher Neuzeit lag überwiegend in den Händen der nicht akademisch ausgebildeten Wanderärzte, wie zum Beispiel Johann Andreas Eisenbarth (1663 - 1727).¹¹

Im Verlauf des 18. Jahrhunderts wandten sich auch akademisch gebildete Ärzte dem Steinschnitt zu. Die Methode wurde weiterentwickelt und verbessert.⁸

Im 18. und 19. Jahrhundert wurde allmählich die Steinzusammensetzung bekannt. 1757 entdeckte A.S. Marggraf (1709 - 1782), dass der Harn Phosphor in Form von phosphorsauren Salzen enthält.¹² W.H. Wollaston (1766 - 1828) entdeckte 1780 Oxalsäure im Urin sowie 1797 das Auftreten von Kalziumoxalat (Whewellit und Weddellit) im Harnstein.¹³ Wollaston entdeckte auch 1797 das Vorkommen von Struvit und 1810 von Zystin im Harnstein.¹⁴ Die Harnsäure als chemische Verbindung und auch im Harnstein wurde 1776 durch K.W. Scheele (1742 - 1786) entdeckt. In Laborversuchen erkannte A.F. Comte de Fourcroy (1755 - 1809), dass Harnsäuresteine in einer Aufschwemmung von Pottasche löslich sind und Phosphatsteine in hochverdünnter Salzsäure zerfallen. 1798/99 entdeckte de Fourcroy Ammoniumurat als Harnsteinsubstanz.¹⁵

Anfang des 19. Jahrhunderts entwickelten unter anderem F.F. de Lempedes (1783 - 1843) und F.P. v. Gruithuisen (1774 - 1852) die Steinertrümmerung in der Harnblase weiter. 1824 führte Jean Civiale (1792 - 1876) vor der Pariser Akademie erstmals am lebenden Menschen eine Steinertrümmerung erfolgreich durch. 1400 Eingriffe führte er bis 1859 bei einer Sterblichkeitsrate von nur 4 % durch.¹⁶

1876 gelang H.J. Bigelow (1818 - 1890) in Boston die Absaugung von Steintrümmern direkt nach der Lithotripsie.¹⁷ 1880 erfolgte durch Czerny eine operative Heilung einer Nephrolithiasis und Henry Morris führte die erste Nephrolithotomie durch.¹⁸

Weitere Fortschritte wurden erreicht durch die Einführung der Sterilisation und Narkose, durch die Entwicklung des Zystoskopes mit elektrischer Glühlampenbeleuchtung durch Max Nitze (1848 - 1907) und durch die 1937 eingeführte Schlingensonde durch den Urologen L. Zeiss (1900 - 1958).^{19, 20}

1950 nutzte der Russe L.A. Yutkin Stosswellen zur Zertrümmerung von Blasensteinen durch eine Sonde. Ab 1970 wurden dafür Ultraschallwellen genutzt.²¹

1968 begannen Chaussy, Forssmann und Eisenberger in München ihre Arbeit über die Nierensteintherapie mit fokussierten Stoßwellen. Seit zirka 1980 ist die extrakorporale Stosswellenlithotripsie, durch Chaussy und Schmiedt inauguriert, möglich. Dadurch kann nun eine Steinertrümmerung in den Nieren und im Harnleiter durchgeführt werden. Diese Methode hat sich zur Standardtherapie bei der Behandlung der Urolithiasis entwickelt und wurde in den letzten Jahren bezüglich der Steinortung (Röntgen beziehungsweise Ultraschall) und der Wirksamkeit der Stosswellen erheblich verbessert. Sie zählt zu den minimalinvasiven Methoden der Steintherapie und stellt für den Patienten in der Regel nur eine geringe Belastung dar. Das desintegrierte Steinmaterial muss dann via naturalis das harnableitende System des Patienten verlassen.²²

Andere moderne Methoden der Steinentfernung sind die perkutane Litholapaxie, die 1976 durch Fernström und Johannsen als neue Technik beschrieben wurde, und bei der das Steinmaterial über einen Punktionskanal aus der Niere (Nierenbecken beziehungsweise Nierenkelche) in toto oder zertrümmert entfernt werden kann und weiterhin seit Beginn der 80er Jahre die endoskopischen Methoden (URS - Ureterorenoskopie), bei denen unter Sichtoptik das Steinmaterial über Harnröhre und Blase aus Harnleiter beziehungsweise auch Niere entfernt werden kann.^{23, 24}

4. Zusammensetzung der Harnsteine

Zur Abgrenzung zu anderen festen Bildungen im menschlichen Körper soll hier eine Definition des Harnsteins zitiert werden:

Harnsteine sind durch Störungen des physikalisch- chemischen Gleichgewichts und/oder des hydrodynamischen Systems des Harns und seiner ableitenden Organe von den Sammelrohren bis zur Urethra entstandene feste Gebilde von mindestens 1000 µm Größe aus vorwiegend kristallinen und (weniger) aus amorphen organischen und/oder anorganischen Bestandteilen, die von einer nichtkristallinen hochmolekularen Substanz (Matrix) durchsetzt sein können. ²⁵

Die hochmolekularen Harnsteinbestandteile bestehen im wesentlichen aus Mukoproteinen und Glykosaminoglykanen und umfassen etwa 1 bis 3 % des Harnsteingewichtes. Den Hauptanteil der Harnkonkremente bilden kristalline anorganische Ionenverbindungen (zum Beispiel Kalziumoxalate, Kalziumphosphate, Magnesium- Ammonium- Phosphate) beziehungsweise kristalline organische niedermolekulare Substanzen (Harnsäure und andere Purinderivate, Zystin). In der Tabelle 1 sind die Harnsteinkomponenten mit Mineralnamen, chemischer Bezeichnung, Formel und Häufigkeit des Auftretens angeführt. Da ein Harnstein oft aus mehreren Komponenten besteht, ergeben die einzelnen Vorkommenshäufigkeiten in der Summe mehr als 100 %. Ein Teil der Harnsteinkomponenten sind auch in der natürlichen Erdkruste vorkommende Minerale. Aus diesem Grund werden für diese Komponenten die Mineralnamen benutzt.

Die sehr selten auftretenden Harnsteinkomponenten, wie ein Teil der Purinderivate und medikamenteninduzierte Steinbildungen (Stoffwechselprodukte von Sulfonamiden, Indinavir oder Rocephin) spielen in der Harnsteinstatistik zwar nur eine untergeordnete Rolle, müssen aber im Interesse der betroffenen Patienten auch sicher identifiziert werden, da oft eine differente Metaphylaxe durchgeführt werden muss.

Mineralname	Chemische Bezeichnung	Formel	Häufigkeit (%)
<u>Kalziumoxalate</u>			
Whewellit	Kalziumoxalat- Monohydrat	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \times \text{H}_2\text{O}$	77,5
Weddellit	Kalziumoxalat- Dihydrat	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$	42,8
<u>Kalziumphosphate</u>			
Apatit	Kalziumphosphat	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4, \text{CO}_3)_6(\text{OH}, \text{CO}_3)$	32,5
Brushit	Kalziumhydrogenphosphat- Dihydrat	$\text{CaHPO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$	1,1
Whitlockit	Trikalziumphosphat	$\text{Ca}_3(\text{PO})_4$	< 0,1
	Oktakalziumphosphat	$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4) \times 5 \text{H}_2\text{O}$	< 0,1
<u>Magnesium- Ammonium- Phosphate</u>			
Struvit	Magnesium- Ammonium- Phosphat- Hexahydrat	$\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \times 6 \text{H}_2\text{O}$	5,9
Newberyit	Magnesiumhydrogen- Phosphat- Trihydrat	$\text{MgHPO}_4 \times 3 \text{H}_2\text{O}$	< 0,1
<u>Purinderivate</u>			
Uricit	Harnsäure	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$	10
	Harnsäure- Monohydrat	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3 \times \text{H}_2\text{O}$	< 0,1
	Harnsäure- Dihydrat	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3 \times 2 \text{H}_2\text{O}$	5,9
	Ammoniumhydrogenurat	$\text{NH}_4\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3$	1
	Natriumhydrogenurat- Monohydrat	$\text{NaC}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3 \times \text{H}_2\text{O}$	< 0,1
	Kaliumhydrogenurat	$\text{KC}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3 \times \text{H}_2\text{O}$	< 0,1
	Xanthin	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_2$	< 0,1
	2,8 Dihydroxyadenin	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_5\text{O}_2$	< 0,1
	Zystin	$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$	0,3
<u>Sonstige Verbindungen</u>			
	Organische Substanzen		0,6
	Medikamentensteine		< 0,1
	Artefakte, Falsifikate		2,3

Tabelle 1 Harnsteinkomponenten ²⁶

5. Harnsteinbildung

Seit dem Auftreten von Harn- und Blasensteinen ist man daran interessiert, die Ursachen des Steinleidens zu erforschen. Bis heute ist es noch nicht gelungen, die Entstehung von Harnsteinen umfassend zu erklären. Harnsteine werden als Mineralaggregate komplexer Zusammensetzung gesehen, die sich als chemobiogene Sedimente bilden. In der Abbildung 1 sind die wichtigsten Faktoren der Harnsteinbildung zusammengefasst.

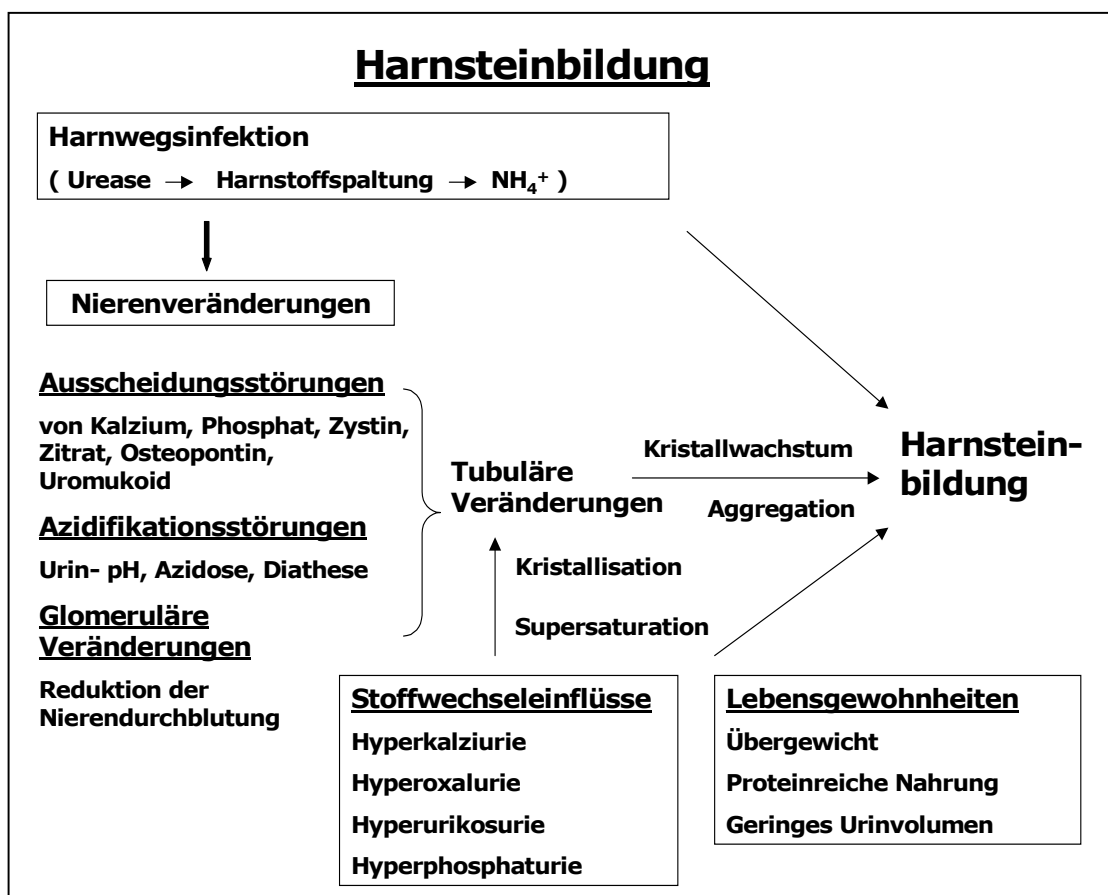


Abbildung 1 Wichtige Bildungsfaktoren der Harnsteinbildung ²⁷

Für ihre Bildung in den harnableitenden Organen gelten die physikalisch- chemischen Gesetzmäßigkeiten der Kristallisation aus wässrigen Lösungen, Prinzipien der Biomineralisation und der Aggregation. ²⁰

Im allgemeinen wird zwischen den formalgenetischen und den kausalgenetischen Faktoren der Steinbildung unterschieden.

Zu den formalgenetischen Faktoren werden die physikalisch- chemischen Aspekte der Kristallisation aus dem als übersättigte Lösung anzusehenden Urin gerechnet. Dazu zählen Löslichkeit, Übersättigung, Komplexbildung, homogene und heterogene Keimbildung, Kristallisation, Kristallwachstum, Aggregation und Inhibition. ^{20, 28}

Die kausalgenetischen Faktoren umfassen solche Aspekte wie pathologische Nierenmorphologie, urodynamische Störungen, Harnwegsinfekte, pathologische Harnzusammensetzung (erhöhte Exkretion lithogener Substanzen, verminderte Exkretion von Inhibitoren und Lösungsvermittlern, pH- Verschiebungen, verminderte Harnvolumina). ²⁹

In den letzten Jahren rückten Untersuchungen über eine Beteiligung des Nierentubulus an der Harnsteingeneese in den Vordergrund, da die bisher favorisierten Theorien die Entstehung von Harnsteinen nicht ausschließlich erklären konnten.

5.1. Formalgenese

5.1.1. Matrixtheorie

Die Matrixtheorie geht davon aus, dass eine organische nichtkristalline aus hochmolekularen Eiweißverbindungen (Komplex aus Serum- und Mukoproteinen sowie Mukopolysacchariden) bestehende Matrix vorhanden ist, die eine steuernde Wirkung auf das Steinwachstum hat und der entscheidende Faktor für die Steinbildung ist. An dieser Matrix lagern sich sekundär kristalline, nichtorganische Substanzen an, wenn der Urin mit lithogenen Substanzen übersättigt ist. ^{30, 31} Die Matrixproteine besitzen die Fähigkeit sich an Kristalle zu binden, um so den Vorgang der Kristallisation in positiver oder negativer Weise zu modulieren. Während einerseits die Ansicht vertreten wurde, dass die organische Matrix die primär notwendige Substanz für die Steinbildung

darstellt, wurde andererseits die Matrix als ein nur kopartizipierender Bestandteil diskutiert, der zufällig an Kristalle assoziiert wird.^{28, 30}

Beide Sachverhalte werden immer noch kontrovers diskutiert.

Die ersten aus Harnsteinen extrahierten Proteine waren Albumin und Tamm- Horsfall- Protein sowie Matrix- Substanz- A. Ebenfalls konnten Uropontin, Calprotein, Urinary prothrombin fragment 1, Glykosaminoglykane (GAG) und Nephrocalcin aus Harnsteinen isoliert werden. Weiterhin fand man Bikunin in der organischen Matrix von Kalziumoxalatsteinen.^{32, 33} Untersuchungen zu den quantitativen Verhältnissen von Uropontin in der organischen Matrix stellten fest, dass sich die Anteile je nach Steinart unterschieden. Die höchsten Konzentrationen wurden in Kalziumoxalatsteinen, insbesondere bei Whewellit gefunden. In Kalziumphosphatsteinen, das heißt in Brushit wurden 10fach und in Apatit 100fach niedrigere Konzentrationen gemessen.^{34, 35, 36}

Die Steinmatrix, bestehend aus Mukoproteinen und Polysacchariden, die die Nukleation bedingt, ermöglicht das Steinwachstum und die Mineralisation der Matrixstrukturen.

Die Abbildung 2 zeigt schematisch diese Vorgänge.

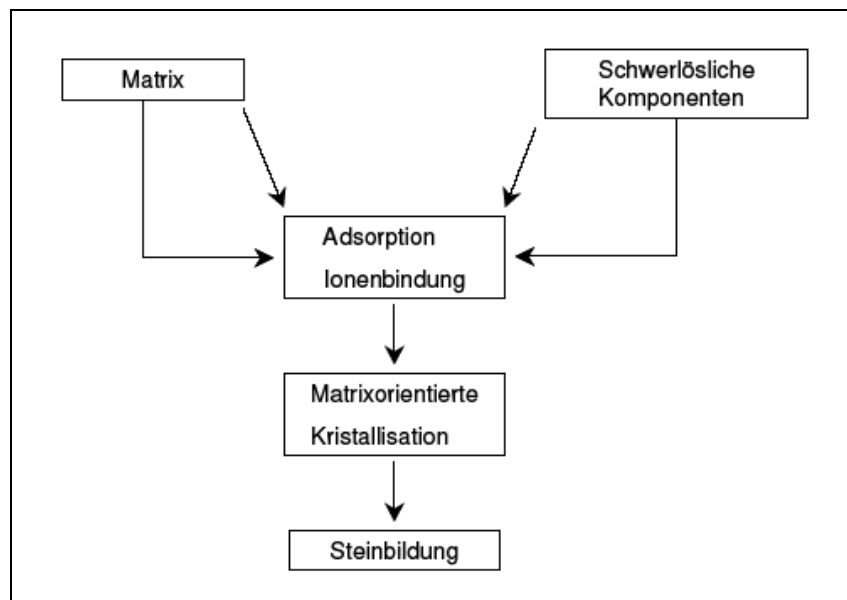


Abbildung 2 Harnsteinbildung, Matrixtheorie³⁷

5.1.2. Kristallisationstheorie

Die Kristallisationstheorie dagegen sieht den entscheidenden Anteil an der Harnsteinbildung in den physikalisch- chemischen Gesetzmäßigkeiten aus der Lösung und deutet den Einbau der hochmolekularen Komponenten in den Harnstein als sekundären Vorgang.

Voraussetzung für die Steinentstehung ist in jedem Fall ein an lithogenen Substanzen übersättigter Urin. Durch komplexchemische und interionische Wechselwirkungen ist das Sättigungskonzentrationsprodukt des Urins zum Teil erheblich höher als das Löslichkeitsprodukt im Wasser.

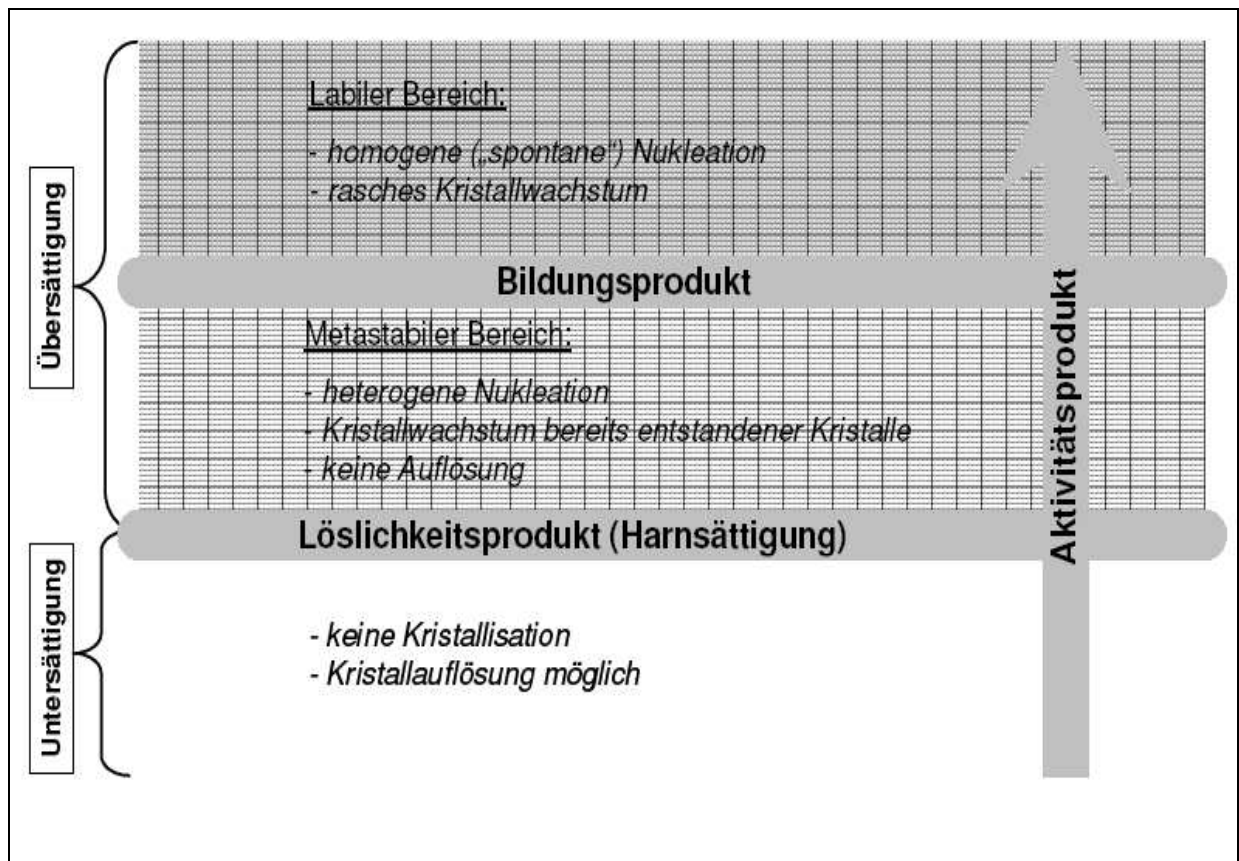


Abbildung 3 Homogene und heterogene Nukleation von Kristallen im Urin ³⁸

Nach Überschreitung des Sättigungsproduktes in Richtung einer erhöhten Übersättigung befindet sich die Lösung in einem metastabilen Übersättigungsbereich (Ostwald- Miers- Bereich), in dem zunächst keine Kristallisation erfolgt.

Erst bei Erreichen einer bestimmten Übersättigungskonzentration kommt es zu einer Kristallisation zuerst in Form einer Keimbildung (Bildung von Atom- beziehungsweise Molekülagglomeraten), die bei Erreichen einer kritischen Größe zu makroskopischen Kristallen weiterwachsen können.

Bei Vorhandensein von Grenzflächen (Blutkoagel, geschädigtes Epithelgewebe im harnableitenden System, Agglomerate hochmolekularer organischer Substanzen, destruierte Zellelemente) kann eine Kristallkeimbildung und eine weitere Kristallisation schon bei niedrigeren Übersättigungswerten erfolgen. Es wird dann von heterogener Keimbildung gesprochen.^{39, 40, 41}

Unter dem Gesichtspunkt der modernen Diskussion über die Ursachen der Steinbildung, die sich im wesentlichen auf die Rolle und Bedeutung der Nierentubuli fokussieren, verlieren die Diskussionen der vergangenen Jahrzehnte über die Bewertung der Matrixtheorie einerseits und der Rolle der Kristallisationstheorie andererseits erheblich an Bedeutung.

5.2. Kausalgenese

5.2.1. Lokalisierte Läsionen in der Niere und pathologische Nierenmorphologie

Zusätzlich zur Übersättigung des Urins können Veränderungen der Nierenpapillen zu einer Harnsteinbildung führen. Bereits 1940 entdeckte Randall bei Autopsiestudien intrapapilläre Kalzifizierungen (Randallsche Plaques) als Ausgangspunkt für die Bildung von Nierenkelchsteinen.⁴²

Cifuentes Delatte konnte 1985 in spontan abgegangenen menschlichen Harnsteinen kalzifizierte Tubuli nachweisen. Eine weitere Beobachtung, die eine Beteiligung des Nierentubulus an der Harnsteingenesse vermuten lässt, machte Harrison. Er konnte bei 72 % der Steinbildner histologisch Kalzifizierungen der Nierentubuluszelle nachweisen.^{43, 44}

Bichler et al. stellten bei Harnsteinbildnern und bei Patienten mit renaler tubulärer Azidose (RTA) Typ 1 eine reduzierte Konzentration von Uromukoid im Urin fest.^{45, 46} Uromukoid wird im distalen Nierentubulus synthetisiert, so dass ein Mangel an Uromukoid auf eine Dysfunktion des Tubulus als Ursache der Harnsteinbildung gewertet werden kann. Ursachen für die Schädigung der Nierentubuluszelle können

zum Beispiel sein: Ischämie, nephrotoxische Agenzien, Entzündungen im Bereich des Nierentubulus, Vitamin D, Parathormon (PTH).^{47, 48, 49, 50}

Durch den zytotoxischen Effekt kommt es zu einer Überladung der Zelle mit Kalzium. Es entstehen intrazelluläre Kalziumdeposite, die den Tubulus der Nierenzelle zerstören und ins Tubuluslumen gelangen. Durch weiteres Wachstum kommt es zu einer Steinbildung. Disponierende Erkrankungen für die Harnsteinbildung sind unter anderem die Markschwammniere, Kalkmilchniere, verkalkte Markzysten.

Bei der segmentären oder einseitigen Markschwammniere ist die Steinbildung auf eine Harnstase aufgrund der zystischen Erweiterungen der terminalen Sammelrohre zurückzuführen.⁵¹ Bei Hyperparathyreodismus, Diabetes mellitus, Intoxikationen und Durchblutungsstörungen kommt es zu einer sekundären Kalzifizierung durch intrarenale Gewebedegeneration und Nekrosen. Durch Hyperparathyreodismus entsteht eine Nephrokalzinose, bei Diabetes mellitus entsteht als Folge von nekrotisierenden Papillen der Papillenstein. Die Abbildung 4 zeigt schematisch die wesentliche Rolle des Nierentubulus bei der Entstehung von Harnsteinen.

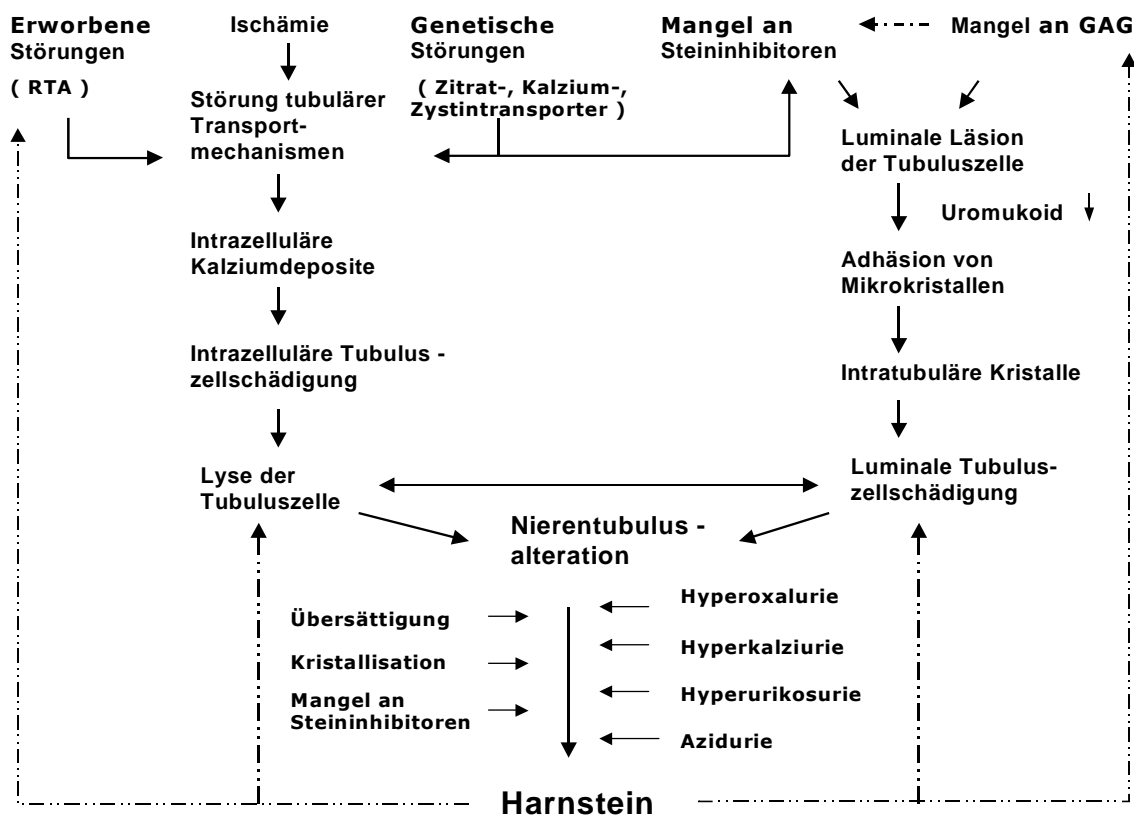


Abbildung 4 Bedeutung des Nierentubulus für die Harnsteinentstehung⁵²

5.2.2. Störungen der Urodynamik

Zu Störungen des Harnabflusses kann es durch eine Vielzahl von Erkrankungen kommen, wie zum Beispiel durch Harnwegsobstruktionen, Nierenfehlagen (Nephroptose, Beckenniernere), Verschmelzungsanomalien (Hufeisenniernere), Ureterozelen, Refluxe, neurogene Blasenentleerungsstörungen, Immobilisation. Durch den verminderten Harnabtransport werden die Harnkristalle und die Kristallaggregate vermindert ausgeschieden, so dass dadurch die Steinbildung begünstigt wird.^{53, 54}

5.2.3. Gesteigerte Ausscheidung lithogener Substanzen

Die erhöhte Ausscheidung lithogener Substanzen führt zu einer Übersättigung des Urins und damit zu einer Erhöhung des Harnsteinbildungsrisikos. Risikofaktoren dabei sind: Hyperkalziurie, Hyperoxalurie, Hyperphosphaturie, Zystinurie, Hyperurikosurie.^{55, 56, 104}

5.2.4. Mangel an Kristallisationsinhibitoren

Die Kristallisationsinhibitoren blockieren das Kristallwachstum durch Bindung der lithogenen Ionen zu leicht löslichen Komplexen und/oder durch Umhüllung von Nuklei und Kristallen.

Als Inhibitoren gelten Zitrat für Kalziumoxalat, Kalziumphosphat und Infektsteine, Pyrophosphat für Kalziumphosphat und Kalziumoxalat, Magnesium für Kalziumoxalat, Fluoride für Kalziumphosphat und Polyanionen (Glykosaminoglykane (GAG), Tamm-Horsfall- Mukoprotein) für Kalziumoxalat.^{29, 57}

5.2.5. Disponierender Harn - pH

Ein entscheidender Faktor der Harnsteingenesese ist der Harn - pH - Wert. Der Ionisierungsgrad vieler lithogener Substanzen im Harn hängt vom pH - Wert ab. Somit bestimmt der Harn - pH den Sättigungsgrad des Urins mit lithogenen Substanzen.

Harnsäure und Zystin fallen im sauren Milieu aus, Phosphat fällt bei alkalischem Harn - pH aus.⁵⁸

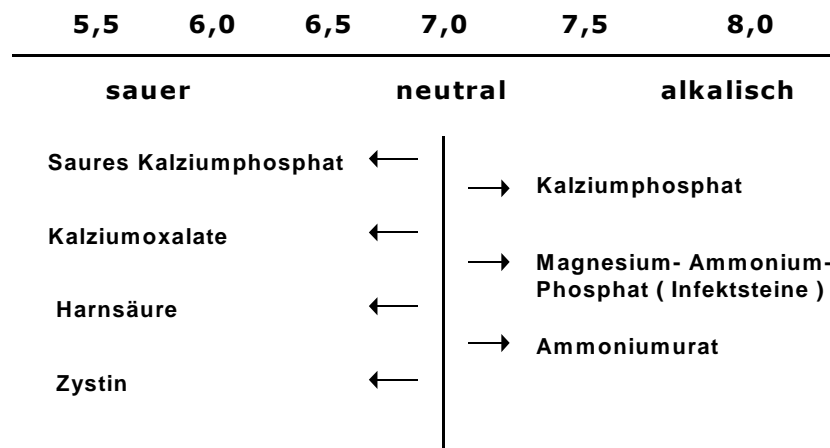


Abbildung 5 pH - Wert im Harn und Harnsteinbildung

Eine Reihe von Faktoren können den pH - Wert beeinflussen.

Faktoren, die den Harn ansäuern: verminderte Ammoniakbildung der Nieren, Azidose, Medikamente (Ammoniumchlorid, Methionin).

Faktoren, die den Harn alkalisieren: Hyperparathyreoidismus, renale tubuläre Azidose (RTA), Hypophosphaturie, Harnwegsinfekt, Immobilisation, Nahrungsmittel (unter anderem Zitrusfrüchte und Zitrusäfte).⁵⁹

6. Pathogenese der Harnsteinklassen

6.1. Kalziumsteine

Zu den Kalziumsteinen werden Kalziumoxalatsteine und Kalziumphosphatsteine gezählt.

Whewellit (Kalziumoxalat- Monohydrat) und Weddellit (Kalziumoxalat- Dihydrat) zählen zu den Kalziumoxalatsteinen. Weddellit kann bereits im Körper zu Whewellit umgewandelt werden, da es zum Teil instabil sein kann. Daher treten häufig Mischsteine auf.



Abbildung 6 Whewellitstein (links)



Abbildung 7 Weddellitstein (rechts)

Die Unterscheidung zwischen Whewellit und Weddellit gibt Hinweise auf die Bildungsbedingungen der Harnsteine. Whewellit- Steine entstehen langsam aus übersättigtem Harn. Die Bildung wird begünstigt durch Hyperoxalurie, Hypozitraturie und niedrigem Harn - pH. Weddellit- Steine rezidivieren schnell und bilden große Mikrolithen, die im harnableitenden System stecken bleiben und so die Anlagerung weiterer Kristalle hervorrufen. Besonders begünstigt wird die Bildung der Weddellit- Steine durch eine Hyperkalziurie.

Zu den Kalziumphosphatsteinen zählen Brushit und Apatit.



Abbildung 8 Apatitsteine (links)



Abbildung 9 Brushitstein (rechts)

Brushitsteine wachsen sehr schnell und haben eine hohe Rezidivrate. Für die Bildung begünstigende Faktoren sind niedriger Harn - pH (6,5 - 6,8), Hyperkalziurie, Hyperphosphaturie und Hypozitraturie. Brushit tritt häufig als Beimengung von Kalziumoxalat- und Apatitsteinen auf, da sich die pH - Bildungsbereiche überlappen. Bei sehr hohen Kalziumkonzentrationen (~ 10 mmol/d) kann reiner Brushit entstehen. Bei einem pH - Wert - Anstieg (>6,8) wird Brushit in Apatit umgewandelt, da Apatit ein kleineres Löslichkeitsprodukt aufweist.

Die Bildung der Kalziumsteine ist ein multifaktorielles Geschehen, da eine große Zahl von Faktoren an der Steinentstehung beteiligt ist. Risikofaktoren für die Steinbildung sind: Hyperkalziurie, Hyperoxalurie, Hyperurikosurie, Hyperphosphaturie, niedriger Urin - pH, Mangel an Kristallisationsinhibitoren (Zitrat, Magnesium, Pyrophosphat, Glykosaminoglykane (GAG), Tamm- Horsfall- Protein, Nephrocalcin, Uropontin) und ein geringes Harnvolumen. ^{60, 61, 62, 63}

Hyperkalziurie:

Eine häufige Ursache für kalziumhaltige Steine ist die primäre (idiopathische), autosomal vererbte Hyperkalziurie.⁶⁴

Bei der renalen Form kommt es durch eine reduzierte tubuläre Kalziumreabsorption zu einer leichten Hypokalzämie. Die Hypokalzämie stimuliert die Parathormonsekretion. Dadurch kommt es zu einem Anstieg der Knochenresorption und der intestinalen Kalziumabsorption, wodurch es zu einer höheren Vitamin D- Synthese und zu einer Hyperkalziurie kommt.

Bei der absorptiven Form steigt die intestinale Kalziumabsorption an, wodurch der Serumkalziumspiegel zunimmt. Dadurch wird die Parathormonsekretion supprimiert und es kommt zu einem Rückgang der Kalziumabsorption und damit zu einer Hyperkalziurie.

Bei der resorptiven Form liegt eine erhöhte Resorption von Kalzium aus dem Knochen vor. Dadurch steigt der Blutkalziumspiegel und es wird weniger Kalzium absorbiert, wodurch eine Hyperkalziurie auftritt.

Eine Reihe genetisch bedingter Grunderkrankungen sind ebenfalls mit einer Hyperkalziurie verbunden: M. Dent, Bartter- Syndrom, renale tubuläre Azidose.⁶⁵

Eine Hyperkalziurie tritt auch bei einer Behandlung mit Kortikosteroiden, bei Immobilisation, Menopause, Plasmozytom und osteolytischen Metastasen auf.

