

Aus dem Zentrum der Operativen Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Urologie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. U. Engelmann

Risikofaktoren der Steingenesse bei Patienten mit Morbus Crohn

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Britta Winkler
aus Köln

Promoviert am 21. Oktober 2009

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln, 2009

Gedruckt durch Kopier-Center-Süd, 40225 Düsseldorf

Dekanin/Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. J. Klosterkötter

1. Berichterstatterin/Berichterstatter: Privatdozent Dr. med. H. M. Braun

2. Berichterstatterin/Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. U. Engelmann

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und ist auch noch nicht veröffentlicht.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'J. Klosterkötter', written in a cursive style.

(Unterschrift)

Köln 20.05.2009

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden durch die Fachzeitschrift „Bauchredner“ basierend auf einem Fragebogen zur Verfügung gestellt.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Moritz Braun für die Überlassung des Themas, sein Vertrauen und seine Mühe bei der Durchsicht dieser Arbeit danken.

Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. med. Udo Engelmann für seine stetige Hilfsbereitschaft.

Großen Dank auch an die DCCV und Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Kruis für die Veröffentlichung der Umfrage im Mitgliederjournal „Bauchredner“, ohne die diese Arbeit nicht existieren könnte.

Nicht zuletzt möchte ich meinem Freund Dr. med. dent. Jochen Gering, sowie Dirk Schoenen für ihre Unterstützung und meiner Familie für ihre Ermutigung danken.

Meiner Mutter in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	4
1.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen.....	4
1.2 Morbus Crohn.....	4
1.2.1. Geschichte.....	4
1.2.2. Inzidenz und Prävalenz.....	4
1.2.3. Pathologie, Klinik, Ätiologie.....	5
1.2.4. Diagnostik.....	7
1.2.5. Komplikationen, Begleiterkrankungen.....	8
1.2.5.1. Pathophysiologie der Steingenesese bei M.Crohn.....	9
1.2.6. Therapie.....	10
1.2.6.1. Akuter Schub.....	11
1.2.6.4. Chronisch aktive Erkrankung.....	14
1.2.6.5. Remissionserhaltung.....	16
1.2.6.6. Symptomatische Therapie.....	16
1.2.6.7. Chirurgische Therapie.....	17
1.3. Nephrolithiasis.....	18
1.3.1. Geschichte, Prävalenz, Inzidenz der Nephrolithiasis.....	18
1.3.2. Pathologie.....	18
1.3.3. Diagnostik.....	19
1.3.4. Steinarten.....	20
1.3.4.1. Zystinsteine.....	20
1.3.4.2. Struvitsteine (Magnesiumammoniumphosphatsteine).....	20
1.3.4.3. Uratsteine:.....	21
1.3.4.4. Kalziumsteine.....	22
1.3.4.5. Kalziumphosphatsteine.....	22
1.3.4.6. Ursachen und Risiken der Kalziumoxalatsteine.....	23
1.3.5. Bedeutung und Therapie der Nephrolithiasis.....	25
1.3.6. Nierenstein-Prophylaxe.....	27
1.4. Ziel der Arbeit.....	29
2 Material und Methoden.....	31
2.1. Statistische Analyse.....	31
3 Ergebnisse.....	34
3.1. Demographie.....	34
3.1.1 Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, BMI.....	34
3.1.2 Nierensteinerfahrung.....	34

3.2. Risikofaktoren:..... 34

3.2.1 Individuelle Faktoren	35
3.2.1.1. Risikofaktor Geschlecht	35
3.2.1.2. Risikofaktor Alter	37
3.2.1.3. Risikofaktor BMI.....	38
3.2.1.4. Risikofaktor Häufigkeit der Harnwegsinfekte.....	39
3.2.2. Anamnestische Faktoren	40
3.2.2.1. Risikofaktor M. Crohn in der Familienanamnese:	40
3.2.2.2. Risikofaktor Nephrolithiasis in der Familienanamnese	41
3.2.3 Medikamentöse Faktoren.....	42
3.2.3.1. Risikofaktor Glukokortikoide	42
3.2.3.2. Risikofaktor Aminosalizylate	44
3.2.3.3. Risikofaktor Azathioprin (Imurek).....	47
3.2.3.4. Risikofaktor Astronautenkost.....	47
3.2.3.5. Risikofaktor H15-Ayurvedika	48
3.2.3.6. Risikofaktor Colestyramin (Quantalan).....	48
3.2.3.7. Risikofaktor Loperamid (Imodium®).....	49
3.2.4. M. Crohn betreffende Faktoren.....	50
3.2.4.1. Risikofaktor M.Crohn Krankheitsdauer.....	50
3.2.4.2. Risikofaktor Dickdarmlokalisation	50
3.2.4.3. Risikofaktor Dünndarmlokalisation.....	51
3.2.4.4. Risikofaktor betroffene Dünndarmlänge.....	52
3.2.4.5. Risikofaktor Darm-OP	53
3.2.4.6. Risikofaktor künstlicher Darmausgang	54
3.2.4.7. Risikofaktor Anzahl der Stuhlgänge.....	55
3.2.4.8 Risikofaktor Stuhlkonsistenz	56