Hyperoxalurie:

Kalzium und Oxalat liegen im normalen Harn im Verhältnis 10 : 1 vor. Bei einem Verhältnis von 1 : 1 verbinden sich Kalzium und Oxalat zu Kalziumoxalat. Wenn die Übersättigungsgrenze überschritten ist, führt jede Konzentrationserhöhung von Oxalat zu einer weiteren schnellen Kristallisation. Deshalb liegt bei der Hyperoxalurie ein besonders hohes Steinbildungsrisiko vor.⁶⁶

Die primäre Hyperoxalurie Typ 1, eine autosomal- rezessiv vererbte Erkrankung, ist gekennzeichnet durch eine erniedrigte oder fehlende Aktivität der leberspezifischen peroxismalen Alanin- Glyoxylat- Aminotransferase (AGT). Dadurch kommt es zu einer Störung im Glyoxylatmetabolismus. Dieses führt zu einer gesteigerten Ausscheidung von Oxalat und Glykolat im Harn.

Bei der primären Hyperoxalurie Typ 2 handelt es sich um einen seltenen Defekt der leberspezifischen D- Glyzerat- Dehydrogenase und Glyoxylatreduktase, wodurch es zu einer vermehrten Oxalatsynthese kommt. ^{67, 68}

Für die Kalziumoxalatsteinbildung sind auch die sekundären Hyperoxalurien von Bedeutung. Hier steht eine erhöhte intestinale Oxalsäureabsorption im Vordergrund. Diese kann hervorgerufen sein durch Überkonsum oxalathaltiger Nahrung (Spinat, Rhabarber, Mangold, Mandeln, Schokolade, Kakao, schwarzer Tee) und durch intestinale Funktionsstörungen zum Beispiel bei Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Sprue, chronischer Pankreatitis, Leberzirrhose, Dünndarmresektion. ⁶⁹

Bei einer Störung der Fettsäureresorption ist der Anteil der Fettsäuren im Kolon erhöht. Diese Fettsäuren binden Kalzium, welches für die Oxalatbindung fehlt. Dadurch wird vermehrt Oxalat resorbiert. Bei Störungen der Gallensäurerückresorption kommt es zur Neusynthese von Gallensäuren und auch zu einem vermehrten Angebot von Gallensäuren im Darm. Dadurch kommt es zu einer erhöhten Glyzinkonjugation und zu einem erhöhten Abbau von Glyzin im Kolon, wodurch die hepatische Oxalatsynthese gesteigert wird. ⁷⁰ Die Abwesenheit des anaeroben Bakteriums *Oxalobacter formigenes* im Intestinaltrakt, ein weiterer Risikofaktor für die Bildung von Kalziumoxalatsteinen, wurde in den letzten Jahren untersucht. Dabei wurde ein Zusammenhang zwischen der Inzidenz von Rezidivsteinen und dem Fehlen von *Oxalobacter formigenes* festgestellt. ^{71, 72}

Hyperphosphaturie:

Ursachen hierfür sind: Hyperparathyreoidismus, Überkonsum phosphatreicher Nahrungsmittel, Knochenerkrankungen, Tubulusschäden, Gabe von Diuretika (Mannit, Furosemid). ^{73, 74}

Hyperurikosurie:

Eine erhöhte Harnsäureausscheidung führt zu einer beschleunigten Kristallisation von Kalziumoxalat durch einen Aussalzeffekt und durch die Blockierung von hochmolekularen Inhibitoren (Glykosaminoglykane (GAG)). ⁷⁵

Polyanionen:

Glykosaminoglykane (Chondroitinsulfat, Heparansulfat) hemmen das Wachstum und die Agglomeration von Kalziumoxalatkristallen.

Das Tamm- Horsfall- Protein hat eine deutliche Hemmwirkung auf die Agglomeration der Kalziumoxalatkristalle. ⁷⁶

Hypozytraturie:

Zitrat ist ein starker Inhibitor der Kalziumoxalatsteinbildung, da es freies Kalzium bindet und die Kristallisation verzögert. Ein Überkonsum von Proteinen und Alkohol und auch die inkomplette renal- tubuläre Azidose führen zu einem Absinken der Zitratausscheidung. ⁷⁷

Hypomagnesiurie:

Magnesium bindet im Darm Oxalat, wodurch die Oxalatausscheidung im Harn gesenkt wird. Im Harn bildet Magnesium mit Oxalat einen löslichen Komplex und tritt somit in Konkurrenz mit Kalzium. Dadurch wird die Kalziumoxalatkristallisation erschwert. Bei einem Mangel an Magnesium kommt es zu einem Überangebot von Oxalat und damit zu einer erleichterten Kristallisation von Kalziumoxalat. ⁶⁶

Pyrophosphat:

Pyrophosphat hemmt die Bildung und die Aggregation von Kalziumoxalat- und Kalziumphosphatkristallen. Weiterhin hemmt es die Umwandlung von amorphem Phosphat in Apatit. ⁶¹

Niedriger Urin - pH:

Bei einer protein- und purinreichen Ernährung erfolgt eine vermehrte Metabolisierung der Aminosäure L- Methionin, wodurch Säurevalenzen entstehen, die zu einem Absinken des Harn - pH und der Zitratausscheidung führen. Durch eine gesteigerte Proteinzufuhr ist auch die Kalziumausscheidung im Harn erhöht. ⁷⁸

6.2. Infektinduzierte Harnsteine

Als Infektsteine werden Harnsteine bezeichnet, die infolge von Harnwegsinfektionen mit ureasebildenden Bakterien entstanden sind.

Sie sind gekennzeichnet durch ein schnelles Wachstum, wobei 4 bis 6 Wochen ausreichend sein können. Sie bilden hirschgeweihartige oder korallenartige Ausgusssteine.

Bestandteile der Infektsteine sind:

- Struvit (Magnesiumammoniumphosphohexahydrat) und/oder Karbonatapatit
- Monoammoniumurat

Die wichtigsten Infektsteinkomponenten sind Struvit und Karbonatapatit. Oft liegen beide Komponenten als Mischungen vor. Selten liegen monomineralische Steine vor.



Abbildung 10 Mischstein aus Struvit und Karbonatapatit (links)



Abbildung 11 Mischstein aus Struvit und Karbonatapatit (rechts)

Die Steinbildung wird durch folgende Risikofaktoren begünstigt: ⁷⁹

- Harnwegsinfektionen mit ureasebildenden Bakterien (Proteusstämmen, Klebsiella pneumonia, Pseudomonas aeruginosa, Staphylokokken)
- Hyperphosphaturie
- verminderte Inhibitorenaktivität (Zitrat, Pyrophosphat)
- alkalischer Harn

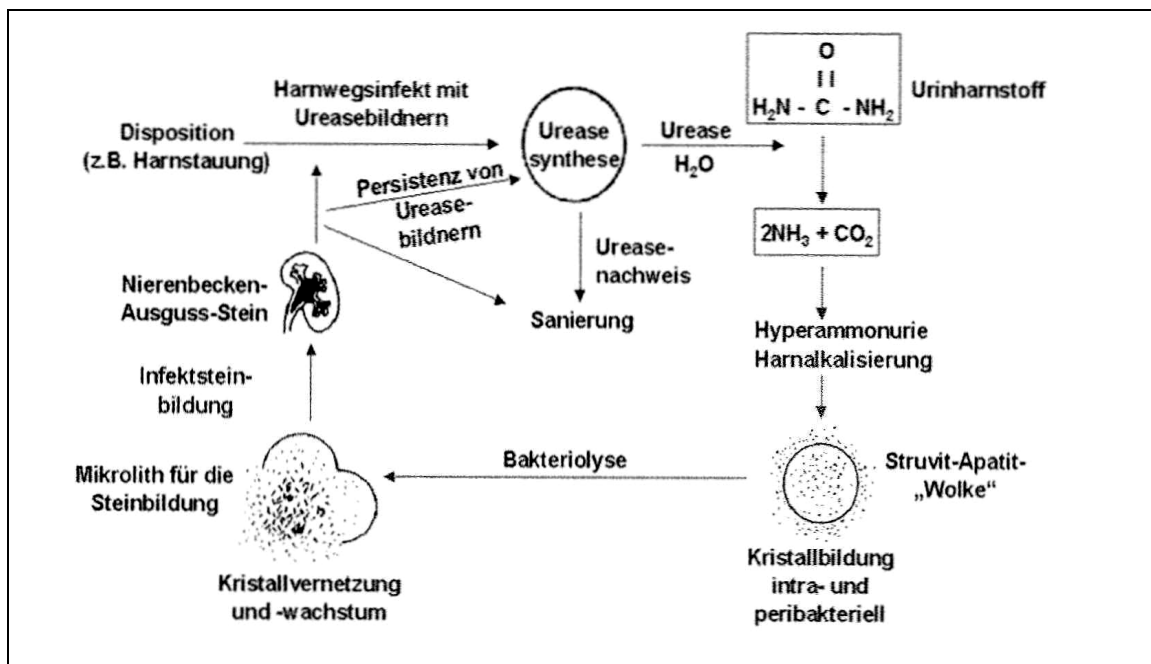


Abbildung 12 Pathogenese der Infektsteinbildung ²⁷

Weitere Risikofaktoren, die eine Infektsteinbildung begünstigen, sind Fremdkörper im Harntrakt (zum Beispiel Urinableitungen durch Katheter) sowie Harnleiterverletzungen.

Prädisponierende Erkrankungen sind unter anderem: distale renale tubuläre Azidose, primärer Hyperparathyreoidismus, Harnwegsobstruktionen, Markschwammniere, neurogene Blasenentleerungsstörungen, Urinableitungen aus Darmanteilen. ^{80, 81}

Durch die Harnwegsinfektion mit ureasebildenden Bakterien wird der Urin-harnstoff durch die Urease hydrolysiert. Es wird Ammoniak und Kohlendioxid gebildet. Ammoniak reagiert weiter mit Wasser. Dadurch kommt es zu einer Urinalkalisierung und zu einer Erhöhung der Ammonium-Ionen-Konzentration. Kohlendioxid reagiert über Kohlensäure zu Wasserstoffionen und Karbonationen (Abbildung 12). Durch die erhöhte Karbonationenkonzentration kommt es zum Einbau von Karbonationen in die Apatitstruktur. Apatit beginnt ab einem Harn-pH von 6,6 bis 7,8 auszukristallisieren. Struvitkristalle bilden sich ab einem pH-Wert von 7,2 bis 8,8. ⁸²

Verschiebt sich der Harn-pH in den neutralen bis basischen Bereich, werden die Bildungsprodukte für Apatit und Struvit überschritten, und es erfolgt eine Kristallisation.

Da sich die Bildungsbereiche von Struvit und Apatit bezüglich des pH - Wertes überlappen, erfolgt oft eine gleichzeitige Kristallisation der beiden Phosphatkomponenten.^{83, 84}

Die Bildung von Karbonatapatitsteinen ohne Struvit ist nicht pathognomonisch für einen Harnwegsinfekt mit harnstoffspaltenden Bakterien.

Die Infektsteinbildung ist auch an eine Hypozitraturie gekoppelt.

Ursache hierfür sind die Bakterien, die Ziträt als Energielieferanten verbrauchen.

Eine andere Ursache für eine Hypozitraturie ist die renale tubuläre Azidose, da durch die Azidose die Zitratausscheidung durch die vermehrte Zitratabsorption im Tubulus sinkt. Dadurch steht weniger Ziträt für die Komplexbildung mit Magnesium und Kalzium zur Verfügung.

Das Krankheitsbild der renalen tubulären Azidose (RTA), einer Störung der Wasserstoffionensekretion, ist durch weitere phosphatsteinbildende Faktoren gekennzeichnet. Diese Faktoren sind: Anstieg des Urin - pH - Wertes, Phosphaturie, hyperchlorämische Azidose, Hyperkalziurie.^{85, 86}

Auch Pyrophosphat, als Inhibitor der Phosphatsteinbildung, ist in verminderter Konzentration vorhanden. Dadurch wird die Umwandlung von kolloidalem Phosphat in Apatit durch die Blockierung der Ionenadsorption an Oberflächenunregelmäßigkeiten des Kristallgitters nicht gehemmt. Damit kann es zu einem gesteigerten Kristallwachstum kommen.⁶¹

Bei Harnwegsinfekten mit ureaseproduzierenden Bakterien kann auch eine erhöhte Exkretion von Mukoproteinen auftreten. Diese Mukoproteine besitzen eine erhöhte Bindungsaffinität für Phosphat und können dadurch eine Basis für die Einlagerung von Mineralien bilden.⁸⁷

6.3. Harnsäuresteine

Als Harnsäuresteine werden Harnsteine mit den Komponenten Harnsäure (Uricit) und/oder Harnsäure- Dihydrat und/oder Harnsäure- Monohydrat bezeichnet. Harnsäure, ein Purinderivat, entsteht hauptsächlich als ein Endprodukt des Purinstoffwechsels.



Abbildung 13 Harnsäurestein

Risikofaktoren für die Steinbildung sind :
niedriger Urin - pH - Wert
erhöhte Harnsäureausscheidung
geringes Urinvolumen

Ein niedriger Harn - pH fördert die Entstehung von Harnsäuresteinen, da der Anteil an unlöslicher nicht dissoziierter Harnsäure mit absteigendem pH - Wert zunimmt. Bei niedrigem Harn - pH ist auch eine geringere Harnsäurekonzentration für die Bildung von Harnsäurekristallen ausreichend. ⁸⁸

Hervorgerufen wird ein geringer Urin - pH - Wert unter anderem durch eine verminderte Produktion von Ammoniumionen, purin- und proteinreiche Nahrung (Verstärkung der Säurevalenzen). ^{89, 90}

Der Hauptanteil der Harnsäure wird über die Nieren ausgeschieden. Dabei ist die renale Ausscheidung durch die physiologischen Mechanismen der glomerulären Filtration, tubulären Rückresorption und der tubulären Sekretion gekennzeichnet. ⁹¹

Verschiedene Pharmaka wie Diuretika, Analgetika, Urikosurika, hohe Dosen von Salicylaten und Kontrastmitteln steigern die Harnsäureausscheidung durch Hemmung der Harnsäureresorption.

Auch Alkohol führt zu einer Hyperurikosurie, da die Harnsäureausscheidung vorübergehend gehemmt werden kann.⁹²

Weitere Ursachen für eine Hyperurikosurie können sein:^{93, 94, 95}

- Eine gesteigerte Aktivität der Phosphoribosyl- Pyrophosphat- Synthetase (X - chromosomal, Xp 22- 24), wodurch der Purinstoffwechsel gefördert wird und die Harnsäurekonzentration steigt.
- Bei vollständigem Mangel (Lesch- Nyhan- Syndrom) oder partiellem Mangel an Hypoxanthin- Guanin- Phosphoribosyltransferase (X- chromosomal) akkumuliert Phosphoribosyl- Pyrophosphat, so dass der Purinstoffwechsel gesteigert wird.
- Auch ein Defekt der Glukose- 6- Phosphatase (Glykogenspeichererkrankung Typ 1) führt über eine Erhöhung der Glucose- 6- Phosphat- Konzentration und über eine Erhöhung von Phosphoribosyl- Pyrophosphat zu einer gesteigerten Purinsynthese.

Andere disponierende Erkrankungen für eine Harnsäuresteinbildung sind Diabetes mellitus und Gicht.⁹⁶

6.4. Zystinsteine

Der Zystinstein hat eine rundliche bis ausgussförmige Form und ein gelblich bis honigfarbenes Aussehen. Seine Konsistenz ist weich und bröckelig.



Abbildung 14 Zystinstein

Bei der mikroskopischen Harnuntersuchung sieht man farblose, flache, hexagonale Kristalle und im Gefüge des Zystinsteines sind langgestreckte radiär angeordnete Zystinkristalle auffällig.

Im Röntgenbild sind Zystinsteine nur schwach schattengebend. Sie sind deshalb schwer ortbar und schwer zugänglich. Außerdem sind die Zystinkristalle eng aneinander gelagert und verzahnt und bieten daher nur wenig Angriffspunkte (Inhomogenitäten, Risse) für die Steinerzrümmerung.⁹⁷

Für die Bildung von Zystinsteinen ist eine der häufigsten genetischen Erkrankungen, die Zystinurie, verantwortlich.

Die Zystinurie, eine autosomal- rezessiv vererbte Stoffwechselstörung, beruht auf einer renalen tubulären und auch intestinalen Aminosäuretransportstörung.

Es werden 3 Phänotypen bezogen auf die Zystinausscheidung bei Heterozygoten (Klassifikation nach Rosenberg et al.) unterschieden. ^{98, 99}

Typ 1: bezeichnet den einfachen Träger mit einer Zystinausscheidung von 0 bis 100 $\mu\text{mol pro g Kreatinin}$. Der genetische Defekt ist auf dem Chromosom 2p21.1 lokalisiert, welches einen Aktivator des renalen und intestinalen basischen Aminosäuretransporters kodiert.

Typ 2 : ist gekennzeichnet durch einen Anstieg des Zystins von 900 bis 1470 $\mu\text{mol pro g Kreatinin}$.

Typ 3 : ist charakterisiert durch eine Zystinausscheidung von 100 bis 600 $\mu\text{mol pro g Kreatinin}$. Der genetische Defekt liegt auf dem Chromosom 19q13.1.

Durch den genetischen Defekt des Aminosäuretransporters im proximalen Tubulus und im Jejunum erfolgt eine verminderte Rückresorption beziehungsweise vermehrte Ausscheidung von Zystin, Arginin, Ornithin und Lysin. ¹⁰⁰

Klinisch von Bedeutung ist die vermehrte Ausscheidung von Zystin, da Zystin mit seiner geringen Löslichkeit leicht Kristalle und Konkremente in den Harnwegen und Nieren verursacht. Dabei bestimmt der Grad der Zystinurie das Steinbildungsrisiko. Als weitere steinbildende Faktoren begünstigen ein saurer Harn - pH und ein konzentriertes Harnvolumen die Kristallisation von Zystin. ¹⁰¹

Weiterhin spielen Ernährung (besonders tierisches Protein), metabolische Störungen, Harnwegsinfekte, Harnabflussbehinderungen eine Rolle bei der Steinbildung. ^{102, 103}

7. Methoden der Harnsteinanalyse

Eine spezifische Harnsteinanalyse ist die Basis für eine gezielte Metaphylaxe und Therapie der Steinerkrankung. Deshalb sollte eine sichere Differenzierung und Identifizierung der einzelnen Harnsteinkomponenten erfolgen.

Dabei sind insbesondere die verschiedenen Hydratstufen der Komponenten, die verschiedenen Kalziumphosphate mit unterschiedlichen Kalzium- Phosphat-Verhältnissen, die Purinderivate und die sehr seltenen medikamenteninduzierten Konkreme zu differenzieren.

Durch den überwiegend kristallinen Charakter der Harnsteinbestandteile bieten sich für die Analyse eine Reihe von chemischen, physikalischen und kristallographischen Verfahren an.

Die älteste Untersuchungsform ist die chemische Analyse. In der Form der Durchführung mit Hilfe kommerzieller Analysesets ist diese Analysenmethode sehr fehlerhaft. Sie identifiziert nur die in der Substanz enthaltenen Elemente beziehungsweise Moleküle und gibt keinen direkten Hinweis auf die konkrete Phasenzusammensetzung beziehungsweise Kristallart. Mit dieser Methode können auch nur sehr eingeschränkt die verschiedenen Phasen in Mischsteinen differenziert werden. Aus diesen Gründen sollte diese Analyseart nicht mehr durchgeführt werden (Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie).^{104, 105}

Bei der Auswahl und Bewertung der Harnsteinanalysemethoden muss berücksichtigt werden, dass oft nur wenige mg Substanz für die Analyse zur Verfügung stehen. Auch muss oft ein hoher Probendurchsatz mit minimalem Personalaufwand bewältigt werden.

Eine effektive und differenzierte Harnsteinanalyse für die Routineuntersuchung ermöglichen folgende Methoden: Infrarotspektroskopie, Röntgendiffraktion und Polarisationsmikroskopie.

7.1. Polarisationsmikroskopie

Diese Methode wird in einigen Laboren als Voruntersuchung zur ersten Einordnung und Einschätzung der Harnsteinsubstanz durchgeführt.

Grundprinzip: Das Prinzip der Methode beruht auf der Wechselwirkung von linear polarisiertem Licht mit dem optisch anisotropen, kristallinen Objekt. Durch die im Objekt bestehende Doppelbrechung, die charakteristische Werte für jede Kristallart besitzt, wird das einfallende linear polarisierte Licht in zwei Komponenten aufgespalten, die den Kristall mit unterschiedlicher Wellengeschwindigkeit durchsetzen. Beim Verlassen des Kristalls besitzen die beiden Wellen einen Gangunterschied. Im Analysator projizieren sich beide Komponenten auf die Schwingungsrichtung des Analysators und es kommt zur Interferenz. Durch die Interferenz werden bestimmte Wellenlängenbereiche aus dem weißen Licht ausgelöscht und es entstehen für jeden Kristall charakteristische Interferenzfarben. Weitere Identifizierungsmerkmale sind Morphologie, Brechungsindex und in Ausnahmefällen optischer Charakter und optische Achsigkeit.

Unter dem Mikroskop erfolgt zunächst im polarisierten Licht eine morphologische Charakterisierung der einzelnen Bestandteile des Präparates. Danach erfolgen eine Einschätzung der Interferenzfarben und der Vergleich der Brechungsindizes der Mineralkörner mit dem Brechungsindex der Immersionsflüssigkeit.

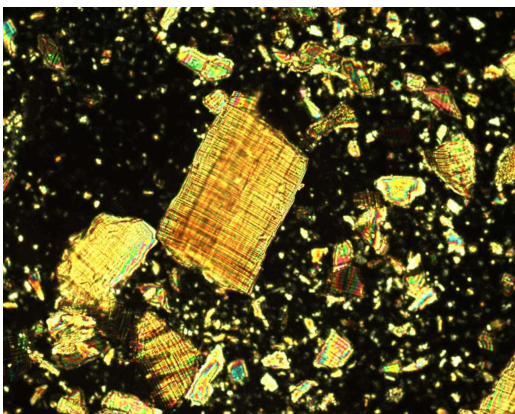


Abbildung 15 Whewellitkristalle (links)

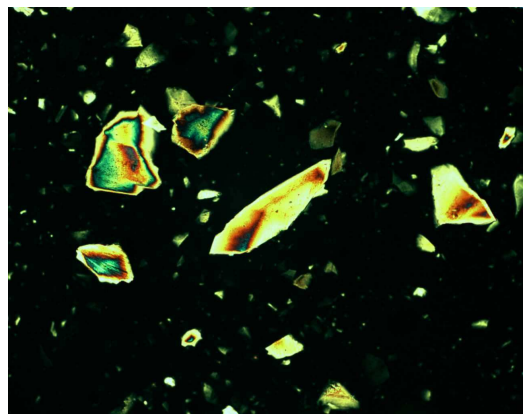


Abbildung 16 Weddellitkristalle (rechts)

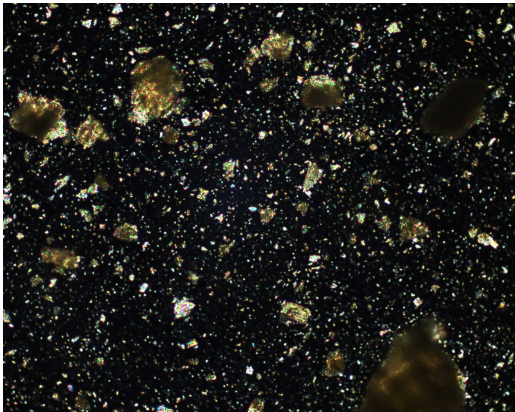


Abbildung 17 Harnsäurekristalle (links)

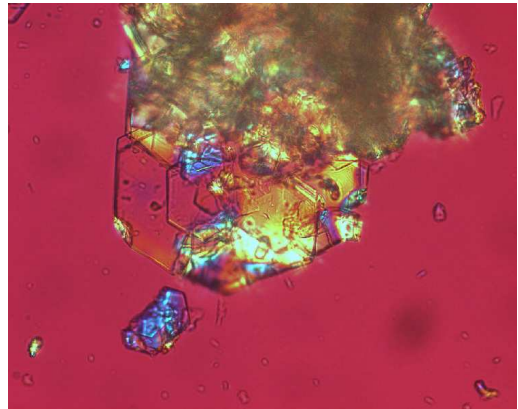


Abbildung 18 Zystinkristalle (rechts)

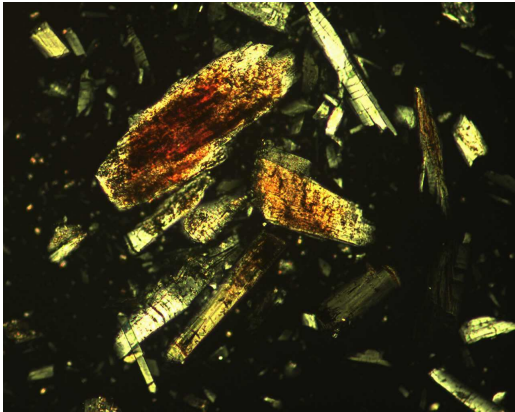


Abbildung 19 Brushitkristalle (links)

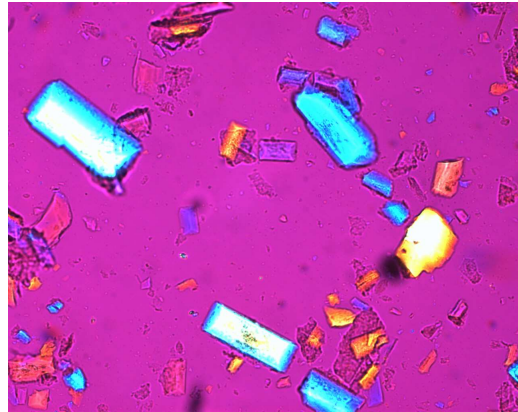


Abbildung 20 Struvitkristalle (rechts)

Vorteile: Für die Polarisationsmikroskopie wird nur eine geringe Probenmenge aus möglichst verschiedenen Gebieten des Harnsteins benötigt. Es können die Harnsteinbestandteile Whewellit, Weddellit, Struvit, Brushit, Zystin, die Gruppe der Kalziumphosphate und die Harnsäuregruppe auch als Mischsteine sicher identifiziert werden. ^{106, 107}

Nachteile: Eine quantitative Aussage über die Steinzusammensetzung ist nur eingeschränkt möglich. Das Ergebnis ist stark von der Erfahrung des Analytikers abhängig.

7.2. Infrarotspektroskopie

Die Grundlage dieser Untersuchungsmethode ist die Wechselwirkung der infraroten elektromagnetischen Strahlung mit den Molekülen beziehungsweise Atomgruppen der zu untersuchenden Substanz. Dadurch wird eine qualitative und quantitative Analyse von Substanzgemischen ermöglicht.

Eine Untersuchung des Materials ist am günstigsten als Festkörper. Dabei wird die pulverisierte Probe in ein Alkalihalogenpulver (KBr) eingebettet. Etwa 1 mg der Harnsteinsubstanz werden mit 200 mg Kaliumbromid (KBr) vermahlen und zu einer Tablette gepresst. Als Vergleichsprobe muss auch eine Tablette aus reinem Kaliumbromid hergestellt werden. Die Mess- und die Vergleichsprobe werden jeweils in das Gerät eingesetzt und im Wellenzahlbereich von mindestens 400 bis 3800 cm^{-1} untersucht.

Grundprinzip: Durch die einfallende Infrarotstrahlung werden die einzelnen Atomgruppen zu Schwingungen angeregt. Für die Atomgruppen (zum Beispiel PO_4^{3-} , CO_3^{2-} , C-OH, C-H, H_2O) treten charakteristische Absorptionsspektren auf, die aus Banden beziehungsweise Linien bestehen, die den Übergängen zwischen verschiedenen Schwingungszuständen entsprechen. Anhand der charakteristischen Spektren hinsichtlich Zahl, Lage und Form der Absorptionsbanden kann die Substanzidentifikation erfolgen. ¹⁰⁸

Die quantitative Auswertung der Bestandteile eines mehrkomponentigen Harnsteins ist durch Vergleich mit den Spektren von einzelnen Gemischreihen möglich. Computergestützte Auswertemechanismen mit Suchprogrammen ermöglichen einen automatischen Vergleich des Messspektrums mit gespeicherten Referenzspektren und führen zu Identifizierungsvorschlägen. Diese sollten jedoch in jedem Fall von gut geschultem Personal auf ihre Plausibilität geprüft werden. Auf diesem Wege ist auch eine quantitative Bestimmung der Harnsteinzusammensetzung möglich.

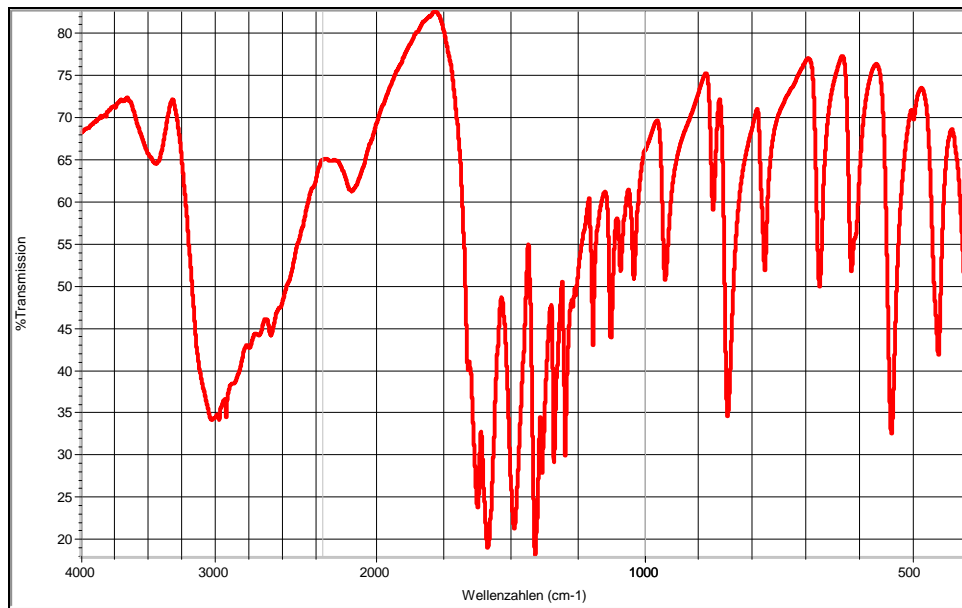


Abbildung 21 IR - Spektrogramm Zystin

Die etwas aufwendige Präparation der KBr- Tabletten kann bei Verwendung einer ATR- Zusatzeinheit (ATR= Abgeschwächte Totalreflexion) zu einem FTIR- Gerät (FTIR= Fouriertransformierte Infrarotspektroskopie) überflüssig werden. Bei dieser Methode, bei der die Infrarotmessung über die Messung der geschwächten Totalreflexion erfolgt, kann direkt am nativen, am besten mit pulverisiertem Steinmaterial gemessen werden.

Vorteile: Ein Vorteil dieser Methode ist, neben der erheblichen Zeiteinsparung, auch die Messung an weichen, schmierigen Materialien, die eine Herstellung von messfähigen, klaren KBr- Tabletten nicht erlauben.

Mit der Infrarotspektroskopie kann jede Harnsteinkomponente sicher identifiziert werden.

Nachteile: Schwierigkeiten bringt nur die Identifizierung von kleineren Anteilen bestimmter Komponenten in Mischsteinen, zum Beispiel bei Mischungen der verschiedenen Purinderivate wie Harnsäure, Harnsäuredihydrat, Ammoniumurat oder auch der Nachweis geringerer Anteile Kalziumoxalat neben Harnsäure. Auch die Differenzierung einzelner Kalziumphosphate wie Whitlockit und Oktokalziumphosphat von Apatit ist mit der Infrarotspektroskopie schwierig.

7.3. Röntgendiffraktion

Da der größte Anteil der Harnsteine aus kristallinem Material besteht, ist eine Analyse durch Beugung von Röntgenstrahlen am Kristallgitter möglich.

Grundprinzip: Ein Kristall besteht aus einem Kristallgitter mit einer gesetzmäßigen, periodischen und dreidimensionalen Anordnung von Atomen, Ionen oder Molekülen. Die Braggsche Gleichung beschreibt die Bedingung für die Beugung von Röntgenstrahlen am Kristallgitter.

$$n \cdot \lambda = 2d \cdot \sin \Theta$$

n= Ordnung

λ = Wellenlänge (nm)

d = Netzebenenabstand (nm)

Θ = Beugungswinkel (°)

Der Beugungswinkel und der Netzebenenabstand sind bei konstanter Wellenlänge kristall- und substanzspezifisch. Demzufolge enthält das Röntgenbeugungsbild eines Kristalls Interferenzlinien, die für jede Kristallart typisch sind. Dadurch besteht die Möglichkeit der Identifizierung und der quantitativen Analyse von Kristallen.¹⁰⁹

Die zu analysierenden Harnsteine müssen trocken verarbeitet werden. Der Harnstein ist möglichst so zu teilen, dass das Wachstumszentrum des Steines erfasst wird.

Wenn ein Kern und eine oder mehrere Hüllen erkennbar sind, werden aus dem jeweiligen Gebiet Proben entnommen. Erscheint der Stein homogen wird ein repräsentativer Teil weiterverarbeitet. Die Probe wird durch Zerreiben im Achatmörser pulverisiert und homogenisiert und auf einem Präparateträger festgedrückt.

Mit einer bestimmten Winkelgeschwindigkeit wird das Präparat um eine zum Röntgenstrahl senkrechte Achse gedreht. Der Bereich für den Reflexionswinkel beträgt 4 ° bis 40 °.

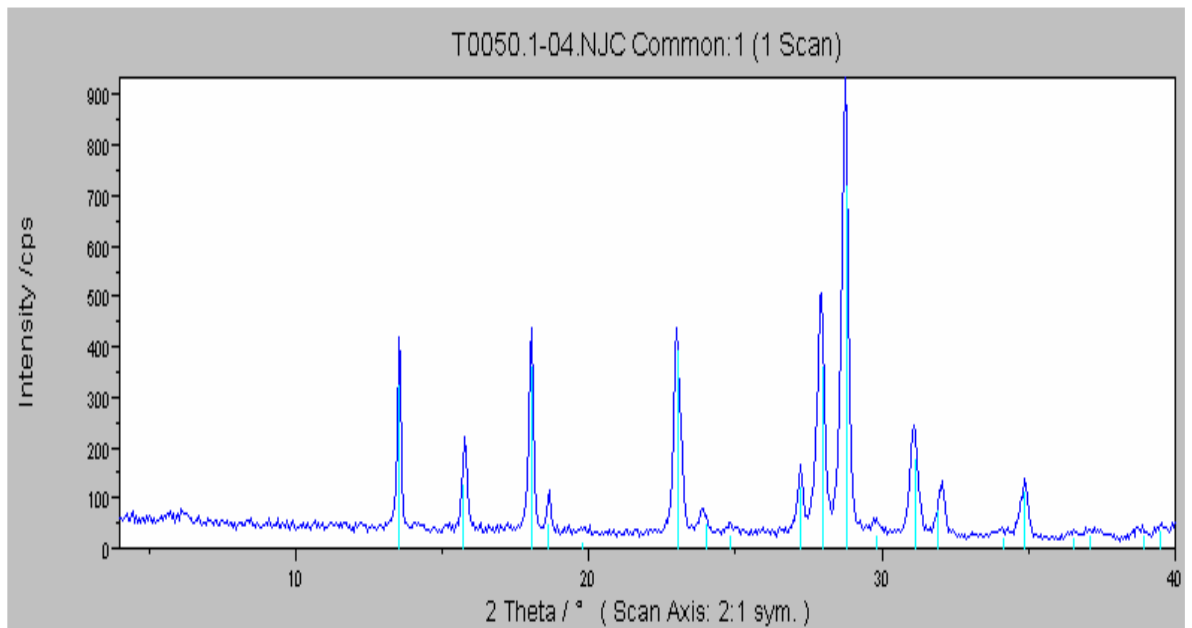


Abbildung 22 Röntgendiffraktogramm Harnsäure

Computergestützte Diffraktometer ermöglichen zusammen mit Probenwechslern eine automatische Messung und oft auch die Auswertung einer größeren Zahl von Harnsteinproben.

Die Auswertung der hergestellten Diagramme erfolgt durch Vergleich mit Interferenzkurven, mit Messwerten aus der Literatur oder durch Vergleich mit selbst hergestellten Diagrammen der reinen Harnsteinsubstanzen oder der mehrkomponentigen Harnsteine.

Bei einer computergestützten Auswertung kann mit Suchprogrammen auf Dateien von Röntgenbeugungsdaten wie die JCPDS- Datei des International Centre for Diffraction Data (JCPDS= Joint Committee on Powder Diffraction Standards früher American Society for Testing and Materials (ASTM)) oder auf selbst hergestellte Dateien zurückgegriffen werden.