3.3. Kaplan-Meier-Analyse der Risikofaktoren 58

3.3.1. Kaplan-Meier-Analyse der individuellen Faktoren	58
3.3.1.1. Risikofaktor Geschlecht	58
3.3.1.2. Risikofaktor Alter	59
3.3.1.3. Risikofaktor BMI.....	60
3.3.1.4. Risikofaktor Häufigkeit der Harnwegsinfekte.....	61
3.3.2. Kaplan-Meier-Analyse der anamnestischen Risikofaktoren	62
3.3.2.1. Risikofaktor M. Crohn in der Familienanamnese:	62
3.3.2.2. Risikofaktor Nierensteine in der Familienanamnese:.....	63
3.3.3 Kaplan-Meier Analyse der medikamentösen Faktoren.....	64
3.3.3.1 Risikofaktor Glukokortikoide	64
3.3.3.2. Risikofaktor Aminosalizylate	66
3.3.3.3. Risikofaktor Azathioprin (Imurek).....	70
3.3.3.4. Risikofaktor Astronautenkost.....	71
3.3.3.5. Risikofaktor H15-Ayurvedika	71
3.3.3.6. Risikofaktor Cholestyramin (Quantalan®).....	72
3.3.3.7. Risikofaktor Loperamid (Imodium®).....	73
3.3.4. Kaplan-Meier-Analyse der M. Crohn betreffenden Faktoren:	73
3.3.4.1. Risikofaktor Krankheitsdauer	73

3.3.4.2. Risikofaktor Dickdarmlokalisation	74
3.3.4.3. Risikofaktor Dünndarmlokalisation.....	75
3.3.4.4. Risikofaktor betroffene Dünndarmlänge.....	75
3.3.4.5. Risikofaktor Darmoperation	76
3.3.4.6. Risikofaktor künstlicher Darmausgang	78
3.3.4.7. Risikofaktor Anzahl der Stuhlgänge.....	79
3.3.4.8. Risikofaktor Stuhlkonsistenz	79
3.3.5. Zusammenfassung der Kaplan-Meier Analyse	80
3.4. Multivariate Analyse, binär logistische Regression	81
3.5. Odds Ratio	81
3.5.1. Odds Ratio der individuellen Risikofaktoren	82
3.5.2. Odds Ratio der anamnestischen Faktoren.....	83
3.5.3. Odds Ratio der M. Crohn bedingten Faktoren.....	84
3.6. Der Risikoscore	85
4 Diskussion	88
5 Zusammenfassung	97
6 Literaturverzeichnis	99
7 Lebenslauf.....	108

1 Einleitung

1.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Bei der chronisch entzündlichen Darmerkrankung handelt es sich um einen Sammelbegriff, der zwei große Krankheitsgruppen umfasst. Zum einen die Colitis ulcerosa und zum anderen den Morbus Crohn (in der Folge M. Crohn). Beiden gemeinsam ist die chronisch, in Schüben verlaufende Entzündung des Darmes. Die Krankheitsschwere muss nicht konstant sein, sondern verläuft teilweise phasisch, wobei es zur völligen Beschwerdefreiheit mit Entzündungsstillstand kommen kann [2]. Die Unterschiede der beiden Formen liegen in der klinischen Symptomatik, sowie in der endoskopischen, radiologischen und histologischen Diagnostik. Eine Heilung der chronischen Entzündung beim M. Crohn ist nach heutigen wissenschaftlichen Erkenntnissen nicht möglich. Die Therapie macht sich zum Ziel, die Krankheitsaktivität, sowie eventuelle Begleitsymptomatik oder Komplikationen zu reduzieren [20].

1.2 Morbus Crohn

1.2.1. Geschichte

Bekannt wurde der M. Crohn durch erste klinische und diagnostische Hinweise für eine entzündliche Enteritis von Wilhelm Fabry 1612 und G.B. Morgan 1769. Anhand von Biopsien gelang es ihnen die typische Pathologie darzustellen. Der Name M. Crohn jedoch stammt letztendlich von Burrill Benjamin Crohn, dem ersten Verfasser der Publikation der „regionalen Enteritis“ im Jahre 1932. Ihm, Leon Ginzburg und Gordon Oppon gelang die Beschreibung als eigenständiges Krankheitsbild.