Vorteile: Es kann eine schnelle und sichere Differenzierung der Kalziumoxalate, der Harnsäureformen und der Urate erfolgen.

Nachteile: Amorphe Bestandteile der Harnsteine können nicht identifiziert werden.

Zusammenfassend sei noch einmal darauf hingewiesen, dass die Harnsteinanalyse die wichtigste diagnostische Maßnahme nach der Steinentfernung ist. Die Methoden der Wahl sind heute die Infrarotspektroskopie und die Röntgendiffraktion in Kombination mit der Polarisationsmikroskopie.

Die chemische Analyse identifiziert nur die in der Substanz enthaltenen Elemente und kann nicht sicher die verschiedenen Harnsteinphasen in Mischsteinen differenzieren. Deshalb ist die Methode sehr fehlerhaft und sollte nicht mehr durchgeführt werden. Auch haben die Ringversuche zur Qualitätskontrolle der Harnsteinanalysen stets hohe Fehlerquoten bei den durchgeführten chemischen Analysen nachgewiesen.¹¹⁰

Die Infrarotspektroskopie wird in vielen Laboren für die Harnsteinanalyse verwendet, da sie schnell und zum Teil automatisch abläuft, gut dokumentierbar ist und einen geringen Substanzbedarf hat. Schwierigkeiten ergeben sich oft bei der Identifikation von kleineren Komponenten in Mischsteinen und bei der Differenzierung von Kalziumphosphaten.

Bei der Röntgendiffraktion ermöglichen moderne Auswerteprogramme eine einfache, schnelle und sehr genaue quantitative Analyse aller Harnsteinkomponenten einschließlich der verschiedenen Kalziumphosphate und der Purinderivate. Auch Artefakte und medikamenteninduzierte Steinbildungen können sicher identifiziert werden.

Von allen angewandten Analyseverfahren ist die Röntgendiffraktion die sicherste Methode für die Harnsteinanalyse. Das trifft besonders auch auf eine Kombination mit der Polarisationsmikroskopie als einleitende Untersuchung zu.

8. Eigene Untersuchungen

8.1. Material und Methode

Mit Kooperation der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. und dem Referenzinstitut für Biomedizin wurden insgesamt 37 Institute, Labore beziehungsweise Krankenhäuser eingeladen, sich an der Untersuchung zur Epidemiologie des Harnsteinleidens zu beteiligen.

In der vorliegenden Arbeit wurden 224.085 Harnsteinanalysen aus den Jahren 1977 bis 2006 ausgewertet. Von 37 angeschriebenen Instituten, Krankenhäusern beziehungsweise Laboren sendeten insgesamt 22 Analysezentren ihre Steinanalysenergebnisse. Die Zahl der Analysedaten, welche die einzelnen Institute zu dieser Arbeit beisteuern konnten, war naturgemäß sehr unterschiedlich. Einerseits waren es Labore, die nur einen sehr eng begrenzten Einzugsbereich haben und die teilweise auch nur Daten für einen begrenzten Zeitraum zur Verfügung stellen konnten. Leider konnten einige Einsendungen nicht berücksichtigt werden, da eine genaue Zuordnung von Geschlecht und Zeitpunkt des Steinabganges nicht möglich war. Andererseits konnten einige Labore, die einen überregionalen Einzugsbereich haben, eine sehr große Zahl von Daten zur Verfügung stellen.

Troisdorf- St. Joseph- Hospital, Klinik für Urologie (n= 77.663)

Berlin- Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Harnsteinlabor (n= 69.169)

Köln- Malteser Krankenhaus St. Hildegardis, Urologische Klinik (n= 33.227)

Pasewalk- Asklepios Klinik, Institut für Laboratoriumsmedizin (n= 9.573)

Tübingen- Universitätsklinikum, Urologische Klinik (n= 6.456)

Halle- Universitätsklinikum, Urologische Klinik (n= 5.537)

Augsburg- Laborgemeinschaft Schottdorf (n= 5.359)

Weingarten- Labor Dr. Gärtner (n= 3.479)

Jena- Universitätsklinikum, Apotheke- Klinische Pharmazie (n= 2.187)

Dresden- Krankenhaus Friedrichstadt, Institut für Klinische Chemie (n= 2.136)

Weiden- Laborgemeinschaft Dr. Buchwald (n= 1.761)

Erlangen- Universitätsklinikum, Urologische Klinik (n = 1.388)

Stuttgart- Katharinenhospital, Urologische Klinik (n= 1.145)

Paderborn- Krankenhaus St. Joseph, Apotheke (n= 883)
 Heilbronn- Klinikum, Institut für Laboratoriumsmedizin (n= 746)
 München- Labor Becker und andere (n= 686)
 Berlin-Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Institut für Klinische Chemie (n= 622)
 Nordhausen- Südharz- Krankenhaus, Zentrallabor (n= 606)
 Kiel- Kronshagen, Zentralinstitut der Bundeswehr (n= 555)
 Plön- Labor Dr. Krenz- Weinreich (n= 524)
 Aachen- Universitätsklinikum, Zentrallaboratorium (n= 408)
 Köln- Universitätsklinikum, Institut für Klinische Chemie (n= 145)



Abbildung 23 Geographische Lage der teilnehmenden Analyseorte

Die Analysedaten der einzelnen Labore lagen in sehr unterschiedlicher Form vor. Zum Teil waren die Ergebnisse schon in die vier Steinklassen eingeordnet. Zum größeren Teil standen nur die Harnsteinanalysen der Labore in Rohform zur Verfügung, so dass die Einordnung in die Steinklassen sowie zum Teil auch in Altersgruppen, getrennt nach dem Geschlecht, selbst vorgenommen wurde. Voraussetzung für die Berücksichtigung der Analysedaten war die Verwendung von physikalischen Methoden (Infrarotspektroskopie, Röntgendiffraktion, Polarisationsmikroskopie) für die Harnsteinanalyse. Die Analyseergebnisse wurden dem Geschlecht, der Altersgruppe und den vier Steinartenklassen zugeordnet, die sich pathogenetisch voneinander unterscheiden.

1. Steinklasse 1 – Kalziumsteine

Dazu zählen Kalziumoxalat- und Kalziumphosphat- Mischsteine, die aber keine Harnsäure, Harnsäuredihydrat, Harnsäuremonohydrat, andere Urate, Struvit, Newberyit oder Zystin enthalten. Im einzelnen kamen vor: Whewellit, Weddellit, Apatit, Brushit, Whitlockit.

2. Steinklasse 2 – Infektinduzierte Steine

Hierzu zählen alle Steine, die Struvit, Magnesiumammoniumurat, Newberyit oder Ammoniumhydrogenurat enthalten.

3. Steinklasse 3 – Harnsäurehaltige Steine

Diese Steine enthalten Harnsäure, Harnsäuredihydrat, Harnsäuremonohydrat oder sie liegen als Mischstein mit Kalziumoxalat und Kalziumphosphat vor.

4. Steinklasse 4 – Zystinsteine

Xanthin, 2,8- Dihydroxyadenin und Medikamente wurden als Harnsteinsubstanzen nicht berücksichtigt, da ihr Anteil an der Gesamthäufigkeit sehr gering ist (Tabelle 1). Artefakte wurden bei der statistischen Auswertung ebenfalls nicht berücksichtigt, da die Angaben sehr uneinheitlich waren.

Anhand der Daten der Labore Aachen- Universitätsklinikum, Paderborn- St. Joseph Krankenhaus, Kiel- Kronshagen, Zentralinstitut der Bundeswehr, Weiden- Laborgemeinschaft Dr. Buchwald, Halle- Universitätsklinikum, Nordhausen- Südharz-Krankenhaus, Stuttgart- Katharinenhospital, Erlangen- Universitätsklinikum, Berlin- Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Köln- Malteser Krankenhaus St. Hildegardis konnten für die Jahre 1993 bis 2006 von insgesamt 58.682 Analysen Informationen zu Geschlecht, Alter und Analyseergebnis jahresweise erfasst werden.

Das Alter wurde entsprechenden Altersklassen zugeordnet. Dabei wurden die Altersklassen analog der Altersgruppen des Statistischen Bundesamtes gebildet.¹¹¹ Für die Einordnung des Alters in die jeweiligen Altersgruppen wurde das Alter zum Zeitpunkt des Steinabganges gewertet.

Um genaue steinklassen- und geschlechtsspezifische Aussagen zur Altersabhängigkeit der Urolithiasis zu erhalten, wurden die Altersgruppen in Bezug zu den unterschiedlichen Altersanteilen der Bevölkerung gesetzt. Dabei wurden die Zahlen des Statistischen Bundesamtes für die Jahre 1993 bis 2006 zugrunde gelegt.¹¹¹

Die Auswertung der Informationen erlaubt nun Aussagen über das alters- und geschlechtsspezifische Verhalten relevanter Harnsteinklassen.

Um die Frage nach der regionalen Verteilung der Häufigkeiten der Harnsteinklassen zu untersuchen, wurden die Analyseergebnisse nach der geographischen Lage der einzelnen Analysezentren (Labore, Krankenhäuser) Regionen zugeordnet.

Dabei wurden folgende Regionen gebildet:

Region Norden: Pasewalk, Neuruppin, Plön

Region Süden: Erlangen, Tübingen, München, Stuttgart, Coburg

Region Osten: Jena, Dresden, Nordhausen, Halle, Berlin (Freie Universität)

Region Westen: Köln, Aachen, Paderborn, Troisdorf, Münster

Die Ergebnisse aus Laboren mit einem überregionalen Einzugsbereich, sind hier nur teilweise berücksichtigt.

Die statistische Aufarbeitung und Auswertung der Daten erfolgte einerseits durch Excel und andererseits durch das Programmsystem SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Version 14.

Für die Prüfung der Signifikanz wurde der Chi- Quadrat- Test verwendet.

Zur Möglichkeit einer Trenaussage wurden die Vorkommenshäufigkeiten der Harnsteinklassen einer Regressionsanalyse unterzogen. Dabei erfolgte die Berechnung einer Geraden nach der Methode der kleinsten Quadrate. Mit Hilfe der Regressionsanalyse ist es möglich, Trendlinien zur grafischen Anzeige von Trends heranzuziehen und zukünftige Werte vorherzusagen.

In den Ergebnistabellen wurden die relativen Häufigkeiten in Abhängigkeit vom Jahr, Geschlecht und Alter sowie in Abhängigkeit der Region dargestellt. Die signifikanten Abweichungen zu den Erwartungswerten wurden mit kleinen Sternen auf der rechten Seite gekennzeichnet. Dabei gilt :

* ($p < 0,05$) = signifikant

** ($p < 0,01$) = sehr signifikant

*** ($p < 0,001$) = höchst signifikant .

8.2. Ergebnisse

8.2.1. Kalziumsteine (Steinklasse 1)

Die Klasse der Kalziumsteine ist für beide Geschlechter die dominierende Steinart. Der Anteil der Kalziumsteine am Gesamtsteinaufkommen (Tabelle 2) beträgt bei den männlichen Patienten insgesamt über alle betrachteten Jahre 84,1 % und bei den weiblichen Patienten 81,3 %.

Bei Betrachtung des Anteils der Kalziumsteine an der Summe aller Steine über alle Jahre (Abbildung 24) zeigt sich entsprechend der statistisch ermittelten Trendlinie bei den männlichen Patienten ein Anstieg von etwa 82 % auf etwa 86 %, also ein Anstieg um 4 %. Bei den weiblichen Patienten ist aus der Trendlinie ein Anstieg von 79 % auf 83,5 % zu beobachten.

Die signifikanten negativen Abweichungen des Anteils der Kalziumsteine bei beiden Geschlechtern in den Jahren 1978 bis 1980/1981 lassen sich möglicherweise durch die vergleichsweise geringen Steinzahlen in diesen Jahren erklären und sind nicht unbedingt als repräsentativ zu betrachten.

Der aus der Abbildung 24 ersichtliche Abfall des Anteils der Kalziumsteine nach 1997 bis 2001 ist bei beiden Geschlechtern sehr deutlich, aber nicht ohne weiteres erklärbar.

Ab dem Jahr 2001 ist dann wieder ein deutlicher Anstieg zu verzeichnen.

Das Geschlechtsverhältnis der weiblichen zu den männlichen Patienten (Tabelle 2, Abbildung 25) beträgt in der Klasse der Kalziumsteine im Durchschnitt über alle Jahre 1 : 2,4. Betrachtet man die Entwicklung über die Jahre 1977 bis 2006 ergibt sich eine deutliche kontinuierliche Steigerung dieses Verhältnisses von 1 : 1,86 auf 1 : 2,7. Bei der Klasse der Kalziumsteine ist also eine deutliche Zunahme des Anteils der männlichen Patienten zu registrieren.

Jahr	n gesamt männlich	Steinklasse 1 männlich		n gesamt weiblich	Steinklasse 1 weiblich		Sex ratio	
		n	%		n	%	m	w
1977	308	259	84,1%	172	139	80,8%	1,86	1
1978	616	456	74,0% *	348	249	71,6% *	1,83	1
1979	1735	1386	79,9%	1012	761	75,2% *	1,82	1
1980	3063	2463	80,5% *	1675	1246	74,4% **	1,98	1
1981	3787	3134	82,8%	1991	1530	76,8% *	2,05	1
1982	4435	3719	83,9%	2243	1845	82,3%	2,02	1
1983	4461	3762	84,3%	2103	1734	82,5%	2,17	1
1984	4748	3989	84,0%	2303	1916	83,2%	2,1	1
1985	4768	4047	84,9%	2424	2027	83,6%	2	1
1986	5058	4273	84,5%	2475	2038	82,3%	2,1	1
1987	4586	3862	84,2%	2177	1790	82,2%	2,16	1
1988	4674	4030	86,2%	2153	1807	83,9%	2,23	1
1989	3997	3346	83,7%	1811	1421	78,5%	2,35	1
1990	7064	6008	85,1%	3163	2575	81,4%	2,33	1
1991	6416	5454	85,0%	2887	2341	81,1%	2,33	1
1992	6560	5492	83,7%	2601	2150	82,7%	2,55	1
1993	6773	5815	85,9%	2750	2299	83,6%	2,53	1
1994	7065	6018	85,2%	2698	2269	84,1%	2,65	1
1995	4705	3928	83,5%	1918	1570	81,9%	2,5	1
1996	5438	4537	83,4%	2140	1719	80,3%	2,64	1
1997	7483	6473	86,5% *	2966	2504	84,4%	2,59	1
1998	7887	6731	85,3%	3201	2689	84,0%	2,5	1
1999	9789	8087	82,6%	4099	3248	79,2%	2,49	1
2000	13346	10947	82,0% *	5141	4110	79,9%	2,66	1
2001	8755	7170	81,9% *	3474	2651	76,3% **	2,7	1
2002	4004	3427	85,6%	1487	1222	82,2%	2,8	1
2003	4337	3737	86,2%	1578	1316	83,4%	2,84	1
2004	3680	3170	86,1%	1373	1154	84,0%	2,75	1
2005	3486	3005	86,2%	1304	1063	81,5%	2,83	1
2006	3910	3299	84,4%	1484	1232	83,0%	2,7	1
gesamt	156.934	132.024	84,1%	67.151	54.615	81,3%	2,4	1

Tabelle 2 Steinklasse 1 (Kalziumsteine) * p< 0,05 , ** p< 0,01

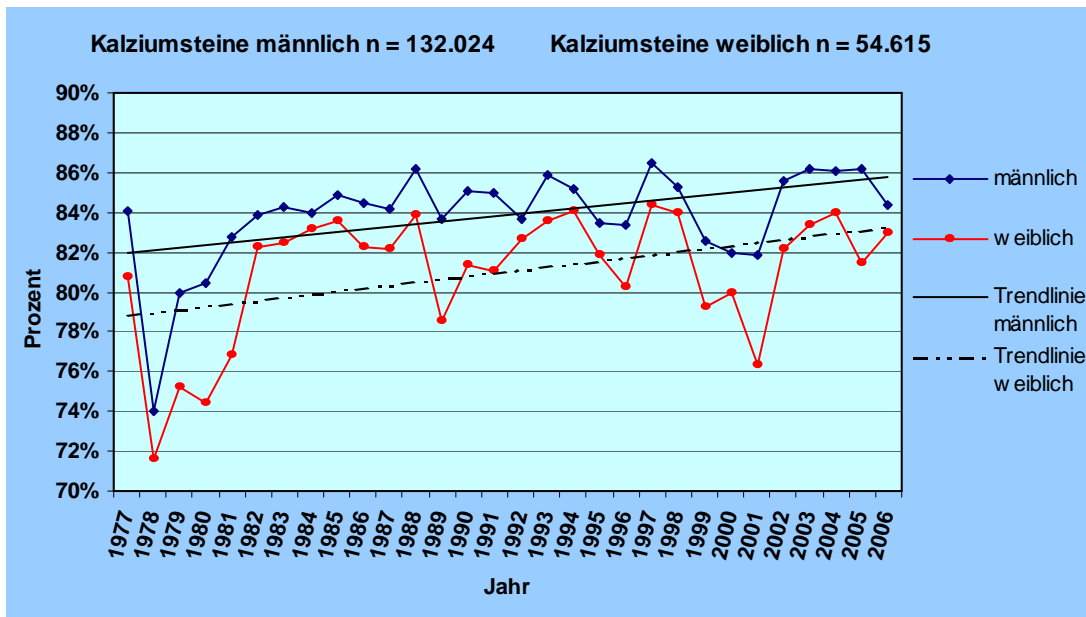


Abbildung 24 Steinklasse 1 (Kalziumsteine)

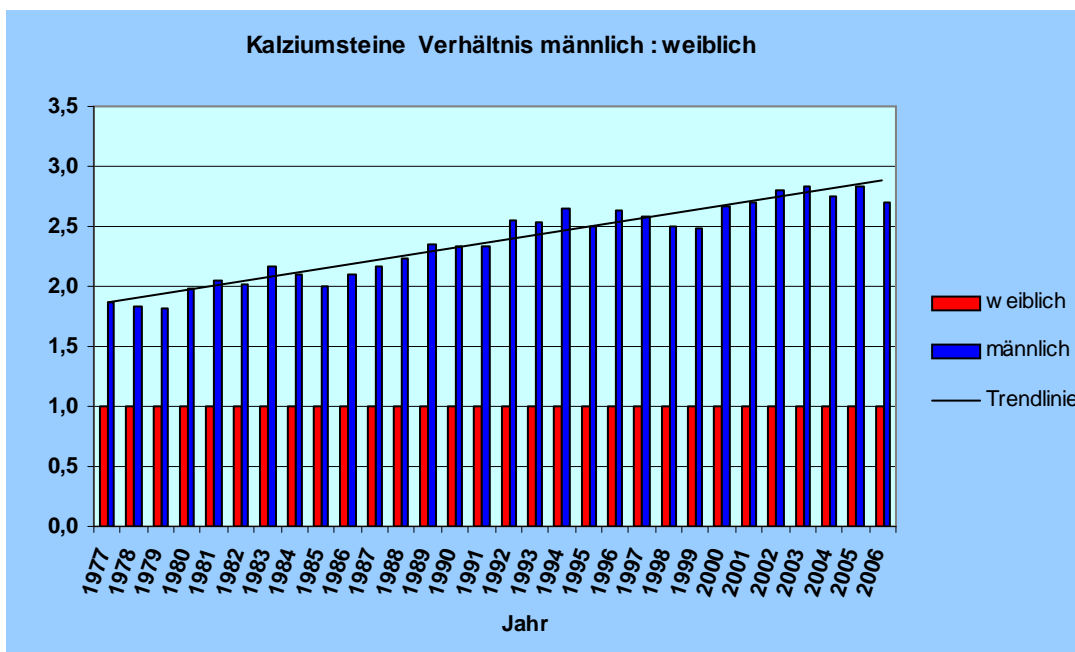


Abbildung 25 Geschlechtsverhältnis Kalziumsteine

8.2.2. Infektinduzierte Harnsteine (Steinklasse 2)

Die Klasse der Infektsteine (Tabelle 3, Abbildung 26) hat bei den männlichen Patienten einen Anteil von nur 3,8 % an der Gesamtsteinzahl über alle Jahre. Die weiblichen Patienten in dieser Steinklasse haben dagegen einen Anteil von 11,0 %. Die Trendlinie (Abbildung 26) der Jahre 1977 bis 2006 zeigt für beide Geschlechter einen deutlichen Abfall in dieser Steinklasse, bei den männlichen Patienten von 4,9 % auf 3,3 % und bei den weiblichen Patienten noch deutlicher von 13,5 % auf 9,2 %.

Werden die Anteile der Infektsteine in den einzelnen Jahren betrachtet, so kann bei beiden Geschlechtern eine wellenartige Entwicklung mit positiven und negativen Abweichungen von der Trendlinie beobachtet werden. Diese Abweichungen sind signifikant bis hochsignifikant (Tabelle 3).

Das Geschlechtsverhältnis der weiblichen zu den männlichen Patienten (Tabelle 3, Abbildung 27) beträgt insgesamt über alle Jahre 1 : 0,8.

Es schwankt in den einzelnen Jahren relativ stark, aber die Trendlinie zeigt einen Anstieg von 1 : 0,61 auf 1 : 0,95.

Das zeigt, dass der Anteil der männlichen Patienten im Vergleich mit der Zahl der weiblichen Patienten mit Infektsteinen im Verlauf der Jahre gestiegen ist.

Jahr	n gesamt männlich	Steinklasse 2 männlich		n gesamt weiblich	Steinklasse 2 weiblich		Sex ratio	
		n	%		n	%	m	w
1977	308	15	4,9%	172	28	16,3% *	0,54	1
1978	616	50	8,1% **	348	59	17,0% **	0,85	1
1979	1735	78	4,5%	1012	147	14,5% **	0,53	1
1980	3063	135	4,4%	1675	260	15,5% **	0,52	1
1981	3787	156	4,1%	1991	282	14,2% **	0,55	1
1982	4435	124	2,8% **	2243	233	10,4%	0,53	1
1983	4461	119	2,7% **	2103	216	10,3%	0,55	1
1984	4748	167	3,5%	2303	226	9,8%	0,74	1
1985	4768	157	3,3%	2424	237	9,8%	0,66	1
1986	5058	179	3,5%	2475	257	10,4%	0,7	1
1987	4586	184	4,0%	2177	228	10,5%	0,81	1
1988	4674	152	3,3% *	2153	219	10,2%	0,7	1
1989	3997	186	4,7% *	1811	237	13,1% *	0,78	1
1990	7064	335	4,7% **	3163	366	11,6%	0,92	1
1991	6416	290	4,5% **	2887	348	12,1%	0,83	1
1992	6560	282	4,3% *	2601	271	10,4%	1,04	1
1993	6773	259	3,8%	2750	298	10,8%	0,87	1
1994	7065	258	3,7%	2698	262	9,7% *	0,98	1
1995	4705	155	3,3%	1918	170	8,9% *	0,91	1
1996	5438	192	3,5%	2140	215	10,0%	0,89	1
1997	7483	216	2,9% **	2966	278	9,4% *	0,78	1
1998	7887	232	2,9% **	3201	277	8,7% **	0,84	1
1999	9789	384	3,9%	4099	446	10,9%	0,86	1
2000	13346	576	4,3% **	5141	577	11,2%	1	1
2001	8755	452	5,2% **	3474	509	14,7% **	0,89	1
2002	4004	114	2,8% **	1487	146	9,8%	0,78	1
2003	4337	105	2,4% **	1578	172	10,9%	0,61	1
2004	3680	100	2,7% **	1373	123	9,0% *	0,81	1
2005	3486	110	3,2%	1304	143	11,0%	0,77	1
2006	3910	129	3,3%	1484	136	9,2% *	0,95	1
gesamt	156.934	5.891	3,8%	67.151	7.366	11,0%	0,8	1

Tabelle 3 Steinklasse 2 (Infektsteine) * p<0,05 , ** p<0,01 , *** p<0,001

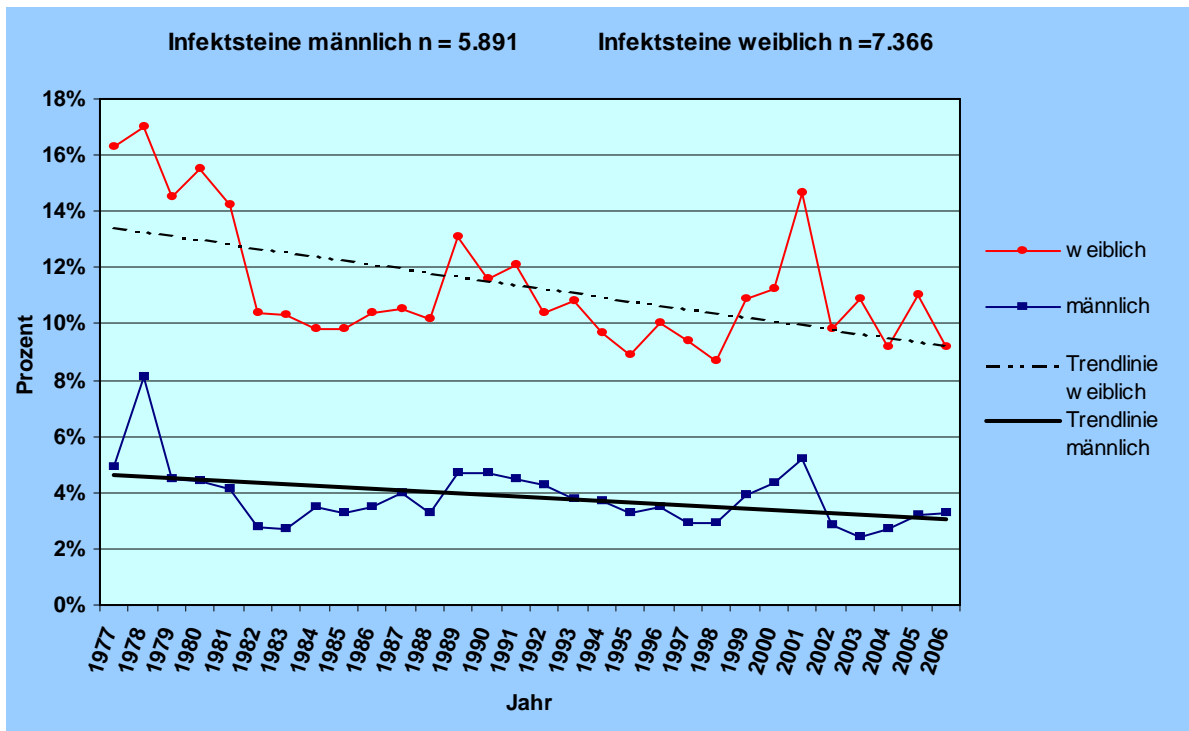


Abbildung 26 Steinklasse 2 (Infektsteine)

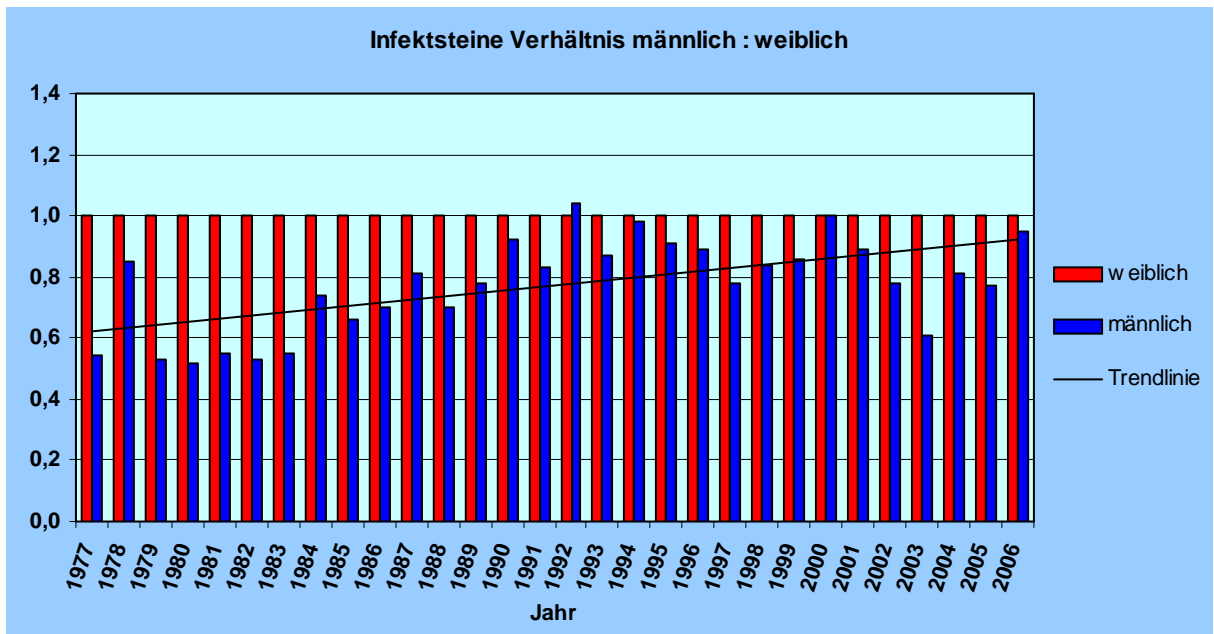


Abbildung 27 Geschlechtsverhältnis Infektsteine

8.2.3. Harnsäuresteine (Steinklasse 3)

Der Anteil der Harnsäuresteine an der Gesamtsteinzahl über alle Jahre (Tabelle 4) beträgt bei den männlichen Patienten 11,7 % und bei den weiblichen Patienten 7,0 %, also deutlich weniger.

Die Trendlinie (Abbildung 28) über die Jahre 1977 bis 2006 zeigt bei den männlichen Patienten einen deutlichen Abfall von 13 % auf 11 %, dagegen bleibt bei den weiblichen Patienten die Trendlinie konstant bei 7 %.

Die Schwankungen um die Trendlinie sind bei beiden Geschlechtern in einzelnen Jahren signifikant bis höchstsignifikant.

Das Verhältnis der weiblichen Patienten zu den männlichen Patienten beträgt insgesamt über alle Jahre 1 : 3,92. In den einzelnen Jahren schwankt dieses Verhältnis zwar, aber die Trendlinie ist über alle Jahre konstant ohne eine positive oder negative Steigung.

Jahr	n gesamt männlich	Steinklasse 3 männlich		n gesamt weiblich	Steinklasse 3 weiblich		Sex ratio	
		n	%		n	%	m	w
1977	308	33	10,7%	172	3	1,7% *	11	1
1978	616	107	17,4% **	348	33	9,5%	3,24	1
1979	1735	262	15,1% **	1012	97	9,6% **	2,7	1
1980	3063	437	14,3% **	1675	158	9,4% **	2,77	1
1981	3787	475	12,5%	1991	160	8,0%	2,97	1
1982	4435	576	13,0% *	2243	149	6,6%	3,87	1
1983	4461	557	12,5%	2103	139	6,6%	4	1
1984	4748	561	11,8%	2303	145	6,3%	3,87	1
1985	4768	539	11,3%	2424	147	6,1%	3,67	1
1986	5058	587	11,6%	2475	169	6,8%	3,47	1
1987	4586	526	11,5%	2177	142	6,5%	3,7	1
1988	4674	476	10,2% *	2153	109	5,1% **	4,37	1
1989	3997	449	11,2%	1811	140	7,7%	3,21	1
1990	7064	691	9,8% ***	3163	197	6,2%	3,51	1
1991	6416	639	10,0% **	2887	177	6,1%	3,61	1
1992	6560	734	11,2%	2601	168	6,5%	4,37	1
1993	6773	676	10,0% **	2750	138	5,0% **	4,9	1
1994	7065	764	10,8% *	2698	145	5,4% **	5,27	1
1995	4705	606	12,9% *	1918	166	8,7% *	3,65	1
1996	5438	688	12,7% *	2140	191	8,9% **	3,6	1
1997	7483	759	10,1% **	2966	172	5,8% *	4,4	1
1998	7887	908	11,5%	3201	213	6,7%	4,26	1
1999	9789	1287	13,1% **	4099	371	9,1% ***	3,47	1
2000	13346	1775	13,3% **	5141	417	8,1% **	4,26	1
2001	8755	1087	12,4% *	3474	275	7,9% *	3,95	1
2002	4004	442	11,0%	1487	104	7,0%	4,25	1
2003	4337	483	11,1%	1578	77	4,9% **	6,27	1
2004	3680	401	10,9%	1373	86	6,3%	4,66	1
2005	3486	357	10,2% *	1304	88	6,7%	4,06	1
2006	3910	471	12,0%	1484	101	6,8%	4,66	1
gesamt	156.934	18.353	11,7%	67.151	4.677	7,0%	3,92	1

Tabelle 4 Steinklasse 3 (Harnsäuresteine) * p<0,05 , ** p<0,01 , * p<0,001**

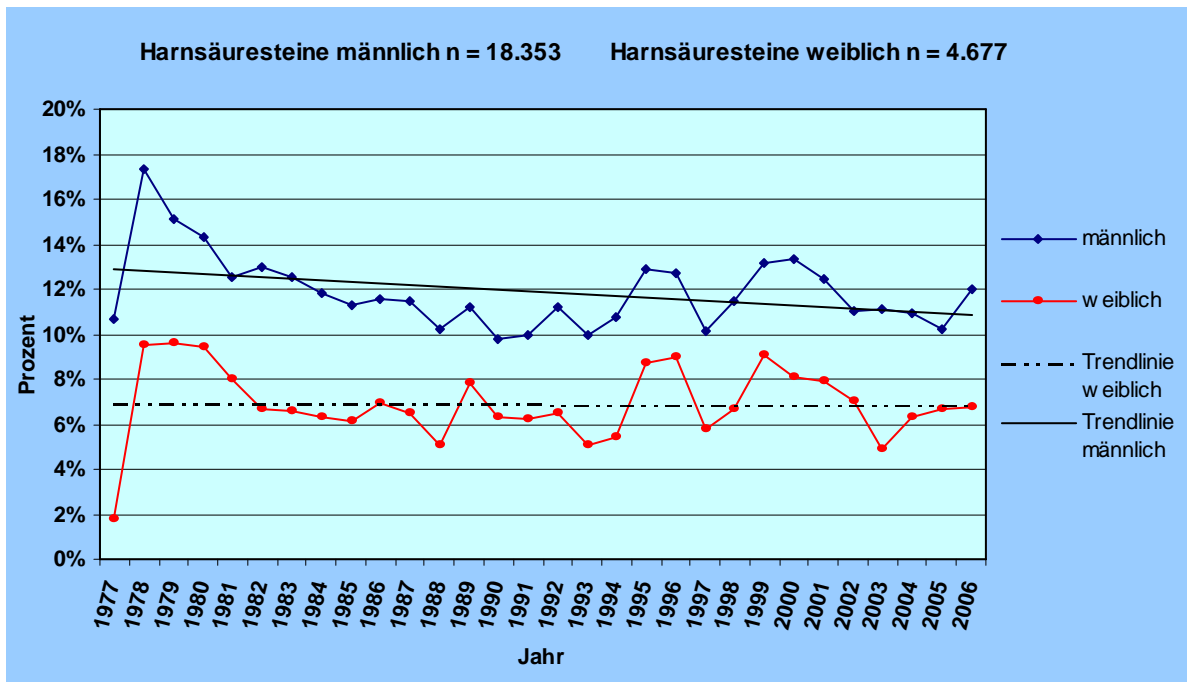


Abbildung 28 Steinklasse 3 (Harnsäuresteine)

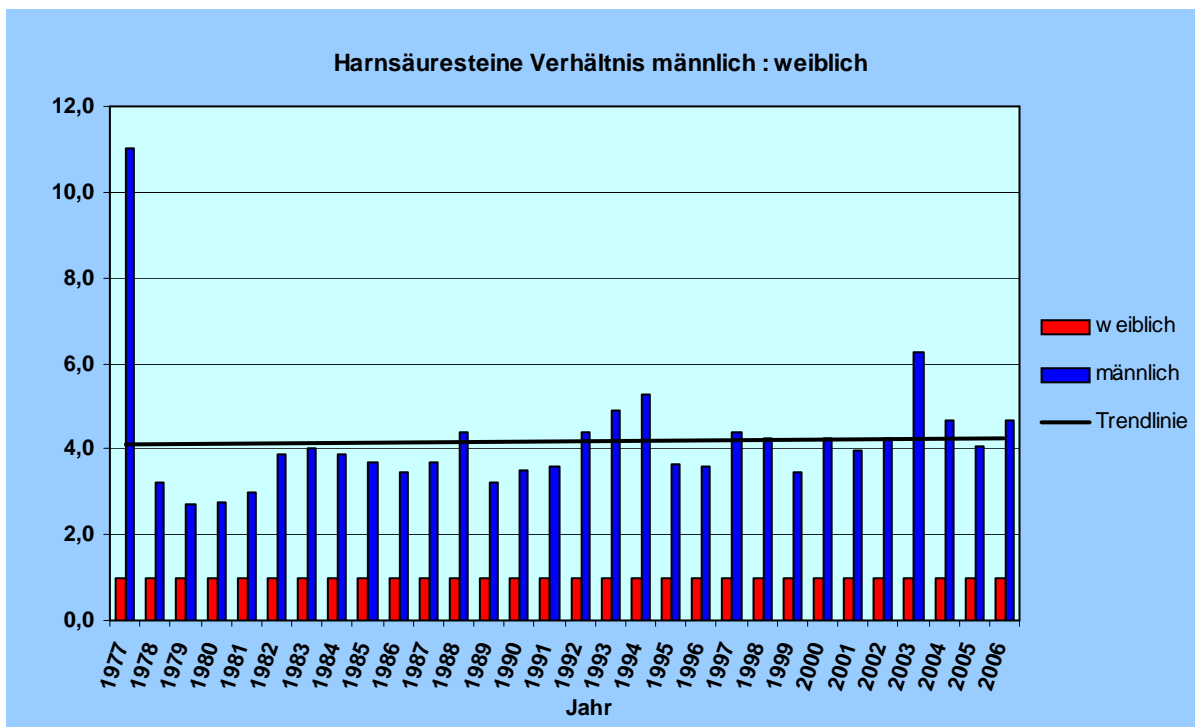


Abbildung 29 Geschlechtsverhältnis Harnsäuresteine

8.2.4. Zystinsteine (Steinklasse 4)

Gemessen am Gesamtsteinaufkommen ist die Zahl der Zystinsteine sehr gering (Tabelle 5, Abbildung 30).

Der Anteil beträgt im Mittel über alle Jahre bei den männlichen Patienten 0,4 % und bei den weiblichen Patienten 0,7 %. Insgesamt wurden über alle Jahre nur 1.159 Zystinsteine registriert. Wegen dieser geringen Zahl ist eine statistische Aussage in Abhängigkeit von den einzelnen Jahren nur eingeschränkt möglich.

Aus dem Verlauf der Trendlinie über die Jahre 1977 bis 2006 ist bei beiden Geschlechtern ein leichtes Absinken der Anteile der Zystinsteine am Gesamtaufkommen zu verzeichnen. Statistisch signifikante Abweichungen von der Trendlinie kommen nur sehr vereinzelt vor.

Das Verhältnis der weiblichen zu den männlichen Patienten (Tabelle 5, Abbildung 31) beträgt im Durchschnitt über alle Jahre 1 : 1,35. In einzelnen Jahren schwankt dieses Verhältnis zum Teil recht erheblich, das ist aber bei der geringen Zahl der Zystinsteine pro Jahr nicht verwunderlich.

Die Trendlinie des Geschlechtsverhältnisses über alle Jahre sinkt nur ganz leicht.

Jahr	n gesamt männlich	Steinklasse 4 männlich		n gesamt weiblich	Steinklasse 4 weiblich		Sex ratio	
		n	%		n	%	m	w
1977	308	1	0,3%	172	2	1,2%	0,5	1
1978	616	3	0,5%	348	7	2,0% *	0,43	1
1979	1735	9	0,5%	1012	7	0,7%	1,29	1
1980	3063	28	0,9% **	1675	11	0,7%	2,55	1
1981	3787	22	0,6%	1991	19	1,0%	1,16	1
1982	4435	16	0,4%	2243	16	0,7%	1	1
1983	4461	23	0,5%	2103	14	0,7%	1,64	1
1984	4748	31	0,7% *	2303	16	0,7%	1,94	1
1985	4768	25	0,5%	2424	13	0,5%	1,92	1
1986	5058	19	0,4%	2475	11	0,4%	1,73	1
1987	4586	14	0,3%	2177	17	0,8%	0,82	1
1988	4674	16	0,3%	2153	18	0,8%	0,89	1
1989	3997	16	0,4%	1811	13	0,7%	1,23	1
1990	7064	30	0,4%	3163	25	0,8%	1,2	1
1991	6416	33	0,5%	2887	21	0,7%	1,57	1
1992	6560	52	0,8% **	2601	12	0,5%	4,33	1
1993	6773	23	0,3%	2750	15	0,5%	1,53	1
1994	7065	25	0,4%	2698	22	0,8%	1,14	1
1995	4705	16	0,3%	1918	12	0,6%	1,33	1
1996	5438	21	0,4%	2140	15	0,7%	1,4	1
1997	7483	35	0,5%	2966	12	0,4% *	2,92	1
1998	7887	16	0,2% **	3201	22	0,7%	0,73	1
1999	9789	31	0,3%	4099	34	0,8%	0,91	1
2000	13346	48	0,4%	5141	37	0,7%	1,3	1
2001	8755	46	0,5%	3474	39	1,1% *	1,18	1
2002	4004	21	0,5%	1487	15	1,0%	1,4	1
2003	4337	12	0,3%	1578	13	0,8%	0,92	1
2004	3680	9	0,2%	1373	10	0,7%	0,9	1
2005	3486	14	0,4%	1304	10	0,8%	1,4	1
2006	3910	11	0,3%	1484	15	1,0%	0,73	1
gesamt	156.934	666	0,4%	67.151	493	0,7%	1,35	1

Tabelle 5 Steinklasse 4 (Zystinsteine) * p<0,05 , ** p<0,01

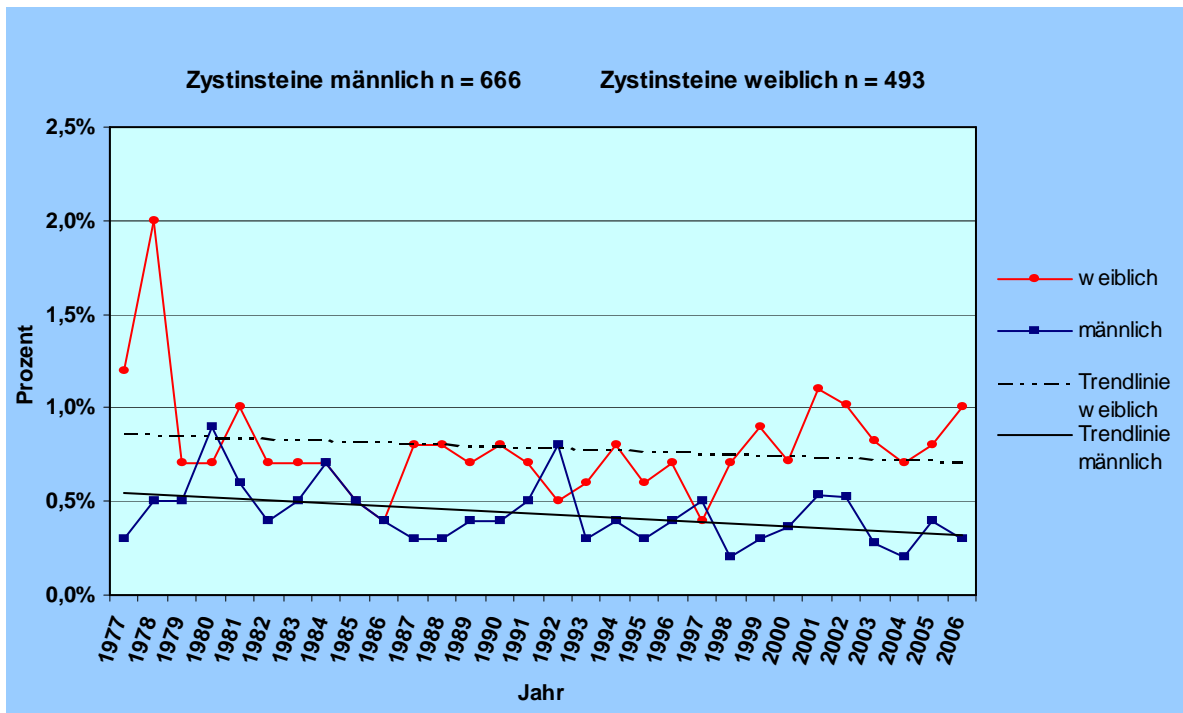


Abbildung 30 Steinklasse 4 (Zystinsteine)

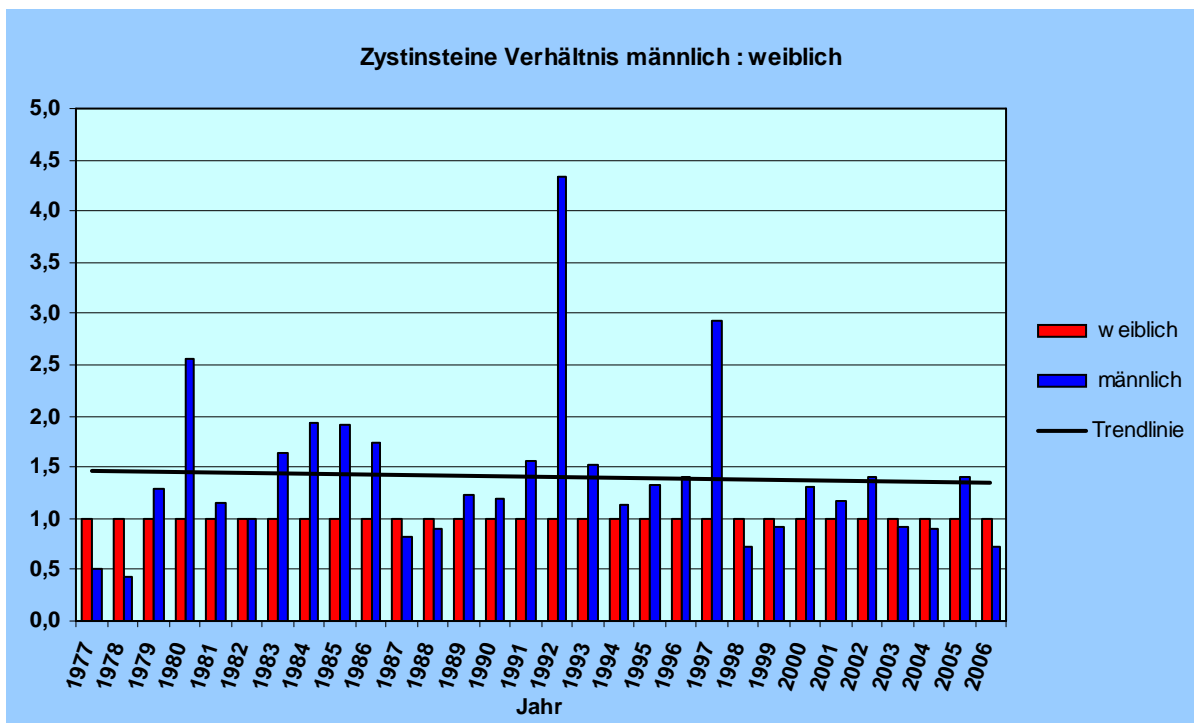


Abbildung 31 Geschlechtsverhältnis Zystinsteine

8.2.5. Altersverteilung Kalziumsteine

Die Abbildungen 32 und 33 sowie die Tabelle 6 dokumentieren die Alters- und Geschlechtsverteilung der Kalziumsteine für die Jahre 1993 bis 2006.

Die geringsten Häufigkeitsraten liegen im Kindes- (Altersklasse 0- 9 Jahre) und im Jugendalter (Altersklasse 10- 19 Jahre). Mit der Altersgruppe 20- 29 Jahre erfolgt ein steiler Anstieg bis zur Altersgruppe 30- 39 Jahre, wobei in diesen Altersgruppen weibliche Patienten häufiger betroffen sind als männliche Patienten.

Während bei den männlichen Steinträgern nun ein Anstieg zu den Altersgruppen 40- 49 und 50- 59 mit der Ausbildung eines Altersgipfels bei 60- 69 Jahren erfolgt, ist bei den weiblichen Steinträgern das Erreichen eines Plateaus in den Altersklassen 30- 69 Jahre zu beobachten.

Bei den männlichen Patienten liegt das Hauptmaximum mit 23,6 % in der Altersgruppe 60- 69 Jahre.

Für die weiblichen Steinträger ist die Entstehung eines Doppelgipfels in den Altersgruppen 40- 49 Jahre und 60- 69 Jahre mit jeweils 19,8 % charakteristisch.

Für die Altersgruppen über 70 Jahre ist ein starker Abfall zu beobachten, wobei die prozentuale Häufigkeit der Altersgruppe 70- 79 Jahre mit 9,9 % für die männlichen Patienten beziehungsweise 10,2 % für die weiblichen Patienten über der Häufigkeit der Altersgruppe 20- 29 Jahre mit 6,2 % für die männlichen Patienten beziehungsweise 8,3 % für die weiblichen Patienten liegt.

Das Erkrankungsverhältnis männlich : weiblich für die Klasse der Kalziumsteine insgesamt beträgt 2,6 : 1. Werden die Geschlechtsraten der einzelnen Altersklassen (Tabelle 6) betrachtet, so wird deutlich, dass bei den Kalziumsteinen Männer mit zunehmendem Alter weitaus häufiger (2,35 bis 3,13 mal) betroffen sind als Frauen.

Jahr	n gesamt	Altersgruppen in Jahren								
		0 - 9	10 - 19	20 - 29	30 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 - 79	80 -
1993 m	453	4	2	37	84	84	104	83	47	8
	w	196	0,9%	0,4%	8,2%	18,5%	18,5%	23,0%	18,3% *	10,4%
1994 m	546	4	1	26	35	37	43	26	22	2
	w	240	2,0% *	0,5%	13,3%	17,9%	18,9%	21,9%	13,3% *	11,2%
1995 m	716	8	4	55	107	75	124	112	47	14
	w	240	1,5% **	0,7%	10,1% **	19,6% *	13,7% **	22,7%	20,5%	8,6%
1996 m	871	3	5	29	40	44	50	38	25	6
	w	382	1,3%	2,1%	12,1% *	16,7%	18,3%	20,8%	15,8%	10,4%
1997 m	2723	11	6	44	121	138	169	140	65	22
	w	283	1,5% **	0,8%	6,1%	16,9%	19,3%	23,6%	19,6% *	9,1%
1998 m	5355	2	5	26	53	57	64	51	21	4
	w	2052	0,7%	1,8%	9,2%	18,7%	20,1%	22,6%	18,0%	7,4%
1999 m	871	6	7	72	158	168	179	177	80	24
	w	382	0,7%	0,8%	8,3% *	18,1%	19,3%	20,6%	20,3% *	9,2%
1997 m	2723	12	22	148	412	546	576	717	241	49
	w	1072	0,4%	0,8%	5,4%	15,1%	20,1%	21,2%	26,3% **	8,9%
1998 m	5355	6	22	93	200	182	196	246	100	27
	w	2052	0,6%	2,1%	8,7%	18,7%	17,0% *	18,3%	22,9% *	9,3%
1999 m	5369	14	39	244	777	1094	1217	1413	483	74
	w	2052	0,3% *	0,7%	4,6% **	14,5% *	20,4%	22,7% *	26,4% **	9,0% *
2000 m	5369	9	31	165	345	395	412	425	231	39
	w	2125	0,4%	1,5%	8,0%	16,8%	19,2%	20,1%	20,7%	11,3%
2001 m	5369	22	37	334	841	1052	1149	1322	552	60
	w	2125	0,4%	0,7%	6,2%	15,7%	19,6%	21,4%	24,6%	10,3%
2002 m	6165	15	38	144	393	422	408	434	218	53
	w	2387	0,7%	1,8%	6,8% *	18,5%	19,9%	19,2%	20,4%	10,3%
2003 m	6165	23	72	362	905	1281	1223	1622	589	88
	w	2387	0,4%	1,2% *	5,9%	14,7%	20,8%	19,8%	26,3% **	9,6%
2004 m	4221	14	42	194	443	458	420	517	262	37
	w	1514	0,6%	1,8%	8,1%	18,6%	19,2%	17,6% *	21,7% *	11,0%
2005 m	4221	22	43	257	705	878	824	991	426	75
	w	1514	0,5%	1,0%	6,1%	16,7%	20,8%	19,5% *	23,5%	10,1%
2006 m	3295	14	16	219	573	650	675	766	323	59
	w	1163	0,4%	0,5% *	6,6%	17,4% *	19,7%	20,5%	23,2%	9,8%
2007 m	3295	3	24	108	214	245	203	225	114	27
	w	1336	0,3%	2,1%	9,3%	18,4%	21,1%	17,5%	19,3%	9,8%
2008 m	3729	21	39	276	586	784	765	819	381	58
	w	1336	0,6%	1,0%	7,4% **	15,7%	21,0%	20,5%	22,0% *	10,2%
2009 m	3031	13	23	112	230	267	288	236	134	33
	w	1157	1,0%	1,7%	8,4%	17,2%	20,0%	21,6%	17,7%	10,0%
2010 m	3031	18	24	199	473	658	621	676	317	45
	w	1157	0,6%	0,8%	6,6%	15,6%	21,7%	20,5%	22,3%	10,5%
2011 m	2755	13	28	88	194	252	216	222	110	34
	w	1015	1,1%	2,4%	7,6%	16,8%	21,8%	18,7%	19,2%	9,5%
2012 m	2755	19	28	157	416	604	608	560	301	62
	w	1015	0,7%	1,0%	5,7%	15,1%	21,9%	22,1%	20,3% **	10,9%
2013 m	3299	11	15	95	168	210	209	181	99	27
	w	1232	1,1%	1,5%	9,4%	16,6%	20,7%	20,6%	17,8%	9,8%
2014 m	3299	19	23	213	487	762	736	626	376	57
	w	1232	0,6%	0,7%	6,5%	14,8%	23,1% **	22,3%	19,0% ***	11,4% *
gesamt	42528	10	24	104	155	267	297	224	109	42
	w	16154	0,8%	1,9%	8,4%	12,6% ***	21,7%	24,1% **	18,2%	8,8%
Sex ratio m : w	2,6 : 1	213	362	2617	6645	8774	8970	10024	4228	695
	1,78 : 1	120	291	1340	2822	3193	3152	3198	1642	396
		0,7%	1,8%	8,3%	17,5%	19,8%	19,5%	19,8%	10,2%	2,5%

Tabelle 6 Altersgruppen Steinklasse 1 (Kalziumsteine) * p< 0,05, ** p< 0,01, *** p< 0,001

In den Jahren 1993 bis 1996 liegt das Maximum bei den männlichen Steinträgern in der Altersgruppe 50- 59 Jahre. In den folgenden Jahren 1997 bis 2004 wird eine Verschiebung des Maximums in die Altersgruppe 60- 69 Jahre beobachtet. Für die Jahre 2000 bis 2003, 2004, 2006 ergibt sich aus dem Absinken der Häufigkeit in der Altersklasse 50- 59 Jahre gegenüber den Vorjahren die Entwicklung eines Nebenmaximums in der Altersklasse 40- 49 Jahre.

Wie bei den männlichen Patienten liegt bei den weiblichen Steinpatienten der Gipfel in den Jahren 1993 bis 1996 in der Altersgruppe 50- 59 Jahre.

In den Jahren 1997 bis 2001 verschiebt sich das Maximum zugunsten der Altersgruppe 60- 69 Jahre. Von 2002 bis 2006 ist das Maximum beziehungsweise Nebenmaximum in der Altersgruppe 40- 49 Jahre zu beobachten.

In der Entwicklung eines Nebenmaximums in der Altersgruppe 40- 49 Jahre für beide Geschlechter erkennt man für die Jahre ab dem Jahr 2000 eine deutliche Verschiebung der Erkrankungshäufigkeit der Kalziumsteine zu jüngeren Jahrgängen hin. Dabei ist für die weiblichen Steinträger eine häufigere Kalziumsteinbildung in jüngeren Jahren zu registrieren als für die männlichen Steinträger.

Ein Vergleich der Altersverteilung für Kalziumsteine mit der Altersverteilung der Gesamtbevölkerung der Jahre 1993 bis 2006 (Abbildung 34) zeigt, dass für beide Geschlechter die Altersverteilung der Kalziumsteine nicht konform mit der Altersverteilung der Gesamtbevölkerung einhergeht.

Der Altersgipfel für Kalziumsteine liegt in der Altersgruppe 60- 69 Jahre, während der Altersgipfel für die Gesamtbevölkerung in der Altersgruppe 30- 39 Jahre liegt, das heißt, dass die ältere Bevölkerung ab 40 Jahren stärker von der Kalziumsteinbildung betroffen ist als vergleichsweise die jüngere Bevölkerung bis zu einem Alter von unter 30 Jahren.

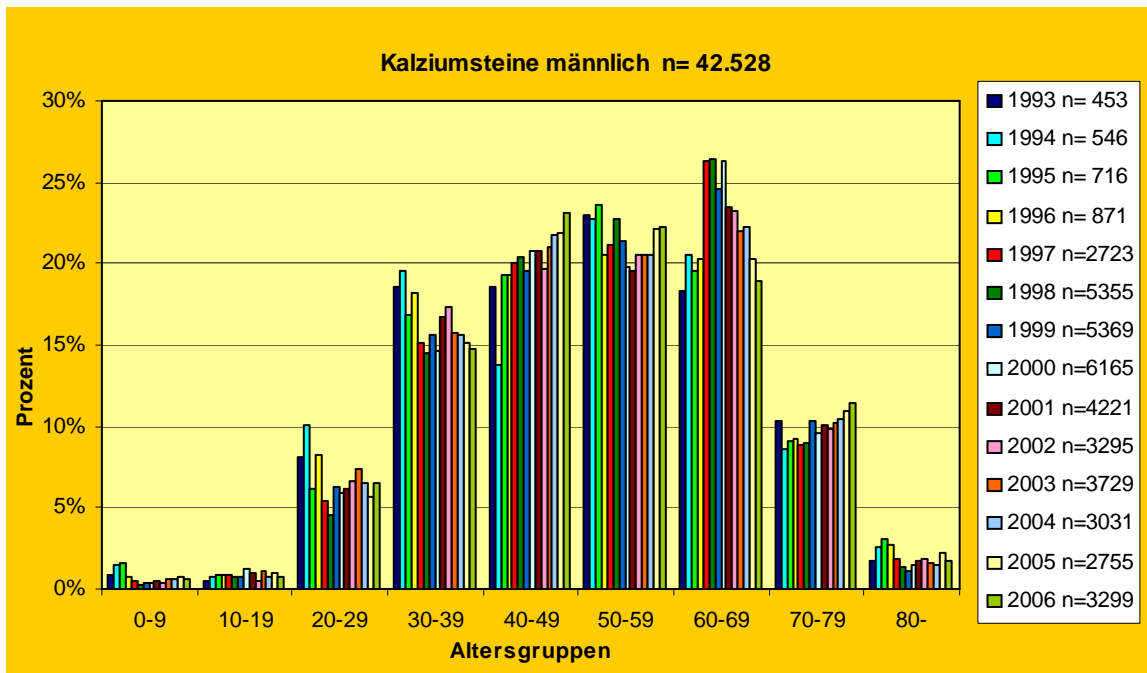


Abbildung 32 Altersverteilung männlich Steinklasse 1 (Kalziumsteine)

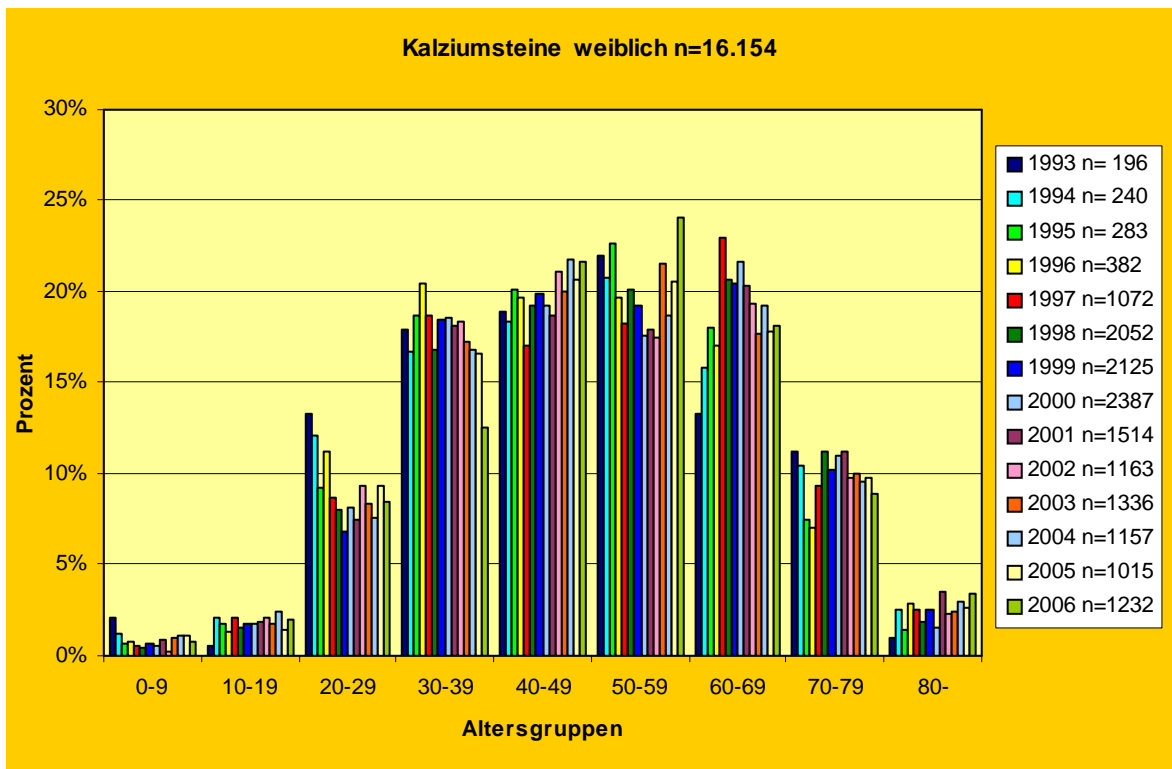


Abbildung 33 Altersverteilung weiblich Steinklasse 1 (Kalziumsteine)

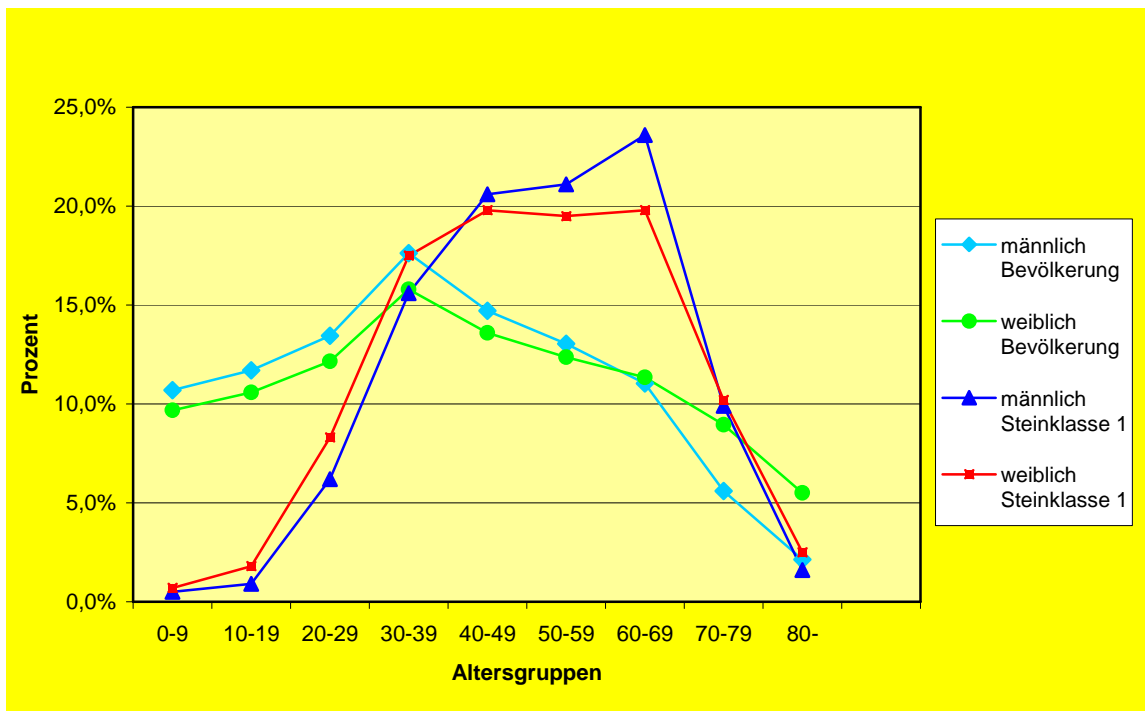


Abbildung 34 Altersverteilung Kalziumsteinträger versus Bevölkerung

8.2.6. Altersverteilung Infektsteine

Die Tabelle 7 und die Abbildungen 35 und 36 zeigen die Altersverteilung der Infektsteine geschlechtsabhängig für die Jahre 1996 - 2003.

Bei beiden Geschlechtern sinkt der Anteil der kindlichen Infektsteinpatienten von der Altersgruppe 0- 9 Jahre zur Altersgruppe 10- 19 Jahre, um dann bis zur Altersgruppe 30- 39 Jahre anzusteigen. Für die männlichen Patienten ergibt sich hier ein kleines Vormaximum mit einem Abstieg zur Altersgruppe 40- 49 Jahre, um dann wieder steil bis zum Altersgipfel in der Gruppe 60- 69 Jahre anzusteigen.

Die weiblichen Patienten zeigen ein stetiges Wachstum ab der Altersgruppe 10- 19 Jahre ebenfalls bis zum Altersgipfel in der Gruppe 60- 69 Jahre.

Bei den männlichen Steinträgern ist die Häufigkeit in der Gruppe 70- 79 Jahre auch noch sehr hoch, um dann wie bei den weiblichen Patienten zur Gruppe der über 80 jährigen wieder stark abzufallen.

Das Erkrankungsverhältnis männlich : weiblich (Sex ratio) für die Klasse der Infektsteine insgesamt beträgt $0,77 : 1$, das heißt männliche Patienten haben seltener Infektsteine als Frauen. Werden jedoch die Geschlechterraten der einzelnen Altersklassen (Tabelle 7) betrachtet, wird deutlich, dass in den Altersgruppen 0- 9 Jahre und in den Altersgruppen über 70 Jahre männliche Patienten stärker betroffen sind als Frauen.

Bei Betrachtung der Altersverteilung der Infektsteine in Abhängigkeit vom Jahr der Steinepisode (Abbildungen 35 und 36) ergeben sich folgende Ergebnisse:

Bei den männlichen Steinträgern ergibt sich für die Jahre ab 2000 eine stärkere Betonung der Altersgruppe 70- 79 Jahre gegenüber den Vorjahren, also eine Verschiebung zu den höheren Lebensjahren. Bei den weiblichen Steinpatienten bleibt die starke Betonung der Altersgruppe 60- 69 Jahre auch in den letzten Jahren erhalten. Ein in den Jahren bis 1999 zu beobachtender Vorgipfel in der Altersgruppe 30- 39 Jahre flacht in den letzten Jahren zugunsten eines Anstiegs in der Altersgruppe 40- 49 Jahre ab. Es erfolgt also eine Verschiebung in die mittleren Altersgruppen.

Der Vergleich der Altersverteilung für die Infektsteine mit der Altersverteilung der Gesamtbevölkerung (Abbildung 37) zeigt, dass für beide Geschlechter die Altersverteilung der Infektsteine zum größten Teil nicht konform mit der Altersverteilung der Gesamtbevölkerung einhergeht.

Der Altersgipfel für die Infektsteine liegt in der Altersgruppe 60- 69 Jahre, während der Altersgipfel für die Gesamtbevölkerung in der Altersgruppe 30- 39 Jahre liegt. Jedoch folgt die Altersverteilung der Infektsteine für die jüngeren Altersgruppen in eingeschränkter Weise der Altersverteilung der Gesamtbevölkerung durch die Herausbildung eines Vorgipfels in der Altersgruppe 30- 39 Jahre.