1.2.2. Inzidenz und Prävalenz

In den letzten Jahren ist die Inzidenz dieser Darmerkrankung besonders in den westlichen Industrieländern deutlich angestiegen. Insgesamt gibt es klare Unterschiede in verschiedenen Teilen der Welt, die sich in Form eines Nord-Süd-, sowie West-Ost-Gefälles darstellen [75]. Es zeigt sich eine mittlere Prävalenz von 34-146 Betroffenen

pro 100.000 Einwohnern bei einer Inzidenzrate von 5-7 Fällen pro Jahr [74, 72]. Die Geschlechterverteilung scheint überwiegend ausgeglichen, wenn überhaupt besteht ein geringfügig häufigeres Auftreten von M.Crohn beim weiblichen Geschlecht [17a, 12a].

1.2.3. Pathologie, Klinik, Ätiologie

M. Crohn ist eine Entzündung, die gehäuft im Alter zwischen 15 und 40 Jahren auftritt und den ganzen Gastrointestinaltrakt befallen kann [46]. Demnach kann die Mundhöhle bis zum Anus, vorzugsweise aber das terminale Ileum oder bei etwa der Hälfte der Patienten in Kombination mit proximalen Anteilen des Kolons betroffen sein [33, 20, 28]. Zur Abgrenzung gegenüber des Krankheitsbildes der Colitis ulcerosa fällt auf, dass beim M.Crohn in über 75% der Fälle das Rektum nicht erkrankt ist [28]. Der Magen-Darm-Trakt ist typischerweise diskontinuierlich befallen, folglich liegen entzündlich veränderte Darmsegmente unmittelbar neben gesunden Anteilen [33, 28]. Auch diese entzündeten Abschnitte können im Einzelnen als so genannte „skip lesions“ unterschiedliche Entzündungsgrade aufweisen. Die pathologischen Veränderungen bei M.Crohn betreffen die gesamten Schichten der Darmschleimhaut [46, 2].

Endoskopisch sieht man unter Umständen Stenosen, Aphten oder Ulzerationen und in der Histologie sind Granulome nachweisbar [29]. Die Granulome jedoch beweisen die Diagnose eines M.Crohn's nicht, da sie auch bei anderen Darmerkrankungen vorkommen und beim Crohn auch durchaus fehlen können [66, 28].

Klinisch klagt die Mehrzahl der Patienten über Abdominalschmerzen, sowie Diarrhoe, Gewichtsreduktion und evtl. Fieber [20, 53]. Die Symptomatik kann sich aber individuell unterschiedlich ausdehnen. Demnach werden im Rahmen des entzündlichen Geschehens u.a. ulzerierende Aphten im Mundbereich, sowie extraintestinale Manifestationen der Haut, Augen und Gelenke beschrieben [20].

Die Ursachen für die Entstehung eines M. Crohns sind nicht vollständig geklärt [46]. Eine familiäre Häufung ist jedoch bekannt, was eine Erkrankung bei einem Verwandten 1. Grades zum wichtigsten Risikofaktor macht. Das Risiko zu erkranken ist bei positiver Familienanamnese um den Faktor 10-30 erhöht [72]. Das Krankheitsbild innerhalb einer Familie verläuft nicht selten ähnlich. Folglich gehört eine genetische Determination zu den wichtigen ätiologischen Faktoren [73]. Im Jahre 2001 wurden experimentell Veränderungen im NOD₂-Gen bei vielen Patienten mit Morbus Crohn entdeckt. Es ist

zu vermuten, dass ein Zusammenhang mit einem bestimmten Genotyp, wie die Abweichung im NOD₂-Gen und einer bestimmten klinischen Ausprägung wie beispielsweise der Befall des Ileums oder die Entwicklung von Stenosen vorliegt. Diese Erkenntnis veranlasst einen evtl. gezielten therapeutischen Eingriff auf genetischer Grundlage [26]. Neben den genetischen Theorien werden Autoimmunerkrankungen, Infektionen [33, 28], sowie eine übertriebene Immunantwort auf intestinale Antigene, die zu einer entzündlichen Veränderung der Darmflora führen, als auslösende Faktoren diskutiert [73, 28]. Ergänzend dazu sind auch ätiologische Faktoren zu berücksichtigen, die eine Beeinflussung der Darmimmunität nicht ausschließen. Auslösend können eine übermäßige Hygiene im Kindesalter, sowie Nikotinkonsum sein. Auszugehen ist demnach von einer Erkrankung, die als eine entzündliche Autoimmunreaktion verstanden wird, bei der die Epithelzellen des Darmes Mukus zur Abwehr von eingedrungenen Erregern bilden. Als mögliche Antigene zur Auslösung der Crohn'schen Krankheit werden derzeit das Masernvirus und Mycobacterium paratuberculosis wissenschaftlich erforscht [74].