Jahr	n gesamt	Altersgruppen in Jahren								
		0 - 9	10 - 19	20 - 29	30 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 - 79	80 -
1993 m	23	3 11,5%	0 0%	2 7,7%	2 7,7%	1 3,8%	5 19,2%	5 19,2%	6 23,1%	2 7,7%
w	22	4 18,2% **	3 13,6% **	2 9,1%	4 18,2%	2 9,1%	0 0%	7 31,8%	0 0%	0 0%
1994 m	24	3 12,5% *	0 0%	1 4,2%	2 8,3%	2 8,3%	1 4,2%	4 16,7%	7 29,2%	4 16,7%
w	29	1 3,4%	0 0%	7 24,1%**	6 20,7%	1 3,4%	4 13,8%	6 20,7%	2 6,9%	2 6,9%
1995 m	23	1 4,3%	0 0%	1 4,3%	6 26,1% *	0 0%	2 8,7%	4 17,4%	3 13,0%	6 26,1% *
w	36	1 2,8%	1 2,8%	3 8,3%	9 25,0% *	4 11,1%	3 8,3%	6 16,7%	5 13,9%	4 11,1%
1996 m	47	5 10,6% *	0 0%	0 0%	8 17,0%	2 4,3%	2 4,3%	8 17,0%	15 31,9%	7 14,9%
w	48	4 8,3% *	2 4,2%	4 8,3%	8 16,7%	7 14,6%	1 2,1% **	13 27,1%	7 14,6%	2 4,2%
1997 m	93	3 3,2%	0 0%	4 4,3%	6 6,5%	8 8,6%	16 17,2%	26 28,0%	19 20,4%	11 11,8%
w	128	4 3,1%	3 2,3%	8 6,3%	20 15,6%	18 14,1%	25 19,5%	23 18,0%	19 14,8%	8 6,3%
1998 m	166	6 3,6%	7 4,2% *	11 6,6%	11 6,6%	8 4,8%	18 10,8%	60 36,1% **	30 18,1%	15 9,0%
w	194	4 2,1%	1 0,5%	10 5,2%	34 17,5%	26 13,4%	31 16,0%	48 24,7%	30 15,5%	10 5,2%
1999 m	167	4 2,4%	4 2,4%	7 4,2%	13 7,8%	9 5,4%	29 17,4%	43 25,7%	41 24,6%	17 10,2%
w	225	6 2,7%	9 4,0% *	13 5,8%	36 16,0%	22 9,8%	33 14,7%	46 20,4%	46 20,4%	14 6,2%
2000 m	169	5 3,0%	4 2,4%	7 4,1%	21 12,4%	17 10,1%	21 12,4%	38 22,5%	42 24,9%	14 8,3%
w	225	4 1,8%	3 1,3%	17 7,6%	24 10,7%	37 16,4%	34 15,1%	51 22,7%	35 15,6%	20 8,9%
2001 m	122	5 4,1%	1 0,8%	7 5,7%	11 9,0%	14 11,5%	18 14,8%	27 22,1%	25 20,5%	14 11,5%
w	184	5 2,7%	6 3,3%	12 6,5%	23 12,5%	24 13,0%	21 11,4%	45 24,5%	35 19,0%	13 7,1%
2002 m	111	3 2,7%	4 3,6%	2 1,8%	17 15,3% *	6 5,4%	16 14,4%	25 22,5%	27 24,3%	11 9,9%
w	141	2 1,4%	0 0,0%	6 4,3%	11 7,8%	14 9,9%	19 13,5%	44 31,2%	31 22,0%	14 9,9%
2003 m	94	1 1,1%	0 0,0%	4 4,3%	9 9,6%	8 8,5%	20 21,3%	22 23,4%	20 21,3%	10 10,6%
w	171	4 2,3%	1 0,6%	15 8,8%	17 9,9%	24 14,0%	29 17,0%	37 21,6%	31 18,1%	13 7,6%
2004 m	100	9 9,0% *	4 4,0%	6 6,0%	7 7,0%	7 7,0%	9 9,0%	16 16,0%	29 29,0%	13 13,0%
w	118	3 2,5%	2 1,7%	6 5,1%	11 9,3%	21 17,8%	10 8,5%	47 39,8% **	12 10,2%	6 5,1%
2005 m	100	5 5,0%	4 4,0%	5 5,0%	9 9,0%	9 9,0%	13 13,0%	18 18,0%	24 24,0%	13 13,0%
w	126	2 1,6%	1 0,8%	8 6,3%	14 11,1%	30 23,8% **	28 22,2% *	17 13,5% *	16 12,7%	10 7,9%
2006 m	129	2 1,6%	0 0%	3 2,3%	2 1,6% *	10 7,8%	23 17,8%	37 28,7%	32 24,8%	20 15,5%
w	135	1 0,7%	0 0,0%	7 5,2%	18 13,3%	18 13,3%	24 17,8%	31 23,0%	23 17,0%	13 9,6%
gesamt m	1371	55 4,0%	28 2,0%	60 4,4%	124 9,0%	101 7,4%	193 14,1%	333 24,3%	320 23,3%	157 11,5%
w	1782	45 2,5%	32 1,8%	118 6,6%	235 13,2%	248 13,9%	262 14,7%	421 23,6%	292 16,4%	129 7,2%
Sex ratio m : w	0,77 : 1	1,22 : 1	0,88 : 1	0,5 : 1	0,53 : 1	0,41 : 1	0,74 : 1	0,79 : 1	1,1 : 1	1,22 : 1

Tabelle 7 Altersgruppen Steinklasse 2 (Infektsteine) * p< 0,05, ** p< 0,01, *** p< 0,001

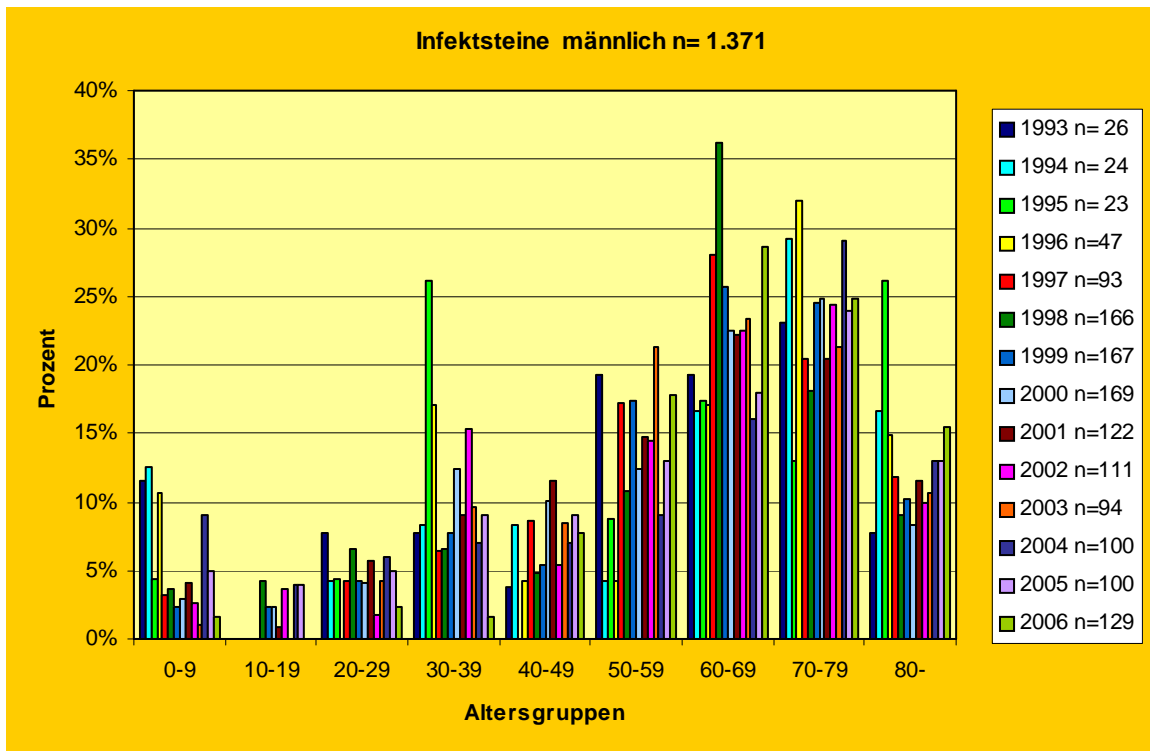


Abbildung 35 Altersverteilung männlich Steinklasse 2 (Infektsteine)

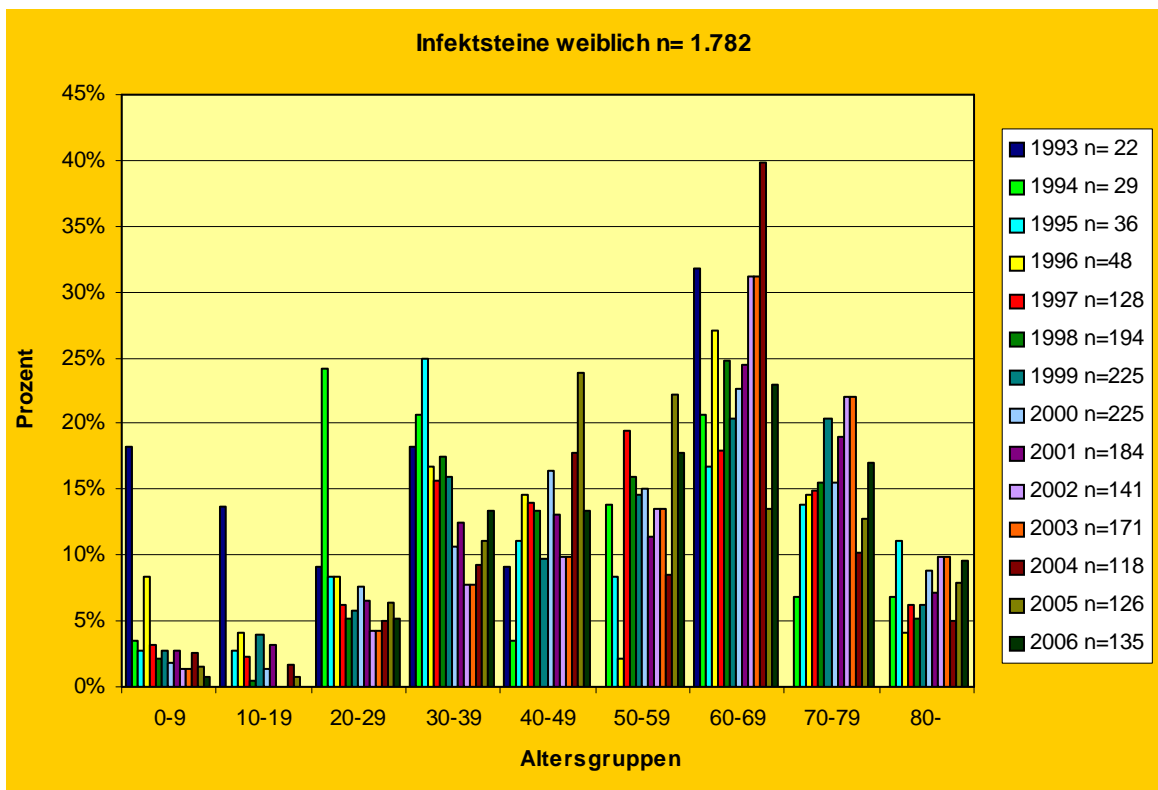


Abbildung 36 Altersverteilung weiblich Steinklasse 2 (Infektsteine)

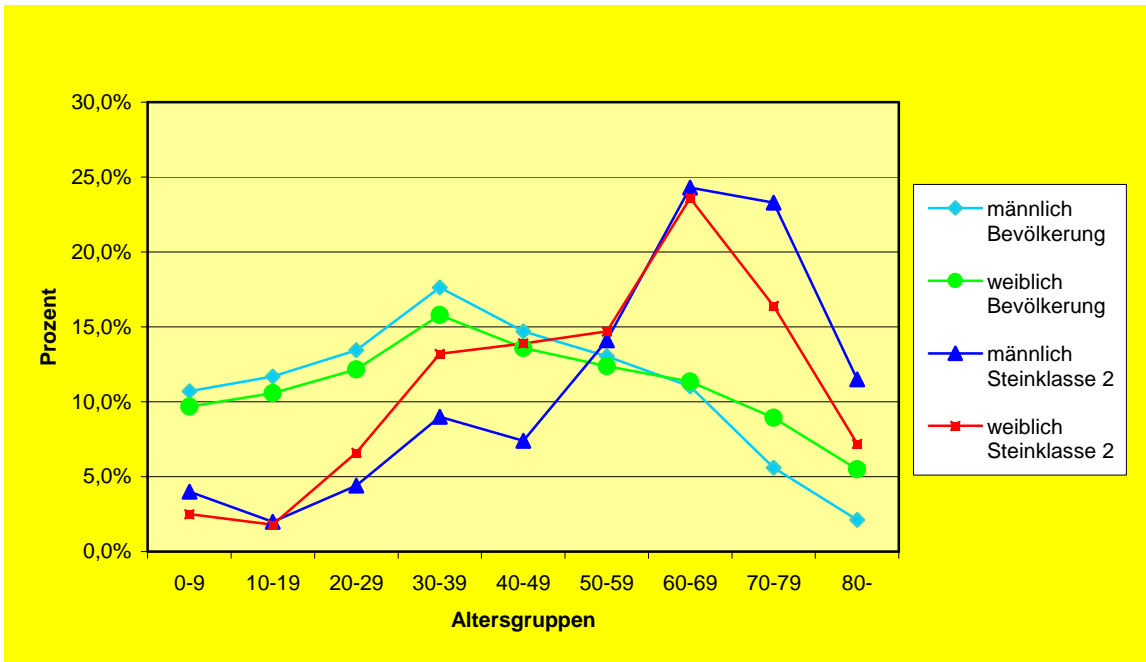


Abbildung 37 Altersverteilung Infektsteinträger versus Bevölkerung

8.2.7. Altersverteilung Harnsäuresteine

Die Tabelle 8 und die Abbildungen 38 und 39 zeigen die Altersverteilung der Harnsäuresteine geschlechtsabhängig für die Jahre 1996 - 2003.

Bis zur Altersgruppe 20- 29 Jahre sind Harnsäuresteine bei beiden Geschlechtern äußerst selten. Erst ab der Altersgruppe 30- 39 Jahre steigt die Häufigkeit dieser Steine an, um in der Altersgruppe 60- 69 Jahre einen ausgeprägten Gipfel mit einem Anteil von über 35 % zu erreichen.

Das Verhältnis männlich : weiblich (Geschlechtsrate) für die Klasse der Harnsäuresteine insgesamt beträgt 4,47 : 1, das heißt männliche Patienten haben erheblich häufiger Harnsäuresteine als weibliche Patienten. Beim Vergleich der Geschlechtsraten der einzelnen Altersklassen (Tabelle 8) wird deutlich, dass in den Altersgruppen 30- 69 Jahre diese erhöhte Häufigkeit der Harnsäuresteine bei männlichen Patienten noch stärker ausgeprägt ist.

Betrachtet man die Altersverteilung der Harnsäuresteine in Abhängigkeit vom Jahr der Steinepisode (Abbildung 38) ergibt sich für die männlichen Patienten ab 1999 eine stärkere Betonung der Altersgruppen 60- 69 und 70- 79 Jahre als in den Jahren davor.

Der Vergleich der Altersverteilung für die Harnsäuresteine mit der Altersverteilung der Gesamtbevölkerung (Abbildung 40) zeigt auch hier eine ganz deutliche Gegensätzlichkeit. Der ausgeprägte Gipfel für die Harnsäuresteine in der Altersgruppe 60- 69 Jahre entspricht nicht dem Anteil dieser Altersgruppe an der Gesamtbevölkerung, während der Gipfel der Altersverteilung der Gesamtbevölkerung in der Altersgruppe 30- 39 Jahre sich nicht in der Altersverteilung für die Harnsäuresteine widerspiegelt.

Jahr	n gesamt	Altersgruppen in Jahren								
		0 - 9	10 - 19	20 - 29	30 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 - 79	80 -
1993 m	66	0	0	1	3	7	18	22	13	2
w	17	1	0	0	0	2	3	4	6	1
		5,9% **	0%	0%	0%	11,8%	17,6%	23,5%	35,3%	5,9%
1994 m	77	0	1	0	3	12	15	21	15	10
w	15	0	0	0	1	2	3	6	2	1
		0%	1,3%	0%	3,9%	15,6%	19,5%	27,3%	19,5%	13,0% **
1995 m	101	1	0	0	5	8	21	30	23	13
w	17	0	0	0	0	2	3	7	3	2
		1%	0%	0%	5,0%	8,0%	20,8%	29,7%	22,8%	12,9% **
1996 m	122	0	0	0	10	10	33	40	22	7
w	31	0	0	0	2	5	10	6	6	2
		0%	0%	0%	8,2%	8,2%	27,0%	32,8%	18,0%	5,7%
1997 m	321	4	0	0	25	42	86	95	49	20
w	77	0	0	0	1	6	16	25	19	10
		1,2%	0%	0%	7,8%	13,1%	26,8%	29,6%	15,3%	6,2%
1998 m	702	1	1	4	36	118	190	223	85	44
w	141	1	0	1	6	17	22	42	43	9
		0,1%	0,1%	0,6%	5,1%	16,8% **	27,1%	31,8%	12,1%**	6,3%
1999 m	761	1	0	3	46	93	199	268	126	25
w	218	2	0	5	7	26	51	82	35	10
		0,1%	0%	0,4%	6,0%	12,2%	26,1%	35,2%	16,6%	3,3% *
2000 m	936	3	2	5	42	133	209	380	128	34
w	193	0	0	3	8	25	45	69	33	10
		0,3%	0,2%	0,5%	4,5%	14,2%	22,3%	40,6% *	13,7% *	3,6% *
2001 m	516	0	0	1	19	56	101	202	113	24
w	129	0	0	0	3	11	24	48	36	7
		0%	0%	0,2%	3,7%	10,9%	19,6%*	39,1%	21,9% *	4,7%
2002 m	422	1	1	3	21	53	102	159	61	21
w	96	0	0	2	3	11	19	32	21	8
		0,2%	0,2%	0,7%	5,0%	12,6%	24,2%	37,7%	14,5%	5,0%
2003 m	483	1	0	1	15	35	112	216	79	24
w	77	0	0	0	6	9	10	33	17	2
		0,2%	0%	0,2%	3,1%	7,2% **	23,2%	44,7% **	16,4%	5,0%
2004 m	395	0	3	1	12	38	102	144	74	21
w	89	1	0	3	2	10	44	20	20	3
		0%	0,8% *	0,3%	3,0%	9,6%	25,8%	36,5%	18,7%	5,3%
2005 m	363	1	0	2	11	44	80	132	73	20
w	81	0	2	0	0	9	19	24	20	7
		0,3%	0%	0,6%	3,0%	12,1%	22,0%	36,4%	20,1%	5,5%
2006 m	471	1	0	11	16	44	108	141	122	28
w	101	0	0	1	2	10	27	37	15	9
		0,2%	0%	2,3% **	3,4%	9,3%	22,9%	29,9% *	25,9% **	5,9%
Gesamt m	5736	14	8	32	264	693	1376	2073	983	293
w	1282	5	2	15	41	141	262	459	276	81
		0,2%	0,1%	0,6%	4,6%	12,1%	24,0%	36,1%	17,1%	5,1%
Sex ratio m : w	4,47 : 1	2,8 : 1	4 : 1	2,13 : 1	6,44 : 1	4,9 : 1	5,25 : 1	4,52 : 1	3,56 : 1	3,62 : 1

Tabelle 8 Altersgruppen Steinklasse 3 (Harnsäuresteine)

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001

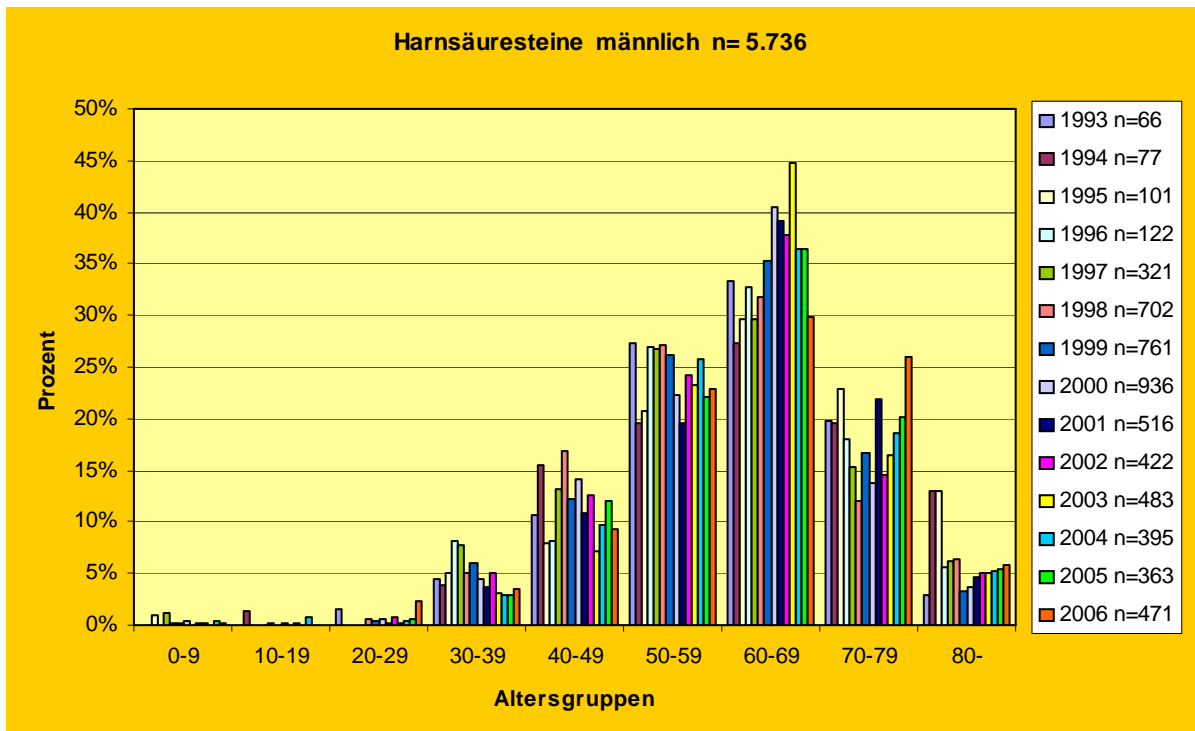


Abbildung 38 Altersverteilung männlich Steinklasse 3 (Harnsäuresteine)

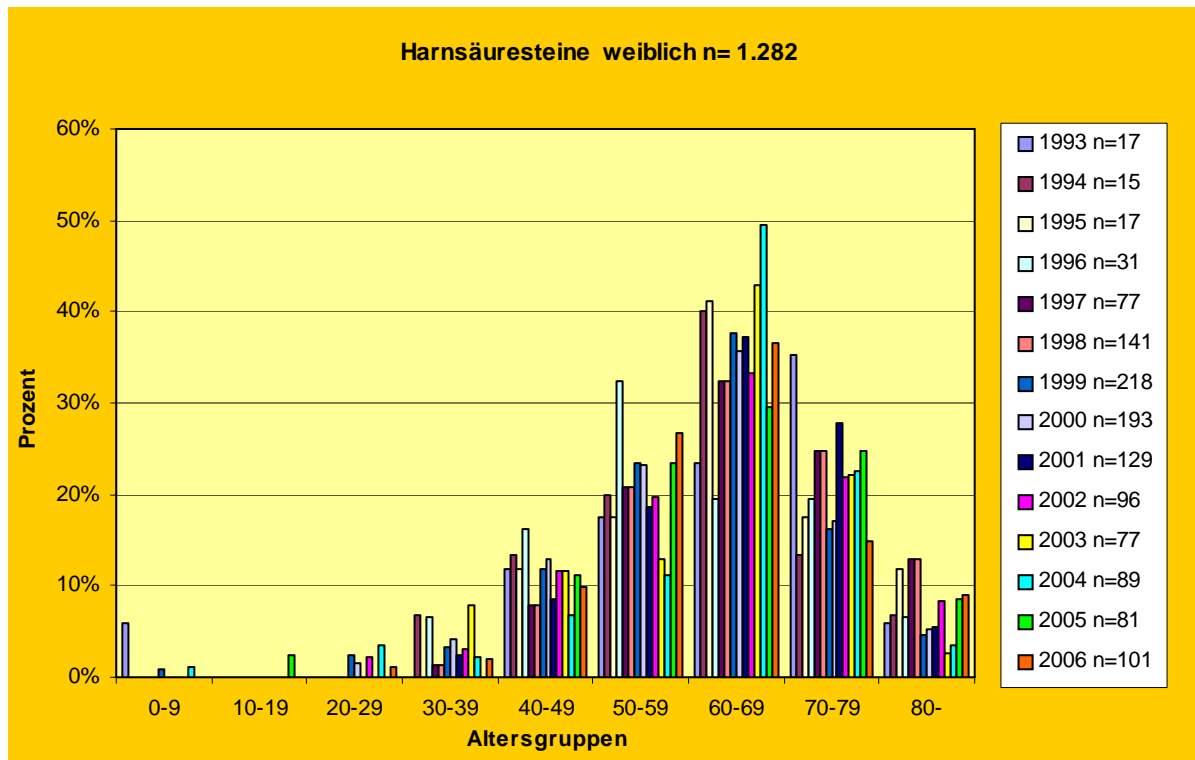


Abbildung 39 Altersverteilung weiblich Steinklasse 3 (Harnsäuresteine)

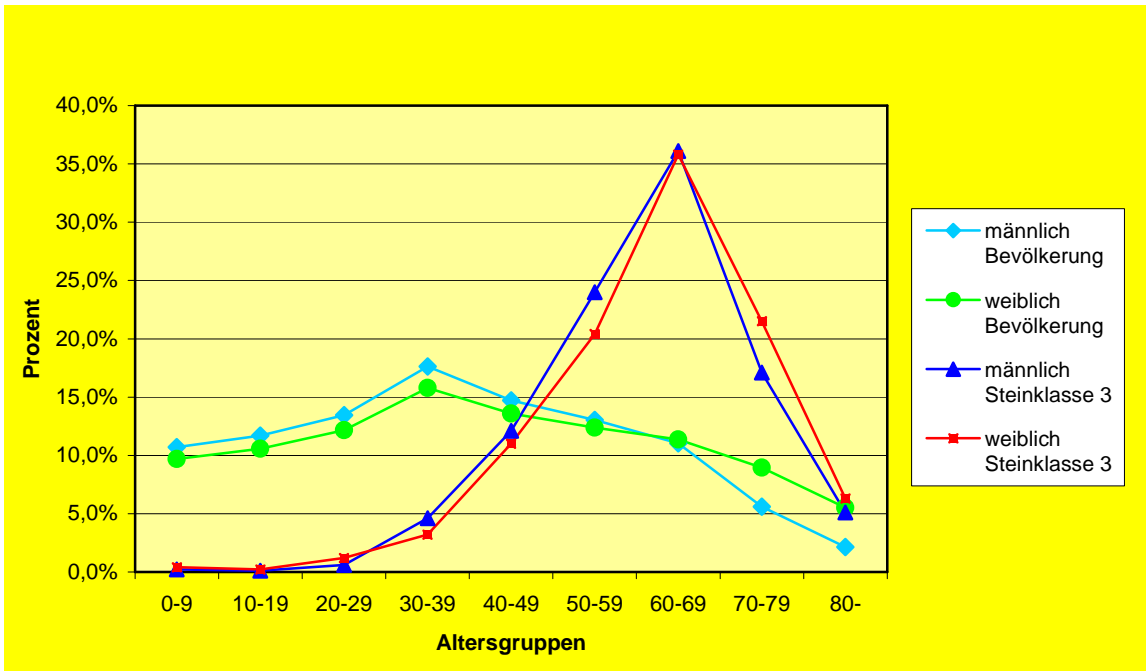


Abbildung 40 Altersverteilung Harnsäuresteinträger versus Bevölkerung

8.2.8. Altersverteilung Zystinsteine

Die Altersverteilung der Zystinsteine für die Jahre 1996 - 2003 wird geschlechtsabhängig in der Tabelle 9 und den Abbildungen 41 und 42 dargestellt. Im Gegensatz zu den anderen Steinklassen liegt hier der Schwerpunkt der Häufigkeit im jüngeren Lebensalter. Der Gipfel der Häufigkeit liegt bei den weiblichen Steinpatienten schon in der Altersgruppe 20- 29 Jahre und bei den männlichen Patienten in der Altersgruppe 30- 39 Jahre.

Das Verhältnis männlich : weiblich beträgt bei den Zystinsteinen insgesamt 1,1 : 1 (Tabelle 9). In den Altersgruppen wechselt dieses Verhältnis zwar, aber auf Grund der wirklich geringen Zahlen in den einzelnen Altersgruppen sind diese Daten weniger aussagefähig. Dasselbe gilt auch für die Betrachtung der Abhängigkeit der Altersgruppen vom Untersuchungsjahr (Abbildungen 41 und 42).

Der Vergleich der Altersverteilung für die Zystinsteine mit der Altersverteilung der Gesamtbevölkerung (Abbildung 43) zeigt im Gegensatz zu den anderen Steinklassen einen deutlich parallelen Verlauf. Bei den männlichen Zystinsteinpatienten liegt der Gipfel der Häufigkeit in der Altersgruppe 30- 39 Jahre wie der Gipfel bei der Gesamtbevölkerung. Bei den weiblichen Patienten ist der Häufigkeitsgipfel mit der Altersgruppe 20- 29 Jahren etwas vorgezogen, aber sonst folgen beide Altersverteilungskurven dem Verlauf der Altersverteilung in der Gesamtbevölkerung.

Jahr	n gesamt	Altersgruppen in Jahren									
		0 - 9	10 - 19	20 - 29	30 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 - 79	80 -	
1993	m	4	0	0	1	1	1	1	0	0	0
	w	7	14,3%	0%	71,4% *	0%	0%	0%	14,3%	0%	0%
1994	m	4	0%	0%	0%	50%	25%	25%	0%	0%	0%
	w	5	0%	0%	20%	40%	20%	20%	0%	0%	0%
1995	m	7	14,3%	14,3%	0%	28,6%	0%	14,3%	28,6%	0%	0%
	w	4	0%	25%	0%	25%	0%	25%	0%	0%	25% *
1996	m	12	0%	25%	8,3%	25%	16,7%	8,3%	16,7%	0%	0%
	w	4	0%	0%	0%	50%	0%	25%	25%	0%	0%
1997	m	16	6,3%	12,5%	18,8%	37,5%	6,3%	0%	0%	18,8% *	0%
	w	5	0%	0%	0%	20,0%	20,0%	40,0% *	0%	0%	20,0%
1998	m	9	0%	11,1%	33,3%	11,1%	22,2%	0%	11,1%	0%	11,1%
	w	16	6,3%	6,3%	25,0%	25,0%	12,5%	18,8%	0%	6,3%	0%
1999	m	18	0%	5,6%	5,6%	27,8%	11,2%	5,6%	33,3% **	11,1%	0%
	w	21	9,5%	14,3%	9,5%	19,0%	28,6%	9,5%	0%	4,8%	4,8%
2000	m	20	0%	5%	25%	20%	10%	20%	15%	0%	5%
	w	22	4,5%	22,7% *	13,6%	18,2%	22,7%	13,6%	0%	0%	4,5%
2001	m	26	7,7%	19,2%	11,5%	23,1%	11,5%	15,4%	3,8%	7,7%	0%
	w	24	4,2%	0%	25,0%	20,8%	8,3%	4,2%	33,3% **	4,2%	0%
2002	m	24	4,2%	8,3%	37,5% *	12,5%	12,5%	12,5%	8,3%	4,2%	0%
	w	12	8,3%	16,7%	8,3%	25,0%	8,3%	8,3%	8,3%	16,7% *	0%
2003	m	12	0%	16,7%	8,3%	16,7%	33,3%	16,7%	8,3%	0%	0%
	w	12	0%	8,3%	41,7%	41,7%	0%	0%	8,3%	0%	0%
2004	m	9	0%	11,1%	22,2%	22,2%	22,2%	11,1%	11,1%	0%	0%
	w	10	10,0%	0%	30,0%	0%	50,0% *	0%	10,0%	0%	0%
2005	m	14	7,1%	14,3%	21,4%	21,4%	14,3%	14,3%	0%	7,1%	0%
	w	10	0%	0%	10,0%	10,0%	10,0%	10,0%	30,0% *	10,0%	20,0% *
2006	m	11	9,1%	9,1%	9,1%	27,3%	36,4%	9,1%	0%	0%	0%
	w	15	0%	13,3%	33,3%	20,0%	13,3%	13,3%	6,7%	0%	0%
gesamt	m	186	3,8%	11,8%	17,7%	23,1%	15,6%	11,8%	10,2%	4,8%	1,1%
	w	167	4,8%	9,0%	21,6%	21,0%	15,6%	10,8%	10,2%	3,6%	3,6%
Sex ratio	m : w	1,1 : 1	0,88 : 1	1,47 : 1	0,92 : 1	1,23 : 1	1,11 : 1	1,22 : 1	1,11 : 1	1,5 : 1	0,33 : 1

Tabelle 9 Altersverteilung Steinklasse 4 (Zystinsteine) * p< 0,05, ** p< 0,01, *** p< 0,001

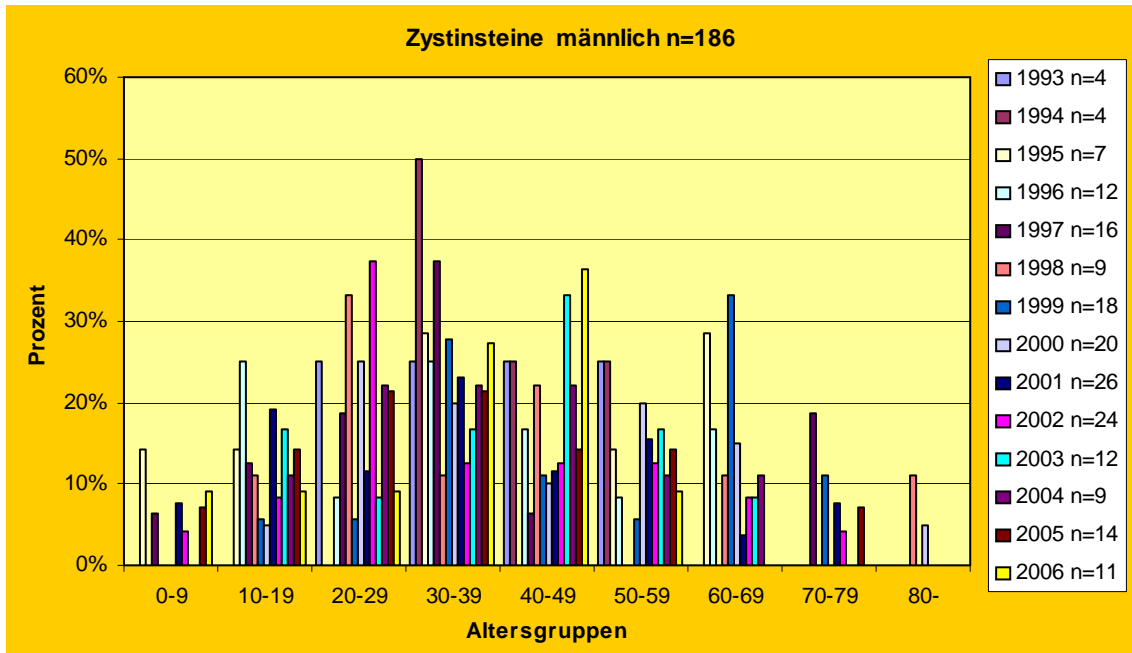


Abbildung 41 Altersverteilung männlich Steinklasse 4 (Zystinsteine)

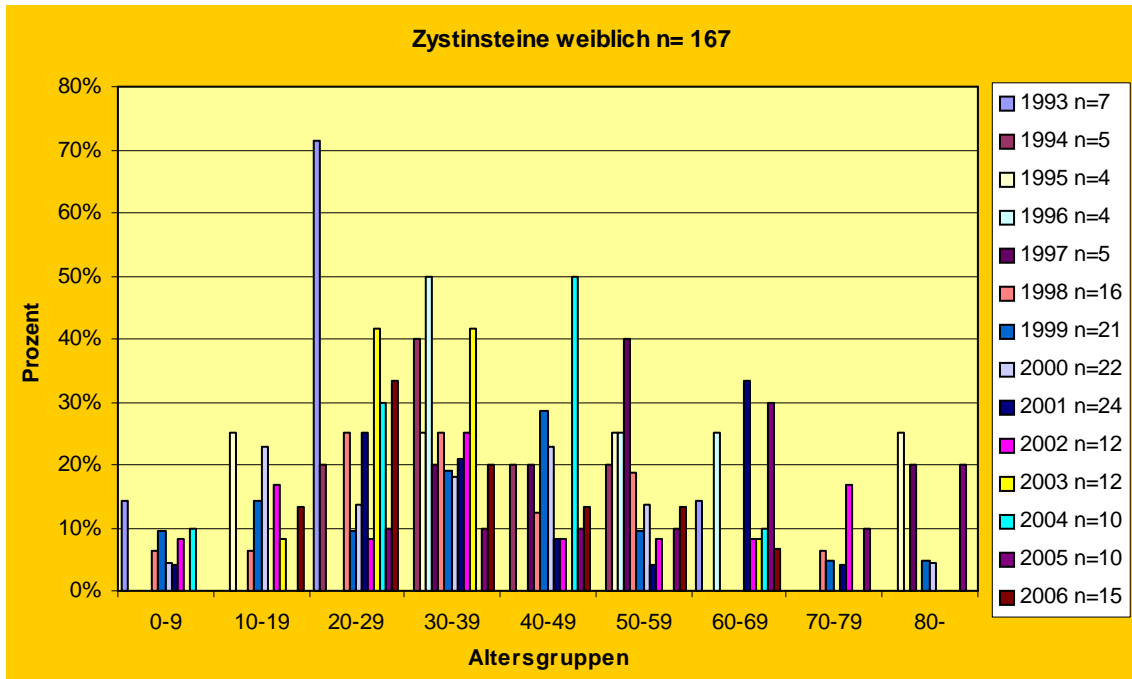


Abbildung 42 Altersverteilung weiblich Steinklasse 4 (Zystinsteine)

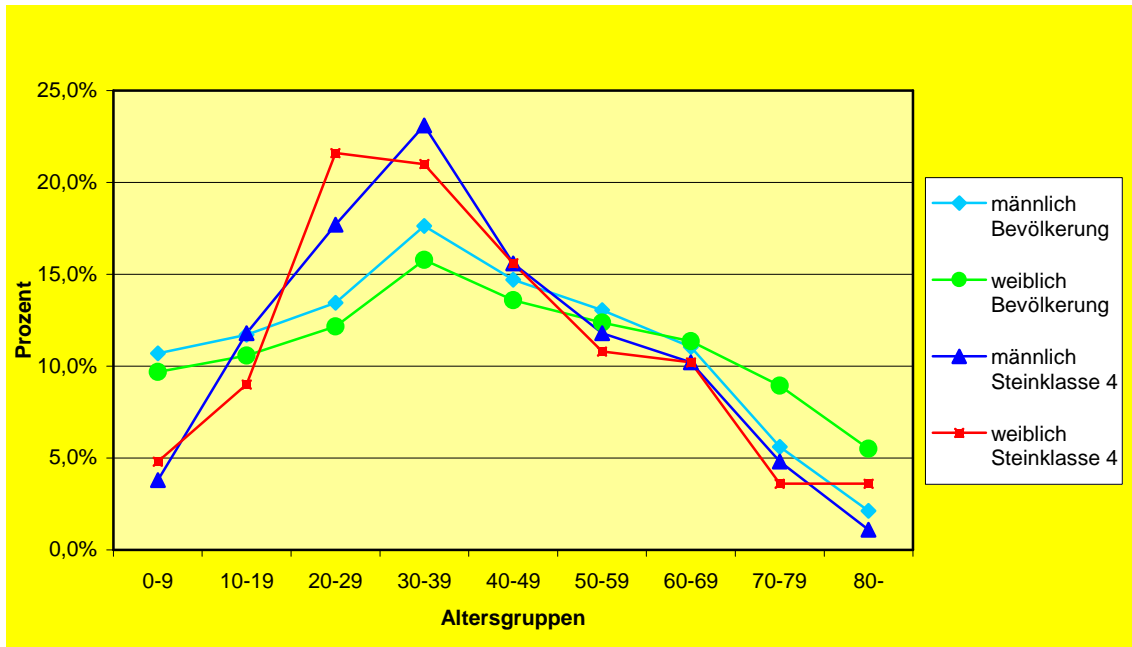


Abbildung 43 Altersverteilung Zystinsteinträger versus Bevölkerung

8.2.9. Regionaler Vergleich

Nach der geographischen Lage der einzelnen Labore (Abbildung 23) wurden die Analyseergebnisse den Regionen Norden, Süden, Osten und Westen in Deutschland zugeordnet. Dabei wurden folgende Regionen gebildet:

Region Norden: Pasewalk, Neuruppin, Plön

Region Süden: Erlangen, Tübingen, München, Stuttgart, Coburg

Region Osten: Jena, Dresden, Nordhausen, Halle, Berlin (Freie Universität)

Region Westen: Köln, Aachen, Paderborn, Troisdorf, Münster

Die Ergebnisse aus solchen Laboren, die einen überregionalen Einzugsbereich haben, sind hier nur teilweise berücksichtigt.

In der Tabelle 10 und in der Abbildung 44 ist die Häufigkeit des Auftretens der Steinklassen in den vier nach geographischen Gesichtspunkten gebildeten Regionen getrennt nach männlichen und weiblichen Harnsteinträgern angegeben und miteinander und mit dem Durchschnittswert der vier Regionen verglichen worden.