Ist es durch den intestinalen Mukus nicht möglich die eingedrungenen Erreger oder Antigene zu eliminieren, werden diese im Folgenden von Granulozyten und Makrophagen bekämpft bzw. lysiert und den T-Zellen präsentiert, was letztendlich die Auslösung einer TH1 oder TH2-Reaktion verursacht. Die TH1-Reaktion stellt die zelluläre Immunantwort über Interferon-Gamma, Interleukin-12 und Tumor-Nekrose-Faktor-Alpha dar. Im Gegensatz dazu stimuliert die TH2-Reaktion die humorale Immunantwort, wobei durch Interleukin-4 die IgE-Synthese durch B-Zellen, sowie eine Eosinophilie induziert wird. Diese Immunreaktion spielt eine wichtige Rolle bei allergischen Entzündungen. Unter physiologischen Bedingungen stehen die beiden Reaktion im Gleichgewicht zu den regulatorischen TH3-Zellen. Kommt es zur Dominanz von nur einer Immunantwort, geschieht dies in einem überschießenden Maß. Im Gegensatz zur Colitis ulcerosa, bei der die TH2- Reaktion überwiegt, zeigt sich beim M. Crohn die TH1-Immunantwort im Vordergrund. Andere ätiologische Vorstellungen beschreiben ein Antigen unabhängiges entzündliches Geschehen, bei der durch einen genetischen Defekt das eigene Darmepithel angegriffen wird [74].

1.2.4. Diagnostik

Trotz vieler Untersuchungsmöglichkeiten ist die Diagnose M. Crohn schwierig und ergibt sich unter anderem aus dem klinischen Erscheinungsbild, was eine ausführliche Anamnese unentbehrlich macht. Oft durchlaufen Patienten einen langen Leidensweg bis die Ursache ihrer oftmals im Vordergrund stehenden extraintestinalen Manifestationen gefunden wird. Eine Studie mit 1084 Patienten zeigt eine durchschnittliche Diagnosestellung von 35 Monaten nach Auftreten der ersten Symptome [53]. Die Schwierigkeit der Diagnose besteht vor allem darin, dass die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zwar charakteristische aber keine spezifischen pathologischen Eigenschaften besitzen [57]. Neben den schnell durchzuführenden Untersuchungen wie der Abdomensonographie, der laborchemischen und radiologischen Diagnostik, hat auch die Endoskopie mit der Möglichkeit einer Biopsie der Darmschleimhaut heutzutage einen hohen Stellenwert. Histologisch ist der transmurale Befall typisch [20]. Beim erstmaligen Verdacht auf einen M.Crohn ist es wichtig, dass neben Rektum und Kolon außerdem das Ileum endoskopisch beurteilt wird, da gerade hier häufig eine Entzündungsmanifestation vorliegt. Die Koloskopie ist des Weiteren für die Abgrenzung zur Colitis ulcerosa geeignet, wenn diskontinuierliche Läsionen, anorektale Abszesse oder kopfsteinpflasterartige Veränderung der Mukosa auszumachen sind [65]. Die Endoskopie zur makro- und mikroskopischen Diagnostik zählt zum Standardverfahren. Klinische Studien zeigen tendenziell die Nützlichkeit zur Verlaufskontrolle. Hierbei zeigte sich die positive Korrelation des endoskopischen Befundes mit der Klinik des glukokortikoidbehandelten Patienten. Eine Erfolgskontrolle durch koloskopische Diagnostik ist in der Praxis dennoch fraglich [20, 52].

Während die Blutwerte nicht obligat Entzündungszeichen aufweisen, kann endoskopisch, sowie im histologischen Befund ein deutlich entzündlicher Schub sichtbar sein [20]. Andererseits können erhöhte Leukozyten und Akutphase-Proteine bei klinisch asymptomatischen Patienten Vorläufer eines akuten Schubes sein [12]. Meist äußert sich der chronische Verlauf der Erkrankung zusätzlich durch eine Anämie und einem Mangel an Vitaminen und Spurenelementen. Die Läsionen der chronischen Entzündung sind auch im Röntgenbild zu diagnostizieren, in dem „Pflastersteinrelief“-artige Veränderungen sichtbar werden [72].