Steinklasse 1 (Kalziumsteine):

Männlich:

Der Anteil der Kalziumsteine am Gesamtaufkommen ist regional signifikant unterschiedlich. Besonders auffällig ist der niedrige Wert von 72,4 % (höchstsignifikant) für die östliche Region gegenüber dem Gesamtdurchschnitt von 83,2 %. Die westliche Region hat einen hochsignifikant erhöhten Wert von 86,9 %. Es folgen der Norden mit 85,6 % und der Süden mit 80,5 %.

Weiblich:

Auch hier ist der Anteil der Kalziumsteine in der östlichen Region mit 62,1 % gegenüber dem Durchschnittswert von 80,8 % höchstsignifikant niedriger. Hochsignifikant erhöht sind die Anteile in den nördlichen und westlichen Regionen. Hier liegen die Häufigkeiten bei 86,6 % beziehungsweise 85,1 %.

Steinklasse 2 (Infektsteine):

Männlich:

Mit 14,0 % ist der Anteil in der östlichen Region höchstsignifikant erhöht. Die anderen drei Regionen haben vergleichbare Werte von 2,2 % bis 3,4 %.

Weiblich:

Auch hier ist der Anteil der Infektsteine in der östlichen Region mit 26,7 % höchstsignifikant erhöht. Mit 6,0 % hat die nördliche Region einen höchstsignifikant erniedrigten Anteil.

Steinklasse 3 (Harnsäuresteine):

Männlich:

Die südliche Region hat mit 15,3 % einen höchstsignifikant erhöhten Harnsäuresteinanteil. Höchstsignifikant erniedrigt ist mit 9,4 % der Anteil für die westliche Region.

Weiblich:

Erhöhte Anteile haben die östliche Region mit 10,2 % und südliche Region mit 9,5 %. Stark erniedrigt ist der Anteil wie bei den männlichen Patienten in der westlichen Region (5,0 %).

Steinklasse 4 (Zystinsteine):

Männlich und weiblich:

Die Anteile sind für alle Regionen sehr niedrig. Auffällig ist für beide Geschlechter ein signifikant erhöhter Zystinsteinanteil in der südlichen Region mit 0,7 % beziehungsweise 1,3 %.

Ein Vergleich des Geschlechtsverhältnisses unter Einbeziehung aller Steinarten (Tabelle 10) zeigt einen Durchschnittswert von männlich zu weiblich von 2,4 : 1. Davon stark abweichend ist das Verhältnis in der östlichen Region mit 1,98 : 1. Auch bei den Infektsteinen (Steinklasse 2) und bei den Zystinsteinen (Steinklasse 4) ist in der östlichen Region dieses Verhältnis mit 2,54 : 1 beziehungsweise 1,12 : 1 wesentlich niedriger als im Durchschnitt der vier Regionen.

männlich (m)	Norden n = 7.246	Süden n = 12.905	Osten n = 5.149	Westen n = 19.964
Steinklasse 1 d = 83,2 %	85,6 % *	80,5 % *	72,4 %***	86,9 %**
Steinklasse 2 d = 4,3 %	2,2 %**	3,4 %*	14,0 %***	3,2 %*
Steinklasse 3 d = 11,9 %	11,9 %	15,3 %***	13,1 %*	9,4 %***
Steinklasse 4 d = 0,5 %	0,2 %*	0,7 %*	0,5 %	0,5 %
weiblich (w)	Norden n = 2.851	Süden n = 5.187	Osten n = 2.607	Westen n = 8.149
Steinklasse 1 d = 80,8%	86,6 %**	80,3 %	62,1 %***	85,1 %**
Steinklasse 2 d = 11,1%	6,0 %***	8,9 %**	26,7 %***	9,2 %**
Steinklasse 3 d = 7,2%	7,0 %	9,5 %**	10,2 %**	5,0 %**
Steinklasse 4 d = 0,8%	0,4 %	1,3 %**	1,0 %	0,7 %
Geschlechtsverhältnis	Norden m : w	Süden m : w	Osten m : w	Westen m : w
Gesamt 2,4 : 1	2,54 : 1	2,49 : 1	1,98 : 1	2,45 : 1
Steinklasse 1 2,48 : 1	2,5 : 1	2,5 : 1	2,3 : 1	2,5 : 1
Steinklasse 2 0,94 : 1	0,93 : 1	0,95 : 1	1,03 : 1	0,85 : 1
Steinklasse 3 3,96 : 1	4,35 : 1	4,0 : 1	2,54 : 1	4,61 : 1
Steinklasse 4 1,55 : 1	1,8 : 1	1,39 : 1	1,12 : 1	1,89 : 1

Tabelle 10 Regionaler Vergleich der Häufigkeiten der 4 Steinklassen

* p<0,05 , ** p<0,01 , *** p<0,001

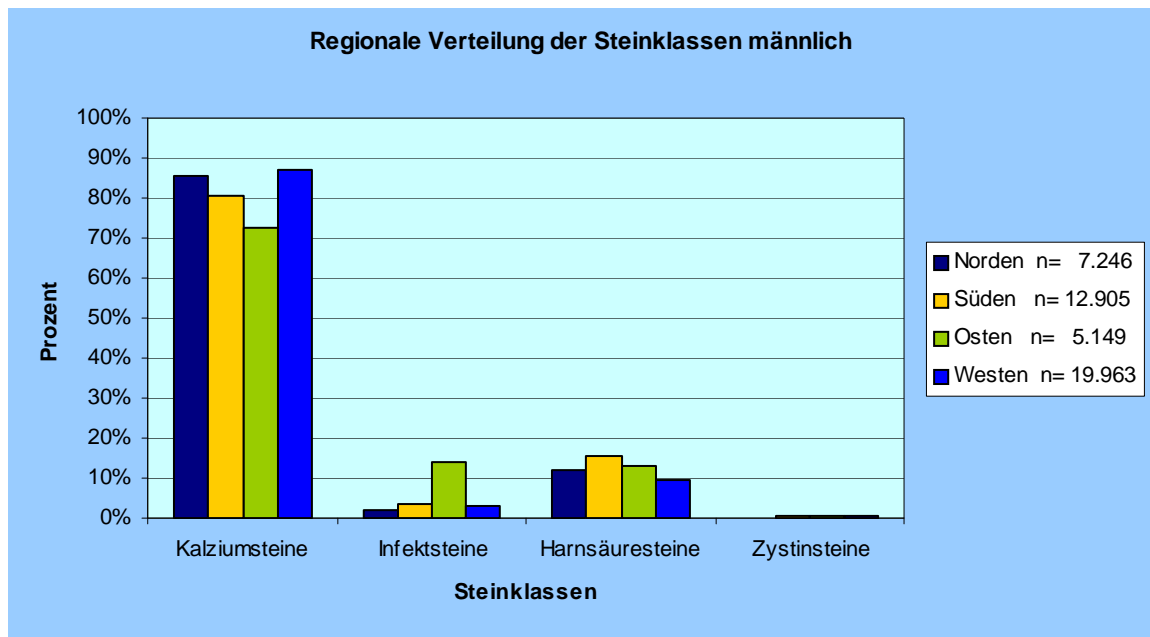


Abbildung 44 Regionaler Vergleich der 4 Harnsteinklassen männlich

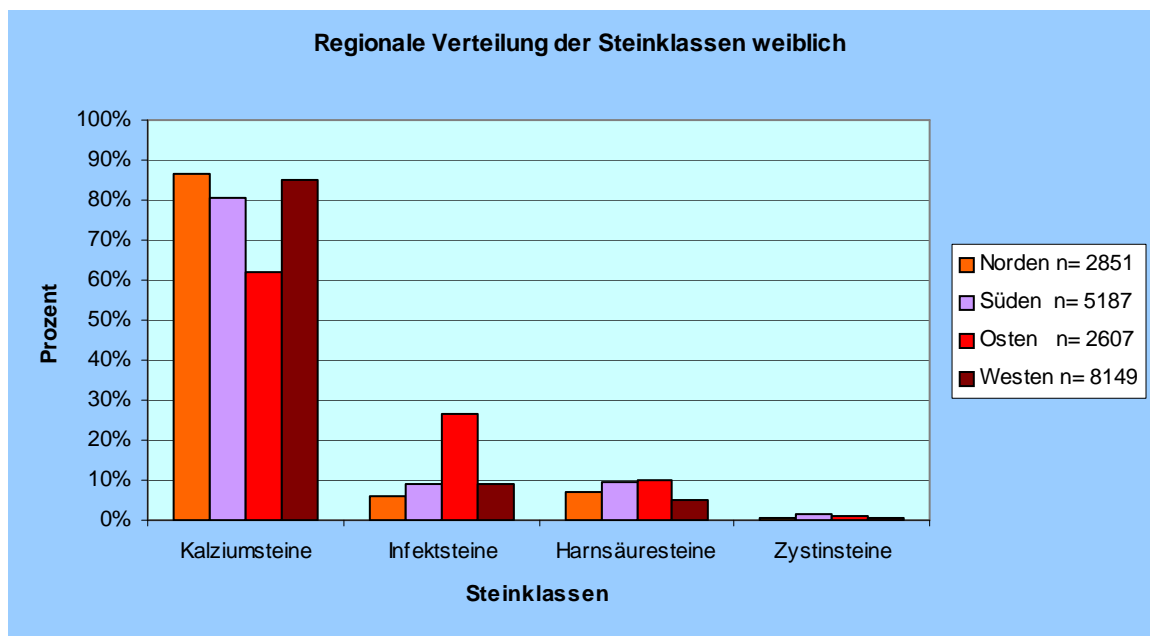


Abbildung 45 Regionaler Vergleich der 4 Harnsteinklassen weiblich

8.2.10. Internationaler Vergleich

Die Tabelle 11 zeigt einen internationalen Vergleich der vier Steinklassen und ermöglicht Aussagen über das geschlechtsspezifische Auftreten der relevanten Harnsteinklassen in Industrie- und Nicht- Industrie- Ländern.

Die Daten der einzelnen Länder stammen aus einer selektiven Literaturliteratur aufbereitung unter Nutzung der Datenbank Medline.

Sowohl in den Industrieländern als auch in den Nicht- Industrie- Ländern gehören die Kalziumsteine in beiden Geschlechtern zur dominierenden Harnsteinklasse.

Wobei der Anteil in Japan mit 85,2 % bei den Männern und mit 81,5 % bei den Frauen am höchsten ist. Deutschland folgt dicht mit 84,1 % beziehungsweise 81,3 %. Danach folgen der Iran mit 80,13 % beziehungsweise 78,4 % und Italien mit 77,9 % beziehungsweise 77,3 % .

Bemerkenswert ist der wesentlich geringere Anteil weiblicher Kalziumsteinträger in Frankreich (69,4 %) und im Sudan (60,2 %).

Die harnsäurehaltigen Harnsteine bilden bei den männlichen Steinträgern die zweithäufigste Harnsteingruppe. Mit 18,9 % ist der Anteil an Harnsäuresteinen im Iran am höchsten, gefolgt von Italien mit 17,4 % und Kuwait mit 15,9 %.

In Frankreich und im Sudan bilden die Infektsteine mit 12,3 % beziehungsweise 19,5 % die zweithäufigste Steinklasse bei den männlichen Steinträgern.

Bei den weiblichen Steinträgern sind die Infektsteine die zweithäufigste Steinklasse in Deutschland (11,0 %), Japan (12,6%), Marokko (15,6 %), Frankreich (26,29 %) und Sudan (27,6 %). Auffällig ist hier der hohe Anteil weiblicher Steinträger im Sudan und in Frankreich.

Bei den Frauen in Italien (10,3 %), Kuwait (14,2 %) und im Iran (16,45 %) gehören die harnsäurehaltigen Steine zur zweithäufigsten Harnsteingruppe, wobei deutlich wird, dass Männer häufiger an Harnsäuresteinen leiden als Frauen.

männlich (m)	Deutschland n = 156.934 (Eigene Untersuchungen)	Frankreich n = 18611 (112)	Italien Keine Angaben (113)	Kuwait n = 315 (114)	Iran n = 376 (115)	Sudan n= 45 (116)	Marokko n = 507 (117)	Japan n = 2476 (118)
Kalziumsteine	84,1%	77,54%	77,9%	77,5%	80,13%	69,2%	79,0%	85,2%
Infektsteine	3,8%	12,3%	1,6%	5,1%	1,26%	19,5%	7,2%	3,4 %
Harnsäuresteine	11,7%	10,4%	17,4%	15,9%	18,9%	12,4%	10,3%	10,0 %
Zystinsteine	0,4%	1,1%	1,0%	1,6%	0,18%	Keine Angaben	0,2%	1,4%
weiblich (w)	Deutschland n = 67.151	Frankreich n = 7812	Italien Keine Angaben	Kuwait n = 106	Iran n = 158	Sudan n= 35	Marokko n = 226	Japan n = 804
Kalziumsteine	81,3%	69,4%	77,3%	75,5%	78,47%	60,2%	71,4%	81,5%
Infektsteine	11,0%	26,24%	5,0%	5,7%	2,12%	27,6%	15,6%	12,6%
Harnsäuresteine	7,0 %	6,8%	10,3%	14,2%	16,45%	11,1%	12,3%	3,9%
Zystinsteine	0,7 %	2,1%	2,5%	4,7%	0%	Keine Angaben	0%	2,1 %
Sex ratio	Deutschland m : w	Frankreich m : w	Italien m : w	Kuwait m : w	Iran m : w	Sudan m : w	Marokko m : w	Japan m : w
Gesamt	2,34 : 1	2,38 : 1	1,8 : 1	2,97 : 1	2,4 : 1	1,29 : 1	2,24 : 1	3,1 : 1
Kalziumsteine	2,42 : 1	2,8 : 1	Keine Angaben	3,05 : 1	2,4 : 1	1,48 : 1	2,48 : 1	3,22 : 1
Infektsteine	0,8 : 1	1,1 : 1	Keine Angaben	2,67 : 1	1 : 1	0,9 : 1	1,1 : 1	0,84 : 1
Harnsäuresteine	3,92 : 1	3,68 : 1	Keine Angaben	10 : 1	2,73 : 1	1,25 : 1	1,86 : 1	8 : 1
Zystinsteine	1,35 : 1	1,31 : 1	Keine Angaben	1 : 1	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	2 : 1

Tabelle 11 Internationaler Vergleich der Steinklassen ^{112, 113, 114, 115, 116, 117, 118}

Das Erkrankungsverhältnis männlich/weiblich (Sex ratio), dargestellt in Tabelle 12, verdeutlicht die Dominanz der männlichen Steinträger besonders bei den Kalzium- und Harnsäuresteinen.

In Japan und Kuwait erkranken Männer dreimal häufiger an Kalziumsteinen und sogar 8- 10 mal häufiger an Harnsäuresteinen als Frauen. In Deutschland und Frankreich hingegen treten Kalziumsteine rund 2,5 mal häufiger und Harnsäuresteine rund viermal häufiger auf als bei Frauen.

Die Tabelle 12 vergleicht international das Geschlechtsverhältnis männlich/weiblich (Sex ratio) gesamt und zeigt die am häufigsten betroffenen Altersgruppen für beide Geschlechter.

Es ist ersichtlich, dass in Deutschland, USA, Kanada, Italien und Island beide Geschlechter vorwiegend in den höheren Jahrgängen (50- 59 Jahre und 60- 69 Jahre) an Harnsteinen erkranken.

In Frankreich und im Iran sind schon die jüngeren Jahrgänge von Harnsteinen betroffen. Der Gipfel in der Altersverteilung liegt bei den Frauen bei 30- 39 beziehungsweise 20- 30 Jahren und bei den Männern bei 40- 49 beziehungsweise 31- 40 Jahren.

In Japan und Korea erkranken Männer in jüngeren Jahren (40- 49 Jahre) an Harnsteinen als Frauen (50- 59 / 60- 69 Jahre).

Weiterhin ist ersichtlich, dass Männer häufiger an Harnsteinen erkranken als Frauen. In Japan erkranken Männer dreimal häufiger, in Deutschland, Kanada, Iran 2,5 mal häufiger, in Frankreich, Italien, Korea, Algerien, Marokko zweimal häufiger und in den USA, Island, Albanien 1,5 mal häufiger an Harnsteinen als Frauen.

Land	Sex ratio	Altersgruppenpeak	
		m	w
Deutschland (eigene Untersuchungen)	2,57 : 1	60- 69	60- 69
Frankreich (112)	2,28 : 1	40- 49	30- 39
Italien (119)	1,8 : 1	51- 60	51- 60
USA (120)	1,5 : 1	60- 69	60- 69
Kanada (121)	2,62 : 1	50- 59	50- 59
Island (122)	1,4 : 1	60- 69	60- 69
Japan (118)	3,1 : 1	40- 49	50- 59
Korea (124)	2 : 1	40- 49	60- 69
Taiwan (125)	1,1 : 1	51- 60	41- 50
Albanien (126)	1,6 : 1	40- 49	40- 49
Algerien (127)	2,23 : 1	Keine Angaben	Keine Angaben
Marokko (117)	2,24 : 1	40- 49	40- 49
Iran (115)	2,4 : 1	31- 40	20- 30

Tabelle 12 Internationaler Vergleich von Sex ratio und Alterspeak ^{112, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 117, 115}

9. Diskussion

9.1. Kalziumsteine

Die Kalziumsteine sind bei beiden Geschlechtern mit Anteilen über 80 % die dominierende Steinart in Deutschland. Das Vorherrschen der Klasse der Kalziumsteine wurde auch in allen bisher vorgelegten Statistiken beschrieben.¹²⁸

Der Anteil der Kalziumsteine am Gesamtsteinaufkommen (Tabelle 2, Abbildung 24) über alle untersuchten Jahre ist bei männlichen Steinträgern mit 84,1 % gegenüber 81,3 % bei weiblichen Steinträgern leicht erhöht.

Bei Betrachtung der absoluten Zahlen der analysierten Kalziumsteine (Abbildung 25) ergibt sich ein Geschlechtsverhältnis über alle Jahre von weiblich zu männlich von 1 : 2,4. Dieses Übergewicht der männlichen Patienten hat sich von 1977 bis 2006 deutlich von 1 : 1,86 auf 1 : 2,7 erhöht. Betrachtet man das Geschlechtsverhältnis männlich : weiblich der einzelnen Altersgruppen, so wird deutlich, dass mit zunehmendem Alter die Geschlechtsrate von Werten um 2 : 1 auf Werte bis 3,13 : 1 in der Altersgruppe 60- 69 Jahre steigt. Männer sind somit in höheren Jahren weitaus häufiger betroffen als Frauen (Tabelle 6).

Laut Untersuchungen von Yagisawa (2001) fördert Testosteron die Steinbildung durch Suppression der Osteopontinexpression in der Niere und führt damit zu einer Erhöhung der Oxalatekretion. Oestrogen hingegen hemmt die Steinbildung durch Erhöhung der Osteopontinexpression und sorgt damit für eine Erniedrigung der Urinoxalatekretion.¹²⁹

Andere Studien von Sarada 1991, Lancina 2002, Siener 2000, Yagisawa 2001 belegen eine geschlechtsspezifische Urinzusammensetzung. Bei Männern fand man eine signifikant höhere Exkretion von Promotoren (Kalzium, Oxalat, Harnsäure, Phosphat, Sulfat) und eine niedrigere Exkretion von Inhibitoren (Zitrat). Bei den Frauen beobachtete man eine höhere Zitrat Ausscheidung und eine geringere Oxalat- und Kalziumausscheidung. Daraus resultiert bei gleichem täglichen Urinvolumen eine höhere Konzentration von lithogenen Parametern im männlichen Urin.^{130, 131, 132}

Von 1977 bis 2006 ist bei beiden Geschlechtern eine Zunahme des Anteils der Kalziumsteine am Gesamtsteinaufkommen um 4 % beziehungsweise 4,5 % zu beobachten.

Negative signifikante Abweichungen von der Trendlinie für 2000 und 2001 bei den Männern und für 2001 bei den Frauen repräsentieren einen deutlichen Abfall des Anteils der Kalziumsteine am Gesamtsteinaufkommen für die Jahre 1999 bis 2001. Dieses kann nur mit einer Zunahme der Infekt- und Harnsäuresteine in diesem Zeitabschnitt plausibel erklärt werden, zumal in den Jahren danach wieder Werte entsprechend der Trendlinie erreicht werden.

Die Altersverteilung der Kalziumsteine geht für beide Geschlechter nicht konform mit der Altersverteilung der Gesamtbevölkerung (Abbildung 34). Der Altersgipfel für die Gesamtbevölkerung liegt bei 30- 39 Jahren, während der Altersgipfel für die Häufigkeit der Kalziumsteine bei 60- 69 Jahren liegt.

Im Kindes- und Jugendalter (Altersklassen 0- 19 Jahre) ist die Häufigkeit der Kalziumsteine für beide Geschlechter am geringsten (Tabelle 6, Abbildungen 32, 33 und 34). Hier stehen Häufigkeitsraten unter 2 % einem Anteil dieser Altersgruppen an der Gesamtbevölkerung von 10 -12 % gegenüber.

Während bei den weiblichen Patienten die Entstehung eines Plateaus in den Altersgruppen 30- 69 Jahren charakteristisch ist, ergibt sich für die männlichen Patienten ein eindeutiger Altersgipfel in der Altersklasse 60- 69 Jahre mit einem Anteil von 23,6 %.

Bei Betrachtung der jahresabhängigen Altersverteilung in den Jahren 1993 bis 2006 (Abbildungen 32 und 33) zeigt sich bei beiden Geschlechtern, aber besonders für die männlichen Patienten ab 1997 in der Altersklasse 60- 69 Jahre ein Absinken der Häufigkeit und in der Altersklasse 40- 49 Jahre eine Zunahme der Häufigkeit. Es ist also deutlich in den letzten Jahren eine Verschiebung der Erkrankungshäufigkeit der Kalziumsteine in das jüngere Lebensalter zu erkennen.

Somit ist die Kalziumsteinbildung nicht nur eine Erkrankung des älteren Menschen, sondern immer mehr auch eine Erkrankung der jüngeren Altersgruppen.

Die Zunahme des Anteils von Kalziumsteinen am Gesamtsteinaufkommen ist Ausdruck für die immer stärker dominierende Rolle der Kalziumsteine.

Ursachen hierfür können in einem erhöhten Lebensstandard mit daraus resultierenden Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten (hohe Aufnahme von Kohlenhydraten, Proteinen, Koffein, Tein und Kochsalz) liegen.

Eine ständig erhöhte Proteinzufuhr resultiert in einer erhöhten Säurebelastung für den menschlichen Organismus. Diese Säurebelastung führt zu einer metabolischen Azidose mit daraus resultierender Hyperkalziurie und Hypozitraturie. Verschiedene Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen einer milden metabolischen Azidose und einer erhöhten Kalziummobilisation aus dem Knochen und einer vermehrten Kalziumausscheidung im Harn. Aber auch eine erhöhte Aufnahme beziehungsweise Zufuhr von Cola, Koffein, Kochsalz können einen Anstieg der Oxalat- und Kalziumausscheidung begünstigen.^{133, 134,135, 136}

Ein weiterer Bestandteil unseres Zivilisationsalltages, welcher ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Harnsteinbildung darstellt, ist der persistierend erhöhte Stressfaktor. Durch die dabei vermehrte Adrenalinausschüttung resultiert eine Vasokonstriktion am Vas efferens mit einer Stauungshyperämie im Glomerulum und einem vermindertem Abstrom von Stoffwechselprodukten, so dass es zu einer Übersättigung mit lithogenen Substanzen kommen kann.¹³⁷

Die Altersspezifik der Kalziumsteine spiegelt unter anderem die Aktivität des Kalzium- Knochen- Stoffwechsels und auch gerontologische Bezüge zu einigen Erkrankungen des Skelettsystems wider. So leiden ab dem 40. Lebensjahr zirka 50 % der Menschen an degenerativen Veränderungen wie Arthrosen, Spondylosen, Osteochondrosen durch Überbeanspruchung, Sport, hohes Körpergewicht, nach Frakturen, die mit Veränderungen des Knochenstoffwechsels einhergehen.

Weiterhin setzen bereits ab dem 40. Lebensjahr osteoporotische Prozesse ein, die zu einer hohen Kalzium- und Phosphatmobilität im Körper führen.

Auch bei Immobilisation durch Bettruhe, Lähmungen, Frakturen kommt es bereits nach wenigen Tagen zu einer Kalziumfreisetzung aus dem Knochen, da die longitudinale Druckeinwirkung auf den Knochen fehlt. Daraus resultiert eine vermehrte Kalziumausscheidung im Urin und somit ein erhöhtes Risiko der Harnsteinbildung.³⁴

9.2. Infektsteine

In der Klasse der Infektsteine gibt es eine deutliche Differenz zwischen den Geschlechtern beim Anteil der Infektsteine am Gesamtsteinaufkommen (Tabelle 3, Abbildung 26). Die weiblichen Steinträger in dieser Klasse haben mit 11,0 % einen deutlich höheren Anteil als die männlichen Steinpatienten mit nur 3,8 %.

Das Geschlechtsverhältnis (Tabelle 3, Abbildung 27) der männlichen zu den weiblichen Patienten beträgt über alle Jahre 1 : 0,8.

Die Gründe für diesen großen Anteil der weiblichen Patienten liegen am ehesten bei der höheren Infektanfälligkeit bei Frauen auf Grund der weiblichen Anatomie der unteren Harnwege. Außerdem steigern der höhere Östrogenspiegel, der die Phosphatausscheidung fördert, der vaginale pH - Wert und die erhöhte Bakterienadhärenz an den Vaginalepithelien das Keimbildungsrisiko.

Die Geschlechtsrate männlich : weiblich zeigt, dass im allgemeinen männliche Patienten seltener Infektsteine bilden als Frauen. Der Verlauf der Trendlinie der Jahre 1977 bis 2006 spiegelt einen Anstieg von 1: 0,61 auf 1: 0,95 wider und belegt damit eine Zunahme des Anteils der männlichen Patienten mit Infektsteinen.

Betrachtet man weiterhin die Geschlechtsraten in den einzelnen Altersklassen so ergibt sich, dass in den Altersgruppen 0- 9 Jahre und 70- 79 Jahre sowie in der Altersgruppe der über 80 jährigen männliche Patienten stärker von der Infektsteinbildung betroffen sind als weibliche Patienten (Tabelle 7) .

Eine Erklärung hierfür wäre der höhere Anteil älterer männlicher Patienten mit Abflussbehinderungen infolge einer Prostatahyperplasie oder anderen Prostataerkrankungen mit Folgen einer Restharnbildung und Harnstase.

Bei beiden Geschlechtern ist der Anteil der kindlichen Infektsteinpatienten in der Altersgruppe 0- 9 Jahre größer als in der Altersgruppe 10- 19 Jahre (Tabelle 7 und Abbildungen 35, 36 und 37). Im frühen Kindesalter werden also häufiger Infektsteine gebildet als im späteren Kindesalter und Jugendalter, wobei Jungen häufiger betroffen sind als Mädchen. Diese Beobachtungen gehen konform mit Untersuchungen von Kamoun (1999), Sarkissian (2001) und Coward (2003).^{138, 139, 140}

Für die Pathogenese der Harnsteine im Kindesalter sind zum einen Harnwegsinfektionen und zum anderen anatomische Fehlbildungen der Niere und der ableitenden Harnwege zu berücksichtigen. Von Bedeutung sind dabei obstruktive Uropathien, Ureterabgangsstenosen, Doppelnierenbildung, Hufeisenniere, Megaureter, vesikoureterale Refluxen. Die Manifestation der Fehlbildungen erfolgt überwiegend im sehr frühen Kindesalter. Wegen der Harnabflussbehinderungen mit Gefahr der Nierengewebeschädigung, Restharnbildung und aufsteigenden Infektionen werden Fehlbildungen zeitnah operativ korrigiert.¹⁴¹

Das Vorherrschen von Harnsteinen im Kindesalter bei Jungen kann durch das häufigere Auftreten von anatomischen Fehlbildungen bei Knaben begründet werden.¹⁴²

Die Altersverteilung für die Infektsteine geht für beide Geschlechter nichtkonform mit der Altersverteilung der Gesamtbevölkerung (Abbildung 37). Auch hier zeigt sich der viel spätere Altersgipfel (60- 69 Jahre) bei den Infektsteinen als bei der Gesamtbevölkerung (30- 39 Jahre), wobei Frauen in jüngeren Jahren (Altersgruppen 20- 49 Jahre) häufiger an Infektsteinen leiden als Männer.

Bei Betrachtung der Altersverteilung der Infektsteine in Abhängigkeit vom Jahr der Steinepisode (Abbildungen 35 und 36) zeigt sich bei männlichen Patienten eine Verschiebung der Häufigkeit ins höhere Lebensalter (Altersgruppe 70- 79 Jahre) ab dem Jahr 2000. Bei den weiblichen Patienten wird dagegen eine Verschiebung von der Altersgruppe 30- 39 Jahre zur darauffolgenden Altersgruppe 40- 49 Jahre, also ins mittlere Lebensalter, beobachtet.

Für beide Geschlechter gibt es dann einen ausgeprägten Häufigkeitsgipfel in der Altersgruppe 60- 69 Jahre. Im wesentlichen treten somit auch die Infektsteine als eine Erkrankung des älteren Menschen auf. Eine gewisse Ausnahme sind lediglich die Altersgruppen 0- 9 und 30- 39 Jahre, in denen die Infektsteinbildung etwas häufiger ist. Frauen in jüngeren Jahren (Altersgruppen 20- 49 Jahre) leiden häufiger an Infektsteinen als Männer. Männliche Patienten hingegen sind stärker im Alter (Altersgruppe 70- 79 Jahre und in der Altersgruppe der über 80-jährigen) von der Infektsteinbildung betroffen als weibliche Patienten.

Die Trendlinie der Jahre 1976 bis 2006 (Abbildung 26) sinkt bei beiden Geschlechtern, besonders deutlich bei den weiblichen Patienten.

Auch andere Statistiken beschreiben eine fallende Tendenz des prozentualen Auftretens der Infektsteine.^{90, 128}

Der Grund für diese Abnahme der Anteile der Infektsteine sind möglicherweise einmal die Verbesserung der erregerspezifischen antibiotischen Therapie des Harnwegsinfekts in den letzten Jahren und zum anderen auch die gründlichere Infektsteinsanierung durch gezielte Entfernung der Reststeine nach der Harnsteintherapie.

9.3. Harnsäuresteine

Männliche Steinpatienten haben deutlich häufiger Harnsäuresteine als weibliche Steinpatienten.

Der Anteil der Harnsäuresteine an der Gesamtsteinzahl beträgt bei männlichen Patienten 11,7 % und bei den weiblichen Patienten nur 7,0 % (Tabelle 4, Abbildung 28). Das Übergewicht der männlichen Harnsäuresteinpatienten gegenüber den weiblichen Patienten markiert sich noch deutlicher beim Geschlechtsverhältnis der absoluten Zahlen (Abbildung 29) der Steinanalysen. Das Verhältnis der weiblichen zu den männlichen Patienten beträgt über alle Jahre 1 : 3,92.

Dieses Übergewicht der männlichen Patienten hat sich von 1977 bis 2006 von 1 : 2,97 auf 1 : 4,66 erhöht.

In den Altersgruppen 30- 69 Jahre ist diese erhöhte Häufigkeit bei Männern noch stärker ausgeprägt, wie die Geschlechtsraten männlich : weiblich von 4,52 : 1 bis 6,44 : 1 verdeutlichen.

Erklärungen für die höhere Häufigkeit der Harnsäuresteine beim Mann liegen in den geschlechtsspezifischen Unterschieden der Urinzusammensetzung, in dem Auftreten von Stoffwechselstörungen und in der Ernährung. Untersuchungen von Sarada belegen eine höhere Exkretion von Harnsäure und weiteren Promotoren im männlichen Urin. Weiterhin wurde bei Frauen vor der Menopause niedrigere Harnsäurespiegel im Blut beobachtet als bei Männern. Auch das Auftreten der primären Gicht zeigt eine unterschiedliche Geschlechtsausprägung. So erkrankten etwa 20 % der Männer an einer primären Hyperurikämie, Frauen hingegen sind nur in 3 % der Fälle von einer höheren Harnsäureproduktion betroffen.^{131,143}

Die Trendlinie über die Jahre 1977 bis 2006 zeigt bei den männlichen Patienten einen Abfall von 13 % auf 11 %, dagegen eine Konstanz bei den weiblichen Patienten bei zirka 7 %.

Der Vergleich der Altersverteilung für die Harnsäuresteine mit der Altersverteilung der Gesamtbevölkerung (Abbildung 40) zeigt eine ganz ausgeprägte Gegensätzlichkeit. Der Altersgipfel für die Gesamtbevölkerung liegt bei 30- 39 Jahren, während der Altersgipfel für die Häufigkeit der Harnsäuresteine bei 60- 69 Jahren liegt. Sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Harnsäuresteinpatienten ist der Altersgipfel in der Altersgruppe 60- 69 Jahre mit Anteilen um 36 % besonders stark ausgeprägt, während der Harnsäurestein im Kindes- und Jugendalter äußerst selten ist (Tabelle 8, Abbildungen 38, 39 und 40). Für beide Geschlechter ist eine deutliche Verschiebung der Erkrankungshäufigkeit zu höheren Jahrgängen (Altersgruppen 50- 79 Jahre) zu erkennen. Wobei der ausgeprägte Erkrankungsbeginn bei den Harnsäuresteinträgern in der Altersgruppe 50- 59 Jahre zirka 20 Jahre später liegt als bei den Kalziumsteinpatienten mit Beginn in der Altersgruppe 30- 39 Jahre.

Die Harnsäuresteinbildung imponiert bei beiden Geschlechtern eindeutig als eine Erkrankung der älteren Bevölkerung.

Mit zunehmendem Alter sinkt die Ammoniakausscheidung der Niere, dadurch wird auch die Abpufferung der Protonen beeinträchtigt und die Kristallisation von Harnsäure begünstigt. Mit steigendem Alter manifestieren sich auch stärker Tumorerkrankungen, Zivilisationskrankheiten und Zivilisationserscheinungen wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Übergewicht, Ernährungsfehler und Bewegungsmangel.

Untersuchungen von Pak und Daudon beschreiben eine signifikant erhöhte Harnsäureausscheidung und ein erhöhtes Auftreten von Harnsäuresteinen bei Patienten mit Diabetes mellitus.^{144, 145}

Studien von Siener, Maalouf und Taylor belegen den Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus, Übergewicht und Harnsteinbildung. Durch die erhöhte Exkretion von Ammoniumionen und Harnsäure sowie durch einen erniedrigten Urin - pH kommt es zu einer vermehrten Ablagerung von Harnsäurekristallen.^{146, 147, 148, 149}

Eine vermehrte Ausscheidung von Harnsäure bei Tumorzellzerfall und gesteigertem Zellabbau insbesondere unter Einwirkung von Zytostatika und Bestrahlung ist sicher auch als eine Ursache für die Harnsäuresteinbildung im Alter zu bedenken.³⁶

9.4. Zystinsteine

Am Gesamtsteinaufkommen sind bei männlichen Steinpatienten die Zystinsteine mit einem Anteil von 0,4 % und die weiblichen Patienten mit einem Anteil von 0,7 % beteiligt. Das Verhältnis männlich : weiblich beträgt insgesamt 1,1 : 1, somit ist die Bildung von Zystinsteinen bei beiden Geschlechtern annähernd gleich häufig anzutreffen. Über die Jahre 1977 bis 2006 ist nur ein leichtes Absinken der Trendlinie zu beobachten. Das Bild der Zystinsteinbildung ist also auch über diesen großen Zeitraum relativ konstant, da die Erstmanifestation des Zystinsteines kaum durch Faktoren wie die Veränderung der Ernährungsgewohnheiten oder durch eine verbesserte Metaphylaxe beeinflusst werden kann. Das leichte Absinken der Trendlinie ist im Zusammenhang mit einer Verbesserung der Screeningdiagnostik, der guten Therapiemöglichkeiten und einer guten Compliance der Steinpatienten in der Rezidivsteinbehandlung zu sehen. Mit den molekulargenetischen Kenntnissen besteht die Hoffnung, Aussagen über das mögliche Steinrisiko zu erhalten, um schon vor der Erstmanifestation präventive und therapeutische Maßnahmen einleiten zu können.¹⁰⁹

Der Vergleich der Altersverteilung für die Zystinsteine mit der Altersverteilung der Gesamtbevölkerung (Abbildung 43) zeigt einen deutlich parallelen Verlauf. Bei den Männern stimmt der Gipfel der Zystinsteinhäufigkeit mit dem Gipfel der Häufigkeit der Gesamtbevölkerung in der Altersklasse 30- 39 Jahre überein. Bei den Frauen ist der Gipfel der Häufigkeit eine Altersklasse vorgezogen. Er liegt bei 20- 29 Jahren.

Der Schwerpunkt der Häufigkeit der Zystinsteine liegt im Gegensatz zu den anderen Steinklassen im jüngeren Lebensalter; bei den Frauen in der Altersgruppe 20- 29 Jahre, bei den Männern in der Altersgruppe 30- 39 Jahre (Tabelle 9 und Abbildungen 41, 42 und 43).

Die Ursache der Zystinsteinbildung ist die Zystinurie, eine autosomal- rezessiv vererbte Erkrankung. Dieser angeborene Defekt des Transportes von Zystin, Ornithin, Lysin und Arginin durch die Epithelzellen der Nierentubuli und des Intestinaltraktes zählt mit einer Prävalenz von 1 : 7000 zu den häufigsten genetischen Erkrankungen.¹⁵⁰

Die Biosynthese von Zystin erfolgt im menschlichen Organismus aus der essenziellen Aminosäure Methionin. Da besonders Fleisch, Fisch, Geflügel, Wurstwaren, Milchprodukte und Eier hohe Mengen an Methionin enthalten, wird somit der Grad der Zystinurie neben genetischen Faktoren auch durch eine hohe Proteinbeziehungsweise Methioninzufuhr bestimmt. Ob sich Zystinsteine bilden, liegt nicht nur an der Zystinausscheidung, sondern auch an der Höhe des Urinvolumens und des Urin - pH - Wertes. Auch eine hohe Zufuhr von Natrium kann die Zystinausscheidung erhöhen. Zystinsteine manifestieren sich aufgrund des genetischen Defektes nicht erst im Alter, sondern schon in den ersten Lebensjahrzehnten. Wird dieser Defekt schon bei der Erststeinbildung erkannt und diagnostiziert, besteht eine gute Chance, Rezidivsteinbildungen im weiteren Leben zu verhindern oder zumindest zu reduzieren. Das erklärt die Beobachtung, dass in den Altersgruppen über 49 Jahren die Häufigkeit der Zystinsteinbildung wieder abnimmt.

9.5. Regionaler Vergleich

Die Häufigkeit der vier Steinklassen ist in Deutschland regional sehr unterschiedlich. Zwischen den vier Regionen haben sich zum Teil signifikante bis höchstsignifikante Differenzen ergeben (Tabelle 10, Abbildungen 44 und 45).

Kalziumsteine (Steinklasse 1)

Bemerkenswert ist für beide Geschlechter die regional unterschiedliche Ausprägung der dominierenden Rolle der Kalziumsteine am gesamten Steinaufkommen.

In der östlichen Region ist für beide Geschlechter der Anteil der Kalziumsteine höchstsignifikant erniedrigt. Bei den Männern liegt der Anteil im Osten bei 72,4 % gegenüber dem Gesamtdurchschnitt von 83,2 % und bei den Frauen bei 62,1 % gegenüber 80,8 %. Im Norden und Westen sind die Anteile bei den männlichen Harnsteinpatienten signifikant (85,6%) bis hochsignifikant (86,9%) erhöht. Bei den weiblichen Steinträgern sind die Anteile in der nördlichen (86,6%) und in der westlichen Region (85,1%) hochsignifikant erhöht.

Infektsteine (Steinklasse 2)

Bei den Infektsteinen ist der Anteil für beide Geschlechter im Osten höchstsignifikant erhöht. Bei den männlichen Steinpatienten zeigt sich ein Anteil von 14,0 % gegenüber 26,7 % bei den weiblichen Steinträgern. Mit 6,0 % bei den Frauen beziehungsweise 2,2 % bei den Männern hat die nördliche Region hier die niedrigsten Anteile.

Harnsäuresteine (Steinklasse 3)

Die südliche und die östliche Region haben bei dieser Steinart bei beiden Geschlechtern die größten Anteile.

Bei den männlichen Steinträgern ist im Süden der Anteil deutlich mit 15,3 % erhöht, in der östlichen Region ist der Anteil mit 13,1 % signifikant erhöht. In der westlichen Region hingegen sind bei beiden Geschlechtern die Anteile mit 9,4 % bei den Männern beziehungsweise 5,0 % bei den Frauen am niedrigsten.

Zystinsteine (Steinklasse 4)

Die Anteile sind für alle Regionen sehr niedrig. Auffällig ist für beide Geschlechter ein signifikant erhöhter Zystinsteinanteil in der südlichen Region mit 0,7 % beziehungsweise 1,3 %. Eine Erklärung für die erhöhte Zystinsteinbildung im Süden könnte in einem erhöhten Anteil des genetisch bedingten Defektes mit familiärer Häufung in der Bevölkerung liegen.

Ein Vergleich des Geschlechtsverhältnisses unter Einbeziehung aller Steinarten (Tabelle 10) zeigt einen Durchschnittswert von männlich zu weiblich von 2,4 : 1. Davon stark abweichend ist das Verhältnis in der östlichen Region mit 1,98 : 1. Das heißt, im Osten ist die Steinhäufigkeit bei Frauen vergleichsweise höher als in den übrigen Regionen Deutschlands. Das betrifft insbesondere die Infekt- und Harnsäuresteine.

Zu bemerken ist dabei auch der hohe Anteil männlicher Steinträger in der nördlichen, westlichen und südlichen Region bei den Harnsäuresteinen (Steinklasse 3) und bei den Zystinsteinen (Steinklasse 4). In diesen Regionen ist ein Geschlechtsverhältnis von 4,0 bis 4,61 : 1 beziehungsweise 1,4 bis 1,9 : 1 zu beobachten.

Die bedeutenden regionalen Unterschiede in der Häufigkeit der einzelnen Steinklassen sind sicher teilweise auf Unterschiede in den Ernährungsgewohnheiten zurückzuführen. Das wird am ehesten die erhöhte Häufigkeit der Harnsäuresteine im

Süden betreffen. Erhöhter Alkoholkonsum, erhöhte Zufuhr von tierischem Protein sowie hohe Fettaufnahme fördern die Harnsäureproduktion und erhöhen das Risiko für die Harnsäuresteinbildung.^{151, 152}

Auch für Italien werden regionale Unterschiede beschrieben. Hier ist die Steinrate im Süden am höchsten, gefolgt von Zentralitalien. Im Norden ist die Steinrate dann um die Hälfte niedriger als im Süden.¹⁵³

Eine Erklärung für das regional unterschiedliche Auftreten der Harnsteinklassen könnte auch in der regional unterschiedlichen Verteilung der sogenannten Zivilisationserscheinungen und Zivilisationserkrankungen liegen.

Einer neuen Studie zufolge ist in Ostdeutschland die Prävalenz des metabolischen Syndroms gegenüber Westdeutschland erhöht. Ostdeutsche Frauen wiesen ein tendenziell ungünstigeres Risikoprofil auf als westdeutsche Frauen. Deutlich unterschiedlich fiel die Häufigkeit von Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie auf. Sowohl der Anteil der Diabetiker als auch der Anteil der Hypertoniepatienten war bei beiden Geschlechtern in der östlichen Region erhöht.¹⁵⁴

Studien von Gillen und Taylor belegen eine hohe Korrelation zwischen hohem Blutdruck, hohem Body-Mass-Index, Diabetes mellitus und Steinbildung bei Frauen und Männern. Besonders Frauen mit Diabetes mellitus haben ein höheres Risiko für das Auftreten von Harnsteinen.^{155, 156} Laut einer Studie von Daudon ist die Ausscheidung von Harnsäure bei Diabetikern signifikant erhöht.¹⁴⁵

Weiterhin neigen Diabetiker vermehrt zu Neuropathien mit neurogenen Blasenentleerungsstörungen mit Restharnbildung und Prädisposition für Harnwegsinfekte. Eine weitere Komplikation des Diabetes mellitus ist eine allgemeine Resistenzminderung mit Neigung zu Haut- und Harnwegsinfekten.

Neben Alter, Geschlecht, Ernährungsgewohnheiten und sozioökonomischen Unterschieden können auch Zivilisationserkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypertonie und Adipositas die unterschiedliche regionale Verteilung der Harnsteinklassen beeinflussen und erklären.

9.6. Internationaler Vergleich

Sowohl in den Industrieländern als auch in den Nicht- Industrie- Ländern gehören die Kalziumsteine in beiden Geschlechtern zur dominierenden Harnsteinklasse.

Wobei der Anteil in Japan mit 85,2 % bei den Männern und mit 81,5 % bei den Frauen am höchsten ist. Deutschland folgt dicht mit 84,1 % beziehungsweise 81,3 %. Danach folgen der Iran mit 80,13 % / 78,4 % und Italien mit 77,9 % beziehungsweise 77,3 % .

Auch Untersuchungen von Pak und Daudon belegen das Vorherrschen der Kalziumsteine in den USA, Südamerika, Europa, Afrika, Asien und in den arabischen Ländern.^{157, 158}

Bemerkenswert ist der wesentlich geringere Anteil weiblicher Kalziumsteinträger in Frankreich (69,4 %) und im Sudan (60,2 %), andererseits ist die Häufigkeit von Infektsteinen bei Frauen in diesen Ländern (Frankreich 21,64 %, Sudan 27,6 %) am höchsten. Studien von Daudon zufolge treten Infektsteine besonders häufig in Afrika und Südamerika auf, in Klein - Asien (Pakistan, Türkei) ist die Infektsteinrate am niedrigsten.

Die harnsäurehaltigen Harnsteine bilden bei den männlichen Steinträgern die zweithäufigste Harnsteingruppe. Mit 18,9 % ist der Anteil an Harnsäuresteinen im Iran am höchsten, gefolgt von Italien mit 17,4 % und Kuwait mit 15,9 %.

Bei den Frauen in Italien (10,3 %), Kuwait (14,2 %) und im Iran (16,45 %) gehören die harnsäurehaltigen Steine zur zweithäufigsten Harnsteingruppe, wobei auch hier deutlich wird, dass Männer häufiger an Harnsäuresteinen leiden als Frauen.

Besonders in Ländern mit einem hohen Konsum purinreicher Nahrung (Fisch, Fleisch- und Wurstwaren, Hülsenfrüchte) treten gehäuft Harnsäuresteine auf.

Auch das Klima kann die Häufigkeit des Harnsteinleidens beeinflussen. Infolge eines starken Flüssigkeitsverlustes über die Haut steigt im Urin die Konzentration der lithogenen Bestandteile, so dass das Risiko der Harnsteinbildung zunimmt.

Bei den weiblichen Steinträgern sind die Infektsteine die zweithäufigste Steinklasse in Deutschland (11,0 %), Japan (12,6 %), Marokko (15,6 %), Frankreich (21,64 %) und Sudan (27,6 %). Auffällig ist hier der hohe Anteil weiblicher Steinträger im Sudan und in Frankreich. In Frankreich und im Sudan bilden die Infektsteine mit 10,96 % beziehungsweise 19,5 % die zweithäufigste Steinklasse bei den männlichen Steinträgern.

Die Gründe für diesen großen Anteil an Patienten mit Infektsteinen liegen unter anderem an der höheren Infektanfälligkeit von Frauen und Kindern aufgrund der Anatomie der unteren Harnwege.

Das Erkrankungsverhältnis männlich/weiblich (Sex ratio), dargestellt in Tabelle 12, verdeutlicht die Dominanz der männlichen Steinträger besonders bei den Kalzium- und Harnsäuresteinen.

In Japan und Kuwait erkranken Männer dreimal häufiger an Kalziumsteinen und sogar 8 bis 10 mal häufiger an Harnsäuresteinen als Frauen. In Deutschland und Frankreich hingegen treten Kalziumsteine rund 2,5 mal häufiger und Harnsäuresteine rund viermal häufiger auf als bei Frauen.

Die Tabelle 12 vergleicht international das Geschlechterverhältnis männlich/weiblich (Sex ratio) gesamt und zeigt die am häufigsten betroffenen Altersgruppen für beide Geschlechter. Hier ist erkennbar, dass in Deutschland, USA, Kanada, Italien, Island beide Geschlechter vorwiegend in den höheren Jahrgängen (50- 59 Jahre und 60- 69 Jahre) von Harnsteinen betroffen sind.

In Frankreich und im Iran treten schon in jüngeren Jahren Harnsteine auf.

Der Gipfel in der Altersverteilung liegt bei den Frauen bei 30- 39 beziehungsweise 20- 30 Jahren und bei den Männern bei 40- 49 beziehungsweise 31- 40 Jahren.

In Japan und Korea erkranken Männer in jüngeren Jahren (40- 49 Jahre) an Harnsteinen als Frauen (50- 59 beziehungsweise 60- 69 Jahre).

Weiterhin ist ersichtlich, dass Männer häufiger an Harnsteinen erkranken als Frauen.

In Japan erkranken Männer dreimal häufiger, in Deutschland, Kanada, Iran 2,5 mal häufiger, in Frankreich, Italien, Korea, Algerien, Marokko zweimal häufiger und in den USA, Island, Albanien 1,5 mal häufiger als Frauen.

Neben genetischen, metabolischen und konstitutionellen Risikofaktoren werden auch Ernährungsgewohnheiten als Risikofaktor für die Harnsteinbildung gesehen, da verschiedene Nahrungskomponenten die Harnzusammensetzung erheblich beeinflussen können.

Viele Schwellenländer entwickeln ein ähnliches Muster der Harnsteinerkrankung wie die wirtschaftlich hoch entwickelten Länder. Diese Veränderungen werden hauptsächlich als Folgen verbesserter sozioökonomischer Bedingungen und eines erhöhten Lebensstandards und damit einhergehender Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten gesehen.

Ernährungsstudien zufolge besteht unsere Nahrung aus einem zu hohen Anteil an Proteinen, ungesättigten Fettsäuren, Zucker, Kochsalz, Kohlenhydraten und zu wenig Ballaststoffen. ^{133, 134}

Inadäquate Ernährungsgewohnheiten führen in besonderem Maße zu Übergewicht, Dyslipidämien, Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie.

So besteht ein enger Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypertonus, hohem Body - Mass - Index (BMI) sowie Hypercholesterinämie und erhöhtem Steinbildungsrisiko. ¹⁵⁹ Laut Madore und Strazzullo entwickeln zirka 18 % der Hypertoniker Harnsteine. Hauptursache für die Entwicklung von Harnsteinen ist einerseits eine Störung des Natrium- und Kalziumhaushaltes und andererseits die erhöhte Phosphatausscheidung im Urin im Rahmen der Hypertonustherapie durch Gabe von Diuretika. ^{160, 161} Weiterhin besteht eine Korrelation zwischen Diabetes mellitus Typ 2 und dem Auftreten von Harnsäuresteinen. So beschreiben Pak, Daudon und Taylor eine höhere Prävalenz von Harnsäuresteinen bei Diabetikern als bei Nicht - Diabetikern. ^{144, 145, 156}

Die Ergebnisse dieser Studien zeigen, dass Zivilisationskrankheiten und Zivilisationserscheinungen wie Übergewicht, Ernährungsfehler, Bewegungsmangel, arterielle Hypertonie überzufällig häufig mit Nephrolithiasis vergesellschaftet sind.

10. Zusammenfassung

Erstmals kann eine deutschlandweite umfassende Untersuchung der Häufigkeiten der Harnsteinkomponenten unter Berücksichtigung der pathogenetischen Unterschiede im Rahmen der Harnsteinbildung, der Alters- und Geschlechtszusammensetzung sowie der regionalen Verteilung der Harnsteinklassen vorgelegt werden.

Grundlage für die Untersuchung waren insgesamt 224 085 Harnsteinanalysen aus den Jahren 1977 bis 2006. Dabei konnten Daten von insgesamt 22 teilnehmenden Instituten (Labore, Krankenhäuser, Analysezentren) berücksichtigt werden.

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es, aus dem vorhandenen Datenbestand Aussagen zur Häufigkeitsverteilung der Harnsteinklassen in Abhängigkeit vom Jahr des Steinabganges, Alter und Geschlecht aufzuzeigen und diese in einer Trendbetrachtung zu bewerten.

Die Analyseergebnisse wurden dem Jahr des Steinabganges, dem Geschlecht, der Altersgruppe und den 4 Steinartenklassen zugeordnet, die sich pathogenetisch voneinander unterscheiden :

1. Steinklasse 1 – Kalziumsteine
2. Steinklasse 2 – Infektinduzierte Steine
3. Steinklasse 3 – Harnsäurehaltige Steine
4. Steinklasse 4 – Zystinsteine

Xanthin, 2,8 - Dihydroxyadenin und Medikamente wurden als Harnsteinsubstanzen nicht berücksichtigt, da ihr Anteil an der Gesamthäufigkeit sehr gering ist (Tabelle 1). Artefakte wurden bei der statistischen Auswertung ebenfalls nicht berücksichtigt, da die Angaben sehr uneinheitlich waren.

Für die Jahre 1993 bis 2006 konnten von insgesamt 58 682 Analysen Informationen zu Geschlecht, Alter und Analyseergebnis jahresweise erfasst werden.

Das Alter wurde entsprechenden Altersgruppen zugeordnet. Dabei wurden die Altersklassen analog der Altersgruppen des Statistischen Bundesamtes gebildet.

Um genaue steinklassen- und geschlechtsspezifische Aussagen zur Altersabhängigkeit der Urolithiasis zu erhalten, wurden die Altersgruppen in Bezug zu den unterschiedlichen Altersanteilen der Bevölkerung gesetzt.

Die statistische Aufarbeitung und Auswertung der Daten erfolgte einerseits durch Excel und andererseits durch das Programmsystem SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Version 14.

Die Kalziumsteine sind bei beiden Geschlechtern mit Anteilen über 80 % die dominierende Steinart in Deutschland. Das Vorherrschen der Klasse der Kalziumsteine wurde auch in allen bisher vorgelegten Statistiken beschrieben. Der Anteil der Kalziumsteine am Gesamtsteinaufkommen über alle untersuchten Jahre ist bei männlichen Steinträgern mit 84,1 % gegenüber 81,3 % bei weiblichen Steinträgern leicht erhöht. Bei Betrachtung der absoluten Zahlen der analysierten Kalziumsteine ergibt sich ein Geschlechtsverhältnis über alle Jahre von weiblich zu männlich von 1 : 2,4. Dieses Übergewicht der männlichen Patienten hat sich von 1977 bis 2006 deutlich von 1 : 1,86 auf 1 : 2,7 erhöht.

Ursachen hierfür können einerseits in der geschlechtsspezifischen Urinzusammensetzung mit unterschiedlicher Exkretion von Promotoren und Inhibitoren liegen andererseits auch in geschlechtsspezifischen Unterschieden der Lebens- und Ernährungsgewohnheiten.

Wird das Geschlechtsverhältnis männlich : weiblich der einzelnen Altersgruppen betrachtet, so wird deutlich, dass mit zunehmendem Alter die Geschlechtsrate von Werten um 2 : 1 auf Werte bis 3,13 : 1 in der Altersgruppe 60- 69 Jahre steigt. Männer sind somit in höheren Jahren weitaus häufiger betroffen als Frauen. Im Kindes- und Jugendalter (Altersklassen 0- 19 Jahre) ist die Häufigkeit der Kalziumsteine für beide Geschlechter am geringsten. Hier stehen Häufigkeitsraten unter 2 % einem Anteil dieser Altersgruppen an der Gesamtbevölkerung von 10 bis 12 % gegenüber. Während bei den weiblichen Patienten die Entstehung eines Plateaus in den Altersgruppen 30- 69 Jahren charakteristisch ist, ergibt sich für die männlichen Patienten ein eindeutiger Altersgipfel in der Altersklasse 60- 69 Jahre mit einem Anteil von 23,6 %. Dabei ist der Altersgipfel für die Gesamtbevölkerung bei 30- 39 Jahren zu beobachten. Die jahresabhängige Altersverteilung zeigt bei beiden Geschlechtern, aber besonders für die männlichen Patienten ab 1997 in der Altersklasse 60- 69 Jahre ein Absinken der Häufigkeit und in der Altersklasse 40- 49 Jahre eine Zunahme der Häufigkeit.

Es ist also deutlich eine Verschiebung der Erkrankungshäufigkeit der Kalziumsteine in das jüngere Lebensalter zu erkennen.

Dieses korreliert mit der Beobachtung, dass immer mehr jüngere Menschen an den Zivilisationskrankheiten Übergewicht, Hypertonus, Diabetes mellitus, die unter anderem aus Ernährungsfehlern (hohe Aufnahme von Kohlenhydraten, Proteinen, Koffein, Tein, Kochsalz) und Bewegungsmangel resultieren, leiden. Somit ist die Kalziumsteinbildung nicht nur eine Erkrankung des älteren Menschen, sondern immer mehr auch eine Erkrankung der jüngeren Altersgruppen.

In der Klasse der Infektsteine gibt es eine deutliche Differenz zwischen den Geschlechtern beim Anteil der Infektsteine. Die weiblichen Steinträger in dieser Klasse haben mit 11,0 % einen deutlich höheren Anteil als die männlichen Steinpatienten mit nur 3,8 %. Gründe für diesen hohen Anteil der weiblichen Patienten liegen bei einer erhöhten Infektanfälligkeit der Frauen aufgrund der weiblichen Anatomie. Das Geschlechtsverhältnis der männlichen zu den weiblichen Patienten beträgt über alle Jahre 1 : 0,8. Die Geschlechtsrate männlich : weiblich belegt, dass im allgemeinen männliche Patienten seltener Infektsteine bilden als Frauen. Der Verlauf der Trendlinie der Jahre 1977 bis 2006 zeigt einen Anstieg von 1 : 0,61 auf 1 : 0,95 und dokumentiert damit eine Zunahme des Anteils der männlichen Patienten mit Infektsteinen. Betrachtet man weiterhin die Geschlechtsraten in den einzelnen Altersklassen so ergibt sich, dass in den Altersgruppen 0- 9 Jahre und 70- 79 Jahre und in der Altersgruppe der über 80 jährigen männliche Patienten von der Infektsteinbildung stärker betroffen sind als weibliche Patienten. Bei beiden Geschlechtern ist der Anteil der kindlichen Infektsteinpatienten in der Altersgruppe 0- 9 Jahre größer als in der Altersgruppe 10- 19 Jahre. Im frühen Kindesalter werden also häufiger Infektsteine gebildet als im späteren Kindesalter und Jugendalter, wobei Jungen häufiger betroffen sind als Mädchen. Die Altersverteilung für die Infektsteine geht für beide Geschlechter nichtkonform mit der Altersverteilung der Gesamtbevölkerung. Bei beiden Geschlechtern wird ein viel späterer Altersgipfel (60- 69 Jahre) bei den Infektsteinen beobachtet als bei der Gesamtbevölkerung (30- 39 Jahre). Somit treten auch die Infektsteine im wesentlichen als eine Erkrankung des älteren Menschen auf, wobei Frauen in jüngeren Jahren (Altersgruppen 20- 49 Jahre) häufiger an Infektsteinen erkranken als Männer. Männliche Patienten hingegen sind stärker im Alter (Altersgruppe 70- 79 Jahre und in der Altersgruppe der über 80 jährigen) von der Infektsteinbildung betroffen als weibliche Patienten.

Die Betrachtung der Altersverteilung der Infektsteine in Abhängigkeit vom Jahr der Steinepisode ergibt bei männlichen Patienten eine Verschiebung der Häufigkeit ins höhere Lebensalter (Altersgruppe 70- 79 Jahre) ab dem Jahr 2000. Bei den weiblichen Patienten zeigt sich dagegen eine Verschiebung von der Altersgruppe 30- 39 Jahre zur darauffolgenden Altersgruppe 40- 49 Jahre, also in das mittlere Lebensalter. Die Trendlinie der relativen Häufigkeiten der Infektsteine über die Jahre 1976 bis 2006 sinkt bei beiden Geschlechtern, bei den weiblichen Patienten besonders deutlich.

Harnsäuresteine werden deutlich häufiger bei männlichen Steinpatienten gefunden als bei weiblichen Steinpatienten. Der Anteil der Harnsäuresteine an der Gesamtsteinzahl beträgt bei männlichen Patienten 11,7 % und bei den weiblichen Patienten nur 7,0 %. Dabei ist zu beobachten, dass die Trendlinie über die Jahre 1977 bis 2006 bei den männlichen Patienten von 13 % auf 11 % abfällt, bei den weiblichen Patienten dagegen bei zirka 7 % annähernd konstant verläuft. Das Übergewicht der männlichen Harnsäuresteinpatienten gegenüber den weiblichen Patienten markiert sich noch deutlicher beim Geschlechtsverhältnis der absoluten Zahlen der Steinanalysen. Das Verhältnis der weiblichen zu den männlichen Patienten beträgt über alle Jahre 1 : 3,92. Dieses Übergewicht der männlichen Patienten hat sich von 1977 bis 2006 von 1 : 2,97 auf 1 : 4,66 gesteigert. Erklärungen für die höhere Häufigkeit der Harnsäuresteine beim Mann liegen in den geschlechtsspezifischen Unterschieden der Urinzusammensetzung, in dem Auftreten von Stoffwechselstörungen und in der Ernährung. Erhöhter Alkoholkonsum, erhöhte Zufuhr von tierischen Proteinen sowie erhöhte Fettaufnahme erhöhen dabei das Risiko der Harnsteinbildung.

In den Altersgruppen 30- 69 Jahre ist diese erhöhte Häufigkeit bei Männern noch stärker ausgeprägt, wie die Geschlechtsraten männlich : weiblich von 4,52 : 1 bis 6,44 : 1 verdeutlichen.

Der Vergleich der Altersverteilung für die Harnsäuresteine mit der Altersverteilung der Gesamtbevölkerung zeigt eine ganz ausgeprägte Gegensätzlichkeit. Der Altersgipfel für die Gesamtbevölkerung liegt bei 30- 39 Jahren, während der Altersgipfel für die Häufigkeit der Harnsäuresteine bei 60- 69 Jahren zu finden ist. Sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Harnsäuresteinpatienten ist der Altersgipfel in der Altersgruppe 60- 69 Jahre mit Anteilen um 36 % besonders

stark ausgeprägt, während der Harnsäurestein im Kindes- und Jugendalter äußerst selten ist. Für beide Geschlechter ist eine deutliche Verschiebung der Erkrankungshäufigkeit zu höheren Jahrgängen (Altersgruppen 50- 79 Jahre) erkennbar. Wobei der ausgeprägte Erkrankungsbeginn der Harnsäuresteine in der Altersgruppe 50- 59 Jahre zirka 20 Jahre später liegt als bei den Kalziumsteinen mit Beginn in der Altersgruppe 30- 39 Jahre.

Die Harnsäuresteinbildung imponiert bei beiden Geschlechtern eindeutig als eine Erkrankung der älteren Bevölkerung.

Die Zystinsteine sind bei den männlichen Steinpatienten mit einem Anteil von 0,4 % und die weiblichen Patienten mit einem Anteil von 0,7 % am Gesamtsteinaufkommen beteiligt. Das Verhältnis männlich : weiblich beträgt insgesamt 1,1 : 1, somit ist die Bildung von Zystinsteinen bei beiden Geschlechtern annähernd gleich häufig anzutreffen. Der Vergleich der Altersverteilung für die Zystinsteine mit der Altersverteilung der Gesamtbevölkerung zeigt einen deutlich parallelen Verlauf. Bei den Männern stimmt der Gipfel der Steinhäufigkeit mit dem Gipfel der Häufigkeit der Gesamtbevölkerung in der Altersklasse 30- 39 Jahre überein. Bei den Frauen ist der Gipfel der Häufigkeit eine Altersklasse vorgezogen. Er liegt bei 20- 29 Jahren. Der Schwerpunkt der Häufigkeit der Zystinsteine liegt im Gegensatz zu den anderen Steinklassen im jüngeren Lebensalter; bei den Frauen in der Altersgruppe 20- 29 Jahre und bei den Männern in der Altersgruppe 30- 39 Jahre. Über die Jahre 1977 bis 2006 ist nur ein leichtes Absinken der Trendlinie zu beobachten.

Um die Frage nach der regionalen Verteilung der Häufigkeiten der Harnsteinklassen zu untersuchen, wurden die Analyseergebnisse nach der geographischen Lage der einzelnen Analysezentren (Labore, Krankenhäuser) den Regionen Norden, Süden, Osten und Westen in Deutschland zugeordnet. Dabei bilden Pasewalk, Neuruppin und Plön die nördliche Region, Erlangen, Tübingen, München, Stuttgart, Coburg bilden die südliche Region, zur östlichen Region zählen Jena, Dresden, Nordhausen, Halle, Berlin (Freie Universität) und die westliche Region bilden Köln, Aachen, Paderborn, Troisdorf, Münster. Die Ergebnisse aus Laboren mit einem über-regionalen Einzugsbereich, sind hier nur teilweise berücksichtigt.

Die Häufigkeit der vier Steinklassen ist in Deutschland regional sehr unterschiedlich. Bemerkenswert ist für beide Geschlechter die regional unterschiedliche Ausprägung der dominierenden Rolle der Kalziumsteine am gesamten Steinaufkommen.

In der östlichen Region ist für beide Geschlechter der Anteil der Kalziumsteine höchstsignifikant erniedrigt. Bei den Männern liegt der Anteil im Osten bei 72,4 % gegenüber dem Gesamtdurchschnitt von 83,2 % und bei den Frauen bei 62,1 % gegenüber 80,8 %. Bei den Infektsteinen ist der Anteil für beide Geschlechter im Osten höchstsignifikant erhöht. Bei den männlichen Steinpatienten zeigt sich ein Anteil von 14,0 % gegenüber 26,7 % bei den weiblichen Steinträgern. Mit 6,0 % bei den Frauen beziehungsweise 2,2 % bei den Männern hat die nördliche Region hier die niedrigsten Anteile. In der Harnsäuresteinklasse fanden sich in der südlichen und der östlichen Region bei beiden Geschlechtern die höchsten Häufigkeiten.

Bei den männlichen Steinträgern ist im Süden der Anteil deutlich mit 15,3 % erhöht, in der östlichen Region ist der Anteil mit 13,1 % signifikant erhöht. In der westlichen Region hingegen sind bei beiden Geschlechtern die Anteile mit 9,4 % bei den Männern beziehungsweise 5,0 % bei den Frauen am niedrigsten.

In der Zystinsteinklasse werden unabhängig vom Geschlecht für alle Regionen sehr niedrige Häufigkeiten beobachtet. Auffällig ist für beide Geschlechter ein signifikant erhöhter Zystinsteinanteil in der südlichen Region mit 0,7 % beziehungsweise 1,3 %. Ein Vergleich des Geschlechtsverhältnisses unter Einbeziehung aller Steinarten zeigt einen Durchschnittswert von männlich zu weiblich von 2,4 : 1.

Davon stark abweichend ist das Verhältnis in der östlichen Region mit 1,98 : 1. Das heißt, im Osten ist die Steinhäufigkeit bei Frauen vergleichsweise höher als in den übrigen Regionen Deutschlands. Das betrifft insbesondere die Infekt- und Harnsäuresteine. Zu bemerken ist dabei auch der hohe Anteil männlicher Steinträger in der nördlichen, westlichen und südlichen Region bei den Harnsäuresteinen (Steinklasse 3) und bei den Zystinsteinen (Steinklasse 4). In diesen Regionen ist ein Geschlechtsverhältnis von 4,0 bis 4,61 : 1 beziehungsweise 1,4 bis 1,9 : 1 zu beobachten.

Ausgehend von internationalen Literaturberichten gehören die Kalziumsteine sowohl in den Industrieländern als auch in den Nicht- Industrie- Ländern in beiden Geschlechtern zur dominierenden Harnsteinklasse.

Wobei der Anteil in Japan mit 85,2 % bei den Männern und mit 81,5 % bei den Frauen am höchsten ist. Deutschland folgt dicht mit 84,1 % beziehungsweise 81,3 %.

Danach folgen der Iran mit 80,13 % beziehungsweise 78,4 % und Italien mit 77,9 % beziehungsweise 77,3 % .

Die harnsäurehaltigen Harnsteine bilden bei den männlichen Steinträgern die zweithäufigste Harnsteingruppe. Mit 18,9 % ist der Anteil an Harnsäuresteinen im Iran am höchsten, gefolgt von Italien mit 17,4 % und Kuwait mit 15,9 %.

Bei den Frauen in Italien (10,3%), Kuwait (14,2%) und im Iran (16,45%) gehören die harnsäurehaltigen Steine zur zweithäufigsten Harnsteingruppe, wobei auch hier deutlich wird, dass Männer häufiger an Harnsäuresteinen leiden als Frauen.

Besonders in Ländern mit einem hohen Konsum purinreicher Nahrung (Fisch, Fleisch- und Wurstwaren, Hülsenfrüchte) treten gehäuft Harnsäuresteine auf.

Auch das Klima kann die Häufigkeit des Harnsteinleidens beeinflussen. Infolge eines starken Flüssigkeitsverlustes über die Haut steigt im Urin die Konzentration der lithogenen Bestandteile, so dass das Risiko der Harnsteinbildung zunimmt.

Bei den weiblichen Steinträgern sind die Infektsteine die zweithäufigste Steinklasse in Deutschland (11,0 %), Japan (12,6%), Marokko (15,6 %), Frankreich (21,64 %) und im Sudan (27,6%). Auffällig ist hier der hohe Anteil weiblicher Steinträger im Sudan und in Frankreich. In Frankreich und im Sudan bilden die Infektsteine mit 10,96 % beziehungsweise 19,5 % die zweithäufigste Steinklasse bei den männlichen Steinträgern.

Ein internationaler Vergleich des Geschlechtsverhältnisses männlich/weiblich (Sex ratio) zeigt die am häufigsten betroffenen Altersgruppen für beide Geschlechter. Hier erkennt man, dass in Deutschland, USA, Kanada, Italien, Island beide Geschlechter vorwiegend in den höheren Jahrgängen (50- 59 Jahre und 60- 69 Jahre) von Harnsteinen betroffen sind. In Frankreich und im Iran treten schon in jüngeren Jahren Harnsteine auf. Der Gipfel in der Altersverteilung liegt bei den Frauen bei 30- 39 beziehungsweise 20- 30 Jahre und bei den Männern bei 40- 49 beziehungsweise 31- 40 Jahre. Auch in Japan und Korea erkrankten Männer in jüngeren Jahren (40- 49 Jahre) an Harnsteinen als Frauen (50- 59 beziehungsweise 60- 69 Jahre).

Weiterhin ist ersichtlich, dass Männer häufiger an Harnsteinen erkranken als Frauen. In Japan und Kuwait sind Männer dreimal häufiger von Kalziumsteinen und sogar 8 bis 10 mal häufiger von Harnsäuresteinen betroffen als Frauen. In Deutschland und Frankreich hingegen treten Kalziumsteine rund 2,5 mal häufiger und Harnsäuresteine rund viermal häufiger auf als bei Frauen.

Viele Schwellenländer entwickeln ein ähnliches Muster der Harnsteinerkrankung wie die wirtschaftlich hoch entwickelten Länder. Diese Veränderungen werden hauptsächlich als Folgen verbesserter sozioökonomischer Bedingungen und eines erhöhten Lebensstandards und damit einhergehenden Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten gesehen, da verschiedene Nahrungskomponenten die Harnzusammensetzung erheblich beeinflussen können.

Ernährungsstudien zufolge besteht unsere Nahrung aus einem zu hohen Anteil an Proteinen, ungesättigten Fettsäuren, Zucker, Kochsalz, Kohlenhydraten und zu wenig Ballaststoffen.

Diese inadäquaten Ernährungsgewohnheiten führen in besonderem Maße zu Übergewicht, Dyslipidämien, Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie. Studien belegen einen engen Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypertonus, hohem Body - Mass - Index (BMI), Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und erhöhtem Steinbildungsrisiko besonders bei Kalzium- und Harnsäuresteinen.

Noch führen die günstigen therapeutischen und metaphylaktischen Möglichkeiten beim Harnsäuresteinleiden zu einer Abnahme der Häufigkeit bei den männlichen Patienten.

Ein ähnliches Bild zeigt sich bei der Infektsteinbildung. Hier sind aufgrund der verbesserten erregerspezifischen antibiotischen Therapie des Harnwegsinfekts in den letzten Jahren und der gründlichen Infektsanierung durch komplette Entfernung der Reststeine rückläufige Tendenzen bei der Infektsteinhäufigkeit erkennbar.

Das leichte Absinken der Zystinsteine ist ebenfalls im Zusammenhang mit einer Verbesserung der Screeningdiagnostik, der guten Therapiemöglichkeiten und einer guten Compliance der Steinpatienten in der Rezidivsteinbehandlung zu sehen. Mit den molekulargenetischen Kenntnissen besteht die Hoffnung, Aussagen über das mögliche Steinrisiko zu erhalten, um schon vor der Erstmanifestation präventive und therapeutische Maßnahmen einschlagen zu können.

Bei den Kalziumsteinen hingegen ist bei beiden Geschlechtern eine Zunahme des Anteils am Gesamtsteinaufkommen um 4% bei den männlichen Patienten beziehungsweise 4,5 % bei den weiblichen Patienten zu beobachten.

Die Zunahme des Anteils von Kalziumsteinen am Gesamtsteinaufkommen ist Ausdruck für die immer stärker dominierende Rolle der Kalziumsteine.

Ursachen hierfür liegen einerseits in einem erhöhten Lebensstandard mit daraus resultierenden Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten (erhöhte Aufnahme sowie Zufuhr von Kohlenhydraten, Proteinen, Koffein, Tein und Kochsalz) und andererseits in einer Veränderung des Lebensstiles (erhöhter Stressfaktor, Bewegungsmangel).

Die Zunahme der Kalziumsteinhäufigkeit unterstreicht besonders den engen Zusammenhang zwischen den Lebens- und Ernährungsgewohnheiten und der Entwicklung von Zivilisationserkrankungen bei der Entstehung von Harnsteinen. So sind Zivilisationskrankheiten und Zivilisationserscheinungen wie Übergewicht, Ernährungsfehler, Bewegungsmangel, arterielle Hypertonie zunehmend bereits in jüngeren Altersgruppen überzufällig häufig mit Nephrolithiasis vergesellschaftet.

Auch die unterschiedliche regionale und internationale Verteilung der Harnsteinklassen wird sowohl durch Alter, Geschlecht, Ernährungsgewohnheiten und sozioökonomischen Unterschieden als auch durch eine regionalspezifische Verteilung der Zivilisationserkrankungen und Zivilisationserscheinungen beeinflusst.

Noch imponiert die Harnsteinbildung bei beiden Geschlechtern eindeutig als eine Erkrankung der älteren Bevölkerung. Doch in den letzten Jahren war eine deutliche Verschiebung der Erkrankungshäufigkeit zur jüngeren Bevölkerung zu bemerken. Somit ist die Harnsteinbildung nicht nur eine Erkrankung des älteren Menschen, sondern immer mehr auch eine Erkrankung der jüngeren Altersgruppen, wobei die tendenziell immer stärker werdende Dominanz der männlichen Harnsteinpatienten zu bemerken ist.

11. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Wichtige Bildungsfaktoren der Harnsteinbildung	13
Abbildung 2	Harnsteinbildung, Matrixtheorie	15
Abbildung 3	Homogene und heterogene Nukleation von Kristallen im Urin	16
Abbildung 4	Bedeutung des Nierentubulus für die Harnsteinentstehung	18
Abbildung 5	pH - Wert im Harn und Harnsteinbildung	20
Abbildung 6	Whewellitstein (links)	21
Abbildung 7	Weddellitstein (rechts)	21
Abbildung 8	Apatitsteine (links)	22
Abbildung 9	Brushitstein (rechts)	22
Abbildung 10	Mischstein aus Struvit und Karbonatapatit (links)	26
Abbildung 11	Mischstein aus Struvit und Karbonatapatit (rechts)	26
Abbildung 12	Pathogenese der Infektsteinbildung	27
Abbildung 13	Harnsäurestein	29
Abbildung 14	Zystinstein	31
Abbildung 15	Whewellitkristalle (links)	34
Abbildung 16	Weddellitkristalle (rechts)	34
Abbildung 17	Harnsäurekristalle (links)	35
Abbildung 18	Zystinkristalle (rechts)	35
Abbildung 19	Brushitkristalle (links)	35
Abbildung 20	Struvitkristalle (rechts)	35
Abbildung 21	IR - Spektrogramm Zystin	37
Abbildung 22	Röntgendiffraktogramm Harnsäure	39
Abbildung 23	Geographische Lage der teilnehmenden Analyseorte	42
Abbildung 24	Steinklasse 1 (Kalziumsteine)	48
Abbildung 25	Geschlechtsverhältnis Kalziumsteine	48
Abbildung 26	Steinklasse 2 (Infektsteine)	51
Abbildung 27	Geschlechtsverhältnis Infektsteine	51
Abbildung 28	Steinklasse 3 (Harnsäuresteine)	54
Abbildung 29	Geschlechtsverhältnis Harnsäuresteine	54
Abbildung 30	Steinklasse 4 (Zystinsteine)	57
Abbildung 31	Geschlechtsverhältnis Zystinsteine	57

Abbildung 32	Altersverteilung männlich Steinklasse 1 (Kalziumsteine).....	61
Abbildung 33	Altersverteilung weiblich Steinklasse 1 (Kalziumsteine)	61
Abbildung 34	Altersverteilung Kalziumsteinträger versus Bevölkerung	62
Abbildung 35	Altersverteilung männlich Steinklasse 2 (Infektsteine).....	66
Abbildung 36	Altersverteilung weiblich Steinklasse 2 (Infektsteine)	66
Abbildung 37	Altersverteilung Infektsteinträger versus Bevölkerung.....	67
Abbildung 38	Altersverteilung männlich Steinklasse 3 (Harnsäuresteine).....	70
Abbildung 39	Altersverteilung weiblich Steinklasse 3 (Harnsäuresteine)	70
Abbildung 40	Altersverteilung Harnsäuresteinträger versus Bevölkerung.....	71
Abbildung 41	Altersverteilung männlich Steinklasse 4 (Zystinsteine).....	74
Abbildung 42	Altersverteilung weiblich Steinklasse 4 (Zystinsteine)	74
Abbildung 43	Altersverteilung Zystinsteinträger versus Bevölkerung	75
Abbildung 44	Regionaler Vergleich der 4 Harnsteinklassen männlich	79
Abbildung 45	Regionaler Vergleich der 4 Harnsteinklassen weiblich.....	79

12. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Harnsteinkomponenten	12
Tabelle 2	Steinklasse 1 (Kalziumsteine)	47
Tabelle 3	Steinklasse 2 (Infektsteine)	50
Tabelle 4	Steinklasse 3 (Harnsäuresteine).....	53
Tabelle 5	Steinklasse 4 (Zystinsteine).....	56
Tabelle 6	Altersgruppen Steinklasse 1 (Kalziumsteine)	59
Tabelle 7	Altersgruppen Steinklasse 2 (Infektsteine)	65
Tabelle 8	Altersgruppen Steinklasse 3 (Harnsäuresteine).....	69
Tabelle 9	Altersverteilung Steinklasse 4 (Zystinsteine)	73
Tabelle 10	Regionaler Vergleich der Häufigkeiten der 4 Steinklassen.....	78
Tabelle 11	Internationaler Vergleich der Steinklassen	81
Tabelle 12	Internationaler Vergleich von Sex ratio und Alterspeak	83

13. Literaturverzeichnis

- 1 Hesse A, Brändle E, Wilbert D, Köhrmann KU, Alken P (2002) Aktuelle Daten zur Prävalenz und Inzidenz des Harnsteinleidens in Deutschland, Deutscher Urologenkongreß, Wiesbaden
- 2 Strohmeier WL (2000) Volkswirtschaftliche Aspekte des Harnsteinleidens und der Harnsteinmetaphylaxe, Urologe A 39:166-170
- 3 Hosking DH, Erickson SB, Van den Berg CJ, Wilson DM, Smith LH (1983) The stone clinic effect in patients with idiopathic calcium urolithiasis. J Urol 130: 1115- 1118
- 4 Hesse A, Brändle E, Wilbert D, Köhrmann KU, Alken P (2003) Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 versus 2000. Eur Urol 44: 595- 599
- 5 Smith GE, Dawson WR (1972) Egyptian Mummies, Allen & Unwin, London
- 6 Deines HV, Grapow H, Westendorf W (1958) Grundriss der Medizin der Alten Ägypter. Akademie, Berlin, Bd 4/1
- 7 Thorwald J (1993) Macht und Geheimnis der frühen Ärzte. 10. Aufl, Knauer, München
- 8 Toellner R (Hrsg) (1986) Illustrierte Geschichte der Medizin 3, Andreas & Andreas, Verlagsbuchhandel, Salzburg, 1396- 1461
- 9 Dimopoulos C, Giales A, Likourinas M (1980) Hippocrates: Founder and Pioneer of Urology. Brit J Urol 52:73- 77
- 10 Baumann ED (1933) Über die Erkrankungen der Nieren- und Harnblase im klassischen Altertum. Janus XXXVII, Leyde
- 11 Hasenbach J (1983) Die konservative Behandlung der Blasen- und Nierensteine während der klassischen Zeit des Steinschnitts im 16.-18.Jahrhundert. Urologe B 23: 277- 280
- 12 von Walter PF (1820) Über die Harnsteine, ihre Entstehung und Classification. J Chir Augenheilkde. Berlin
- 13 Wollaston WH (1797) On gouty and urinary concretions. Phil Trans; ii: 386-400
- 14 Wollaston WH (1810) On cystic oxide: A new species of urinary calculus. Trans R Soc London 100: 223
- 15 Fourcroy AF (1802) Sur le nombre, la nature et les caracteres distinctifs des differents materiaux qui forment des calculs. Ann Museum 1: 93- 113
- 16 Dietrich H (2002) Der Lithotriptor von Jean Civiale. Urologe B 42: 130- 131
- 17 Bigelow HJ (1878) Rapid lithotripsy with evacuation. Boston, New York
- 18 Morris H (1881) A case of nephrolitotomy or the extraction of a calculus from an undilated kidney. Transactions Clinical Society 14:xiv 31

-
- 19 Nitze M (1879) Eine neue Beleuchtungs- und Untersuchungsmethode für die Harnröhre, Harnblase und Rectum. Wien Med Wochr 24: 649
- 20 Zeiss L (1937) Weiterer Beitrag zur konservativen Harnleitersteinbehandlung. Z Urol 31: 681- 683
- 21 Konert J (2002) Vom Steinschnitt zur Nierentransplantation, Schattauer, Stuttgart New York
- 22 Chaussy CH, Schmiedt E, Jocham D (1982) First clinical experience with extracorporally induced destruction of stones by shock waves. J Urol 127: 417
- 23 Perez-Castro E, Martinez- Piniero JA (1980) Transurethral Ureteroscopy - a current urological procedure. Esp Urol 33: 445
- 24 Fernström L, Andersson W (1976) Percutaneous nephrolithotomy. Scand J Urol 10: 257- 259
- 25 Schneider HJ (1973) Der Harnstein, VEB Gustav Fischer, Jena
- 26 Schubert G (2006) Stone analysis, Urol Res 34: 146- 150
- 27 Bichler KH, Strohmaier WL, Eipper E, Lahme S (2007) Das Harnsteinleiden. In: GEK- Edition – Schriftensammlung zur Gesundheitsanalyse Band 52, Lehmanns Media Berlin
- 28 Vermeulen CW, Lyon ES (1968) Mechanisms of genesis and growth of calculi, Am J Med 45: 684
- 29 Vahlensieck W (1987) Epidemiologie und Kausalgenese. In: Das Harnsteinleiden, Ursache- Diagnostik- Therapie, Springer Berlin Heidelberg New York, 1- 46
- 30 Boyce WH (1968 b) Organic matrix of human urinary concretions, Am J Med 45: 673- 683
- 31 Khan SR, Hackett RL (1993) Role of organic matrix in urinary stone formation: an ultrastructural study of crystal matrix interface of calcium oxalate monohydrate stones, J Urol 150: 239- 245
- 32 Fleisch, H (1980) Mechanism of stone formation: role of promoters and inhibitors. J Urol Nephrol Suppl 53: 53- 66
- 33 Tiselius HG (1997) Macromolecular substances – their role in urolithiasis, Current Opinion in Urology 7: 234- 239
- 34 Hoyer JR, et al. (1992) Inhibition of Calcium oxalate crystal growth in vitro by uropontin: another member of the aspartic acid- rich protein superfamily, Proceedings of the National Academy of Sciences Vol 89: 426- 430
- 35 Worcester EM, Nakagawa Y, Wabner CL, et al. (1988) Crystal adsorption and growth slowing by nephrocalcin, albumin and Tamm- Horsfall protein, Am J Physiol 255 (6): F1197- 205

-
- 36 Gul A, Rez P (2007) Models for protein binding to calcium oxalate surfaces
Urol Res 35 (2): 63- 71
- 37 Dosch, W (1975): Genese und Wachstum von Harnsteinen. In: Vahlensieck
W, Gasser G (Hrsg) Pathogenese und Klinik der Harnsteine III.
Steinkopff Verlag Darmstadt. 67- 83
- 38 Pak, CYC (1969): Physiochemical basis for formation of renal stones of
calcium phosphate origin: calculation of the degree of saturation of urine with
respect to brushite. J Clin Invest 48: 1914 - 1922
- 39 Finlayson B (1978) Physicochemical aspects of urolithiasis, Kidney Int. 13:
344- 360
- 40 Finlayson B, Reid F (1978) The expectation of free and fixed particles in
urinary stone disease, Invest Urol 15: 442- 448
- 41 Nielson AE, Christoffersen J (1982) The mechanism of crystal growth and
dissolution, In: Nancollas GH (ed) Biological mineralization and
demineralization, Springer, Berlin Heidelberg New York (Dahlem Workshop
reports 23: 37- 78)
- 42 Randall A (1940) Papillary pathology for the origin of renal calculus, N Engl J
Med 214: 234
- 43 Cifuentes Delatte L, Minon-Cifuentes JLR, Medina JA (1985) Papillary stones:
calcified renal tubules in Randall´s plaques, J Urol 133: 490
- 44 Harrison DJ, Inglis JA, Tolley DA (1988) Percutaneous renal
biopsy specimens in stone formers, J Clin Pathol 41: 971
- 45 Bichler KH, Henzler B, Strohmaier WL, Stahl C, Korn S (1995) Die Bedeutung
von Ziträt, Uromucoid und GAG für die Diagnostik der renalen tubulären
Azidose bei Harnsteinpatienten, Urologe A 34: 437- 443
- 46 Bichler KH, Kirchner CH, Ideler Y (1976) Uromucoid excretion of normal
individuals and stone formers, Br J Urol 47: 733- 738
- 47 Farber JL (1981) The role of calcium in cell death, Life Sciences 29: 1289
- 48 Iaina A, Herzog D, Cohen D, Gevendo S, Kapuler S, Serban I, Schiby G,
Eliahou HE (1986) Calcium entry blockade with verapamil in cyclosporine A
plus ischemia induced renal failure in rats, Clin Nephrol 25(suppl): 168
- 49 Scarpelli DJ (1965) Experimental nephrocalcinosis, Lab Invest 14: 123
- 50 Strohmaier WL, Seeger RD, Osswald H, Bichler KH (1992) Renal insufficiency
induced by parathyroid hormone: influence of the calcium antagonist Gö 6070,
Eur Urol 21: 323
- 51 Higashihara E, Nutahara K, Tago K, Keno A, Nijjiima T (1984) Unilateral and
segmental medullary sponge kidney: Renal function and calcium excretion.
J Urol 132: 743- 745

-
- 52 Lahme S (2002) Untersuchungen zur Bedeutung des Nierentubulus für die Harnsteingenesese, In: Habilitationsschrift für das Fach Urologie, Medizinische Fakultät, Eberhard- Karls- Universität, Tübingen
- 53 Burr RG, Nuseibeh J, Abiaka CD (1985) Biochemical studies in paraplegic renal stone patients, In: Schwille PO, Smith LH, Robertson WG, Vahlensieck W (eds) Urolithiasis and related clinical research, Plenum, New York London, 407- 410
- 54 Suryaprakash B, Rao MS, Thind SK, Faidyanathan S, Goel AK (1985) Vesical calculi in patients with neurogenic urinary bladder dysfunction, In: Schwille PO, Smith LH, Robertson WG, Vahlensieck W (eds) Urolithiasis and related clinical research, Plenum, New York London, 403- 406
- 55 Parks JH, Coward M, Coe FL (1997) Correspondence between stone composition and urine supersaturation in nephrolithiasis. *Kidney Int* 51: 894- 900
- 56 Pak CYC (1998) Kidney stones, seminar, *Lancet* 351: 1797- 1801
- 57 Fleisch H (1978) Inhibitors and promoters of stone formation. *Kidney Int* 13: 361- 371
- 58 Hesse A, Bach D (1982) Harnsteine. Thieme, Stuttgart New York
- 59 Asplin JR, Favus MJ, Coe FL (1996) Nephrolithiasis. In: Brenner BM (ed) Brenner and Rector' s The Kidney, 5th edn. Saunder' s, Philadelphia, 1893- 1935
- 60 Doyle IR, Marshall VR, Dawson CJ, Ryall RL (1995) Calcium oxalate crystal matrix extract: the most potent macromolecular inhibitor of crystal growth and aggregation yet tested in undiluted human urine in vitro. *Urol Res* 23: 53- 62
- 61 Pak CYC (1992) Pathophysiology of calcium nephrolithiasis. In: The Kidney: physiology and pathophysiology (eds.), Raven Press Ltd New York, 2461- 2480
- 62 Robertson WG, Peakock M, Quimet D, Heybum PJ (1979) Epidemiology risk factor for calcium stone formation, 7. Harnsteinsymposium Wien: 104
- 63 Tiselius H-G (1997) Risk formulas in calcium oxalate urolithiasis, *World J Urol* 15:176- 185
- 64 Lloyd SE, Pearce SHS, Fisher SE et al. (1996) A common molecular basis for three inherited kidney stone diseases. *Nature* 379: 445- 449
- 65 Hesse A, Hoppe B (2000) Genetik der Urolithiasis im Kindesalter. In: Wullich B, Zang K (eds.) Genetik von Krankheiten des Urogenitalsystems. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, 257- 274
- 66 Bushinsky LA (1998) Nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol* 9: 917- 924
- 67 Danpure CJ, Purdue PE (1995) Primary hyperoxaluria. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.) The molecular and metabolic basis of inherited disease. McGraw- Hill, New York, 2385- 2424

-
- 68 Holmes RP, Assimios DG, Goodman HO (1998) Genetic and dietary influences on urinary oxalate excretion. *Urol Res* 26: 195- 200
- 69 Dobbins JW, Binder HJ (1977) Importance of colon in enteric hyperoxaluria. *N Engl J Med* 296: 298- 301
- 70 Cowley DM, McWhinney BC, Brown JM, Chalmers AH (1987) Chemical factors important to calcium nephrolithiasis: evidence for impaired hydroxycarboxylic acid absorption causing hyperoxaluria. *Clin Chem* 33: 243- 247
- 71 Sidhu H, Allison M, Peck AB (1997) Identification and classification of *Oxalobacter formigenes* strains by using oligonucleotide probes and primers. *J Clin Microbiol* 35: 350- 353
- 72 Sidhu H, Schmidt ME, Cornelius JG, Thamilselvan S, Khan RS, Hesse A, Peck AB (1999) Direct correlation between hyperoxaluria/ oxalate stone disease and the absence of the gastrointestinal tract-dwelling bacterium *Oxalobacter formigenes* : possible prevention by gut recolonization or enzyme replacement therapy. *J Am Soc Nephrol* 10: 334- 340
- 73 Robertson WG (1993) Urinary tract calculi. In: Nordin BEC, Need AG, Morris HA (eds.) *Metabolic bone and stone disease*. Churchill Livingstone, New York, 249- 311
- 74 Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ (1993) A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 328: 833- 838
- 75 Coe FL (1978) Hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int* 20: 418- 426
- 76 Hess B, Nakagawa Y, Parks JH, Coe FL (1991) Molecular abnormality of Tamm-Horsfall glycoprotein in calcium oxalate nephrolithiasis. *Am J Physiol* 260: F 569- F 578
- 77 Tiselius HG, Fornander AM, Nilsson MA (1993) The effects of citrate and urine on calcium oxalate aggregation, *Urol Res* 21: 363- 366
- 78 Brändle E. et al. (1994) 5th European Urolithiasis Symposium
- 79 Bichler KH, Eipper E, Naber K (2003) Infektinduzierte Harnsteine, *Urologe A* 42: 47- 55
- 80 Heidbreder E, Heidland A (1979) Phosphatstoffwechsel und Urolithiasis, *Therapiewoche* 29: 2142
- 81 Cattel WR (1990) Medullary sponge kidney and renal tubular acidosis, In: Wickham JEA, Buck AC (eds.) *Renal tract stone, Metabolic basis and clinical practice*, Churchill Livingstone New York
- 82 Rodman JS (1999) Struvite stones. *Nephron* 81(Suppl 1): 50- 59
- 83 Griffith DP, Osborne CA (1987) Infection (urease) stones, *Mineral Electrolyte Metabol* 13: 278- 285

-
- 84 Schwartz BF, Stoller ML (1999) Nonsurgical management of infection- related renal calculi, *Urol Clin North Am* 26: 765- 778
- 85 Buckalew VM Jr. (1989) Nephrolithiasis in renal tubular acidosis, *J Urol* 141: 731- 737
- 86 Lingeman JE, Segel YI, Steele B (1995) Metabolic evaluation of infected renal lithiasis: clinical relevance. *J Endourol* 9: 51- 54
- 87 Bichler K-H, Eipper E, Naber K, Braun V, Zimmermann R, Lahme S (2002) Urinary infection stones, *Intern J Antimicrobial Agents* 19: 488- 498
- 88 Berenyi M (1972) Ein Nierensteinmodell, In: Hienzsch E, Schneider HJ (Hrsg) *Die Harnsäure und Urate, II. Jenaer Harnsteinsymposium*: 56- 63
- 89 Seftel A, Resnick MI (1990) Metabolic evaluation of urolithiasis. *Urol Clin North Am* 17: 159- 169
- 90 Coe FL, Parks JH, Asplin JR (1992) The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med* 327: 1141- 1152
- 91 May P, Lux B (1977) Zur Entstehung von Harnsäuresteinen, *Fortschr Urol Nephrol* 9: 82
- 92 Newscombe DS (1972) Ethanol metabolism and uric acid, *Metabolism* 21: 1193
- 93 Seegmiller JE (1976) Genetic defects in humane purine metabolism leading to urolithiasis. In: Fleisch H, Robertson WG, Smith LH, Vahlensieck W (eds) *Urolithiasis Research*. Plenum Press, New York London, 147
- 94 Sperling O, Boer P, Persky- Brosh S, Kanarek E, De Vries A (1972) Altered kinetic property of erythrocyte phosphoribosylpyrophosphate synthase in excessive purine production. *Rev Europ Clin Biol* 17: 703
- 95 Cameron JS, Moro F, Simmonds HA (1993) Gout, uric acid and purine metabolism in paediatric nephrology. *Pediatr Nephrol* 7: 105- 118
- 96 May P(1976) Harnsäurelithiasis, In: Zöllner N, Gröbner W (Hrsg.) *Gicht, Handbuch der Inneren Medizin, Bd 7/3*, Springer, Berlin Heidelberg New York : 391
- 97 Lux B, May P (1987) Der Zystinstein, In: Vahlensieck W (Hrsg.) *Das Harnsteinleiden, Ursache- Diagnostik- Therapie*, Springer Berlin Heidelberg New York, 519- 533
- 98 Rosenberg LE, Downing S, Durant JL, Segal S (1966) Cystinuria: Biochemical evidence of three genetically distinct diseases, *J Clin Invest* 45: 365
- 99 Pras E, Arber N, Aksentijevitsch I et al. (1994) Lokalization of a gene causing cystinuria to chromosome 2p, *Nat Genet* 6: 415- 419
- 100 Goodyer P, Saadi I, Ong P, Elkas G, Rozen R (1998) Cystinuria subtype and the risk of nephrolithiasis, *Kidney Int* 54: 56- 61

-
- 101 Bartter FC, Lotz M, Their S, Rosenberg LE, Potts J (1995) Studies in cystinuria; a symposium, *Ann Intern Med* 62: 796
- 102 Gitomer WL, Pak CYC (1996) Recent advances in the biochemical and molecular biological basis of cystinuria . *J Urol* 156:1907- 1912
- 103 Gupta M, Bolton DM, Stoller ML (1995) Etiology and management of cystine lithiasis. *Urology* 45: 344- 355
- 104 Leitlinien der DGU, Diagnostik des Harnsteinleidens (1999) AWMF-Leitlinien- Register Nr.043/025
- 105 www.urologenportal.de / Leitlinien AK Harnsteine (2006)
- 106 Szabo E (1967) Über die mikroskopische Analyse von Nierensteinen, *Urol u Nephro* 60: 474- 486
- 107 Schubert G (1980) Die Harnsteinanalyse, *Zeitschr d med Labordiagnostik* 21: Beilage
- 108 Hesse A, Schneider HJ, Hienzsch E (1972) Die infrarotspektroskopische Harnsteinanalyse, *Dtsch Med Wochenschr* 97: 1694- 1701
- 109 Gebhardt M, Bastian HP, Vahlensieck W (1980) Die Röntgendiffraktion als Harnsteinanalysemethode. In: Vahlensieck W, Gasser G Pathogenese und Klinik der Harnsteine X, Steinkopf, Darmstadt, 75- 86
- 110 Hesse A (2002) Harnsteine, *Urologe A* 41: 496- 508
- 111 Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland. Statistisches Bundesamt Wiesbaden. <https://www-ec.destatis.de>.
- 112 Daudon M et al. (2004) Changes in stone composition according to age and gender of patients : a multivariate epidemiological approach . *Urol Res* 32: 241- 247
- 113 Marangella M, Vitale C et al. (1999) Idiopathic calcium nephrolithiasis. *Nephron* 81 (suppl 1): 38- 44
- 114 El- Reshaid K, Mughal H, Kapoor M (1997) Epidemiological profile, mineral metabolic pattern and crystallographic analysis of urolithiasis in Kuwait. *Eur J Epid* 13: 229- 234
- 115 Vakily Z, Mousavi GH, Talari SA (2003) Epidemiology of urolithiasis in Kashan. *Urolithiasis. 10 th European Symposium on Urolithiasis*: 170- 172
- 116 Balla AA, Salah AM et al. (1998) Mineral composition of renal stones from the Sudan. *Urol Int* 61:154- 156
- 117 Meiouet F, Daudon M, El Kabbaj S (2003) Chemical composition of urinary calculi in maroccan adults. *Urolithiasis. 10 th European Symposium on Urolithiasis*: 183

-
- 118 Terai A, Yoshida O (2001) Epidemiology of urolithiasis in Japan.
In: Akimoto M, Higashihara E, Kumon H, Masaki Z, Orikasa S (eds.). Recent
Advances in the treatment of urolithiasis. Recent Advances in Endourology,
Vol. 3. Springer Tokyo Berlin Heidelberg New York. 23- 26
- 119 Trincheri A et al. (2003) Increase in the prevalence of symptomatic upper
urinary tract stones during the last ten years. *Eur Urol* 37: 23- 25
- 120 Lieske JC et al. (2006) Renal stone epidemiology in Rochester, Minnesota:
An update. *Kidney Int* 69: 760- 764
- 121 Gault MH, Chafe L (2000) Relationship of frequency, age, sex, stone weight
and composition in 15,624 stones: comparison of results for 1980 to 1983 and
1995 to 1998. *J Urol* 164 (2): 302- 307
- 122 Indridason OS et al. (2006) Epidemiology of kidney stones in Iceland: A
population- based study 1. *Scan J Urol Nephrol* 40: 215- 220
- 123 Terai A, Yoshida O (2001) Epidemiology of urolithiasis in Japan.
In: Akimoto M, Higashihara E, Kumon H, Masaki Z, Orikasa S (eds.). Recent
Advances in the treatment of urolithiasis. Recent Advances in Endourology,
Vol. 3. Springer Tokyo Berlin Heidelberg New York. 23- 26
- 124 Kim HH, Jo MK et al. (2002) Prevalence and epidemiologic characteristics of
urolithiasis in Seoul, Korea. *Urol* 59 : 517- 521
- 125 Lee YH, Huang WC et al. (2002) Epidemiological studies on the prevalence of
upper urinary calculi in Taiwan. *Urol Int* 68: 172- 177
- 126 Koroshi A, Xhani M, Celiku N (1999) Some features of urolithiasis in a
nephrology unit, 8 th European Symposium on Urolithiasis : 59
- 127 Djelloul Z et al. (2006) Urinary stones in Western Algeria : study of the
composition of 1,354 urinary stones in relation to their anatomical site and the
age and gender of the patients. *Prog Urol* 16: 328- 335
- 128 Leusmann DB, Michels M (2000) Has there been a change in stone
composition during the past 20 years ?. In: Rodgers AL, Hibbert BE, Hess B,
Khan SR, Preminger GM (eds.) *Urolithiasis 2000* , 9th international symposium
on urolithiasis: 373- 374
- 129 Yagisawa T et al (2001) The influence of sex hormones on renal osteopontin
expression and urinary constituents in experimental urolithiasis. *J Urol* 166 (3):
1078-1082
- 130 Siener R, Ebert D, Glatz S, Hesse A (2000) Sex- related differences in urine
composition and the risk of calcium oxalate stone formation. In: Rodgers AL,
Hibbert BE, Hess B, Khan SR, Preminger GM (eds.) *Urolithiasis 2000* , 9th
international symposium on urolithiasis: 373- 374
- 131 Sarada B, Satyanarayana V (1991) Urinary composition in men and woman
and risk of urolithiasis. *Clinical chemistry* 24 (6): 487- 490
- 132 Lancina Maitiu JA et al. (2002) Risk factors in calcium urolithiasis according
gender and age of the patient. *Actas Urologicas Espanoles* 26 (2): 111- 120

-
- 133 Borghi L, Schianchi T, Meschi T et al (2002) Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 346: 77- 84
- 134 Hesse A (2002) Stoffwechseldefekte, Ernährungsfehler und Metaphylaxe. *Urologe A* 41: 616- 629
- 135 Barzel US, Massey LK (1998) Excess dietary protein can adversely affect bone. *J Nutr* 128: 1051- 1053
- 136 Buclin T, Cosma M, Appenzeller M et al. (2001) Diet acids and influence calcium retention in bone. *Osteoporis Int* 12: 493- 499
- 137 Najem GR, Seebode JJ, Samady AJ, Feuermann M, Friedman L (1997) Stressful life events and risk of symptomatic kidney stones. *Int. J. Epidemiol.*26:1017- 1023
- 138 Kamoun A, Daudon M et al. (1999) Urolithiasis in Tunesian children : a study of 120 cases based on stone composition. *Pediatr Nephrol* 13: 920- 925
- 139 Sarkissian A, Babloyan A, Arikyants N, Hesse A, Blau N, Leumann E (2001) Pediatric urolithiasis in Armenia: a study of 198 patients observed from 1991 to 1999. *Pediatr Nephrol* 16: 728- 732
- 140 Coward RJM, Peters CJ, Duffy PG, Corry D, Kellett MJ, Choong S, van't Hoff WG (2003) Epidemiology of paediatric renal stone disease in the UK. *Arch Dis Child* 88: 962- 965
- 141 Homann W, Bachmann H, Beckerling D, Hartung R (1982) Urogenitale Fehlbildungen und Harnsteine im Kindesalter. In: Gasser G, Vahlensieck W (Hrsg.): Pathogenese und Klinik der Harnsteine IX. Steinkopff. Darmstadt
- 142 Gembruch U, Kirschstein M (2000) Pränatale Diagnostik von Erkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwege des Feten. In: Wullich B, Zang K (eds.) Genetik von Krankheiten des Urogenitalsystems. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, 79- 96
- 144 Pak CYC, Sakhaee K, Moe O et al (2003) Biochemical profile of stone-forming patients with diabetes mellitus. *Urology* 61: 523- 527
- 145 Daudon M, Lacour B, Jungers P (2005) High prevalence of uric acid calculi in diabetic stone formers. *Nephrol Dial Transplant* 20 (2): 468- 469
- 146 Siener R, Glatz S, Nicolay C, Hesse A (2004) The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation . *Obes Res.*12: 106-113
- 147 Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, Coe FL, Adams- Huet B, Pak CY (2004) Association of urinary pH with bodyweight in nephrolithiasis. *Kidney Int.* 65: 1422- 1425
- 148 Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC (2005) Obesity, weight gain and the risk of kidney stones. *JAMA* 293: 455-462
- 149 Daudon M, Traxer O, Concorc P, Lacour B, Jungers P(2006)Type 2 Diabetes increases the risk for uric acid stones . *J Am Soc Nephrol* 17: 2026- 2033

-
- 150 Brühl P, Hesse A, Gu KLAR (1987) Harnsteine im Kindesalter: Ätiologie, Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart
- 151 Schubert G, Vogler H, Strohmaier WL, Fahlenkamp D (1999) Compared investigations of the composition of urinary stones from different areas in Germany. Arch. Ital. Urol. Androl 59: 7
- 152 Strohmaier WL, Weigl A (1997) Stone composition in Upper Franconia – unusually high percentage of uric acid lithiasis. In : Jungers P , Daudon M (eds.): Renal Stone Disease. Elsevier Science. Amsterdam, New York :10- 11
- 153 Serio A, Fraioli A (1999) Epidemiology of Nephrolithiasis. Nephron 81 (1): 26- 30
- 154 Moebus S, Hanisch J, Bramlage P, Lösch C, Hauner H, Wasem J, Jöckel KH (2007) Regional unterschiedliche Prävalenz des metabolischen Syndroms. Dtsch Ärztebl 105(12): A 207- 213
- 155 Gillen DL, Coe FL, Worcester EM (2005) Nephrolithiasis and increased blood pressure among females with high body mass index. Am J Kidney Dis 46 (2): 263- 269
- 156 Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC (2005) Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. Kidney Int. 68:1230- 1235
- 157 Pak CYC, Resnick MI, Preminger GM (1997) Ethnic and geographic diversity of stone disease. Urology 50: 504- 507
- 158 Daudon M, Bounxouei B, Santa Cruz F, Leite da Silva S et al. (2004) Composition of renal stones currently observed in non- industrialized countries. Prog Urol 14 (6): 1151- 1161
- 159 Ramey SL, Franke WD, Shelley MC 2nd (2004) Relationship among risk factors for nephrolithiasis, cardiovascular disease and ethnicity: focus on a law enforcement cohort. AAOHN J 52 (3): 116- 121
- 160 Madore F, Stampfer MJ, Rimm EB, Curhan GC (1998) Nephrolithiasis and risk of hypertension. Am J Hypertens 11: 46- 53
- 161 Strazzullo P, Cappuccio FP (1995) Hypertension and Kidney stones: hypotheses and implication. Semin Nephrol 15: 519- 525

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. D.B. Leusmann für das Vertrauen bei der Überlassung des Themas, für die Unterstützung und Anregungen bei der Erstellung dieser Doktorarbeit und die Zeit der guten Zusammenarbeit.

Weiterhin danke ich sehr herzlich Herrn Prof. Dr. med. D. Fahlenkamp für die Vertretung der Arbeit an der Klinik für Urologie der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsklinikum Berlin sowie für die Betreuung meiner Doktorarbeit, die hilfreichen Anregungen und Textkorrekturen während der Erstellung meiner Arbeit.

Für die Einarbeitung in die Harnsteinanalyse, Hilfsbereitschaft und Geduld bei meinen vielen Fragen gilt ein besonderer Dank Herrn Dr. rer. nat. G. Schubert.

Bei den Instituten, Krankenhäusern und Laboren:

Troisdorf- St. Joseph Hospital, Urologie; Berlin- Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Harnsteinlabor; Köln-Malteser Krankenhaus St. Hildegardis, Urologische Klinik; Pasewalk- Asklepios Klinik, Institut für Laboratoriumsmedizin; Tübingen- Universitätsklinikum, Urologische Klinik; Halle- Universitätsklinikum, Urologische Klinik; Augsburg- Laborgemeinschaft Schottdorf; Weingarten- Labor Dr. Gärtner; Jena- Universitätsklinikum, Apotheke- Klinische Pharmazie; Dresden- Krankenhaus Friedrichstadt, Institut für Klinische Chemie; Weiden- Laborgemeinschaft Dr. Buchwald; Erlangen- Universitätsklinikum, Urologische Klinik; Stuttgart- Katharinenhospital, Urologische Klinik; Paderborn- Krankenhaus St. Joseph, Apotheke; Heilbronn- Klinikum, Institut für Laboratoriumsmedizin; München- Labor Becker u.a.; Berlin Universitäts- klinikum Benjamin Franklin, Institut für Klinische Chemie; Nordhausen- Südharz- Krankenhaus, Zentrallabor; Kiel- Kronshagen, Zentralinstitut der Bundeswehr; Plön- Labor Dr. Krenz- Weinreich; Aachen- Universitätsklinikum, Zentrallaboratorium; Köln- Universitätsklinikum, Institut für Klinische Chemie, bedanke ich mich herzlich für die Beteiligung an der Untersuchung zur Epidemiologie des Harnsteinleidens sowie für die Bereitstellung der Daten bzw. für die Zusendung der Harnsteinanalyseergebnisse.

Meiner Familie danke ich herzlich für die Unterstützung, insbesondere für die Korrekturlesungen, die Geduld und die Kraft, die sie mir gegeben hat, damit diese Arbeit entstehen konnte.

„ Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht. ”

Erklärung

„Ich, Anne Berit Schubert, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Epidemiologische Studie über die Harnsteinzusammensetzung in Deutschland in den Jahren 1977 bis 2006 in Abhängigkeit von Geschlecht und Patientenalter selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Anne Berit Schubert