1.2.5. Komplikationen, Begleiterkrankungen

Im Verlauf der chronischen Entzündung des Darmes können Erkrankungen auftreten, die nicht zwangsläufig im Gastrointestinaltrakt manifestiert sind. So existieren neben dem erhöhten Karzinomrisiko im intestinalen und kolorektalen Bereich [7, 69] auch extraintestinale Symptome zu den potenziellen Folgeerscheinungen des M.Crohn´s.

Klinisch gehören zu diesen Manifestationen Hautprobleme, Gelenkbeschwerden, in Form einer ankylosierenden Spondylitis oder einer oligoartikulären Arthritis. Des Weiteren können die Augen befallen sein, was sich symptomatisch als Episkleritis oder Iridoskleritis äußert [72, 28]. Bei den Begleiterkrankungen handelt es sich weitestgehend um separate Krankheitsbilder, die lediglich im Zusammenhang mit einem M.Crohn aufgrund der genetischen Dispositionen auftreten [28].

Aufgrund der transmuralen chronischen Ausbreitung der Entzündung können Fisteln, anorektale Abszesse und Stenosen die Folge sein [33, 2, 28]. Diese Komplikationen zeigen eine Abhängigkeit der Entzündungslokalisation. So ist die Fistelbildung häufiger mit der Entzündung des Ileums oder zusammen mit Kolonteilen vergesellschaftet und wird bei isoliertem Kolonbefall seltener beobachtet [29, 2]. Auch Abszesse, sowie ein Kurzdarmsyndrom sind bei vorrangiger Dünndarmerkrankung eine typische Folgekomplikation [29].

Das Kurzdarmsyndrom selbst kann wiederum Komplikationen verursachen. Es handelt sich hierbei um ein Malabsorptionssyndrom, das aufgrund einer Dünndarmresektion entstanden ist oder sich durch den funktionellen Verlust von Anteilen des Dünndarms ergibt, die für die Resorption verantwortlich sind [22, 16, 86].

Das Malabsorptionssyndrom wird mit der Maldigestion unter dem Sammelbegriff Malassimilation zusammengefasst. Während bei der Maldigestion, verursacht durch Gallenwegserkrankungen oder Magenresektionen, die Verdauung gestört und die Enzymspaltung nur unzureichend funktionsfähig ist, stellt das Malabsorptionssyndrom ein Phänomen dar, dass sich durch Störungen bei der Resorption bereits gespaltener Nahrungsbestandteile aus dem Darmlumen äußert [91]. Funktionell handelt es sich hier um ein Kurzdarmsyndrom, wobei, je nachdem welcher Anteil des Dünndarms betroffen ist, unterschiedliche Resorptionsvorgänge gestört sind. Im Bereich des Duodenums kommt es zu Folsäure-, Eisen-, Calcium- und Magnesiummangel. Liegt die Funktionseinschränkung im Jejunum, so dominieren Wasser-, Elektrolyt- und

Nährstoffverluste, während es bei der Malabsorption des Ileums letztlich zu einem Vitamin B12-Mangel und einem Gallensäurenverlust kommt. Beim Gallensäureverlustsyndrom werden Gallensäuren im entzündeten Ileum nur unzureichend resorbiert. Dadurch gelangen Gallensäuren ins Kolon und verursachen dort aufgrund ihrer membrantoxisch laxierenden Eigenschaft eine chologene Diarrhoe (Kurzdarmsyndrom) [32]. Ist weniger als 20 % der durchschnittlichen Dünndarmlänge eines Erwachsenen für die physiologischen Verdauungsvorgänge vorhanden, ist eine normale Ernährung nicht mehr ausreichend, so dass eine dauerhaft parenterale Nahrungsaufnahme als therapeutische Maßnahme ergriffen werden muss [14]. Durch die chronische Darmentzündung können die Betroffenen zum einen nun nicht mehr adäquat Vit. B12 aufnehmen, was zur perniziösen Anämie und neurologischen Veränderungen führt [33, 72], zum anderen kommt es durch die Gallensäuren im Kolon zur Fettspaltung im Darmlumen.

1.2.5.1. Pathophysiologie der Steingenesese bei M.Crohn

Die unzureichende Resorption der Gallensäuren bedingt die Bildung freier Fettsäuren im Darmlumen, die folglich eine Bindung mit Kalziumionen eingehen. Das mit der Nahrung aufgenommene Oxalat hat nun kein freies Kalzium mehr zur Verfügung. Intestinal häuft sich das ungebundene Oxalat an, welches dann passiv durch die Kolonmukosa diffundiert. Durch bestimmte Gallensäurenbestandteile, wie der Desoxycholsäure und der Chenodesoxycholsäure werden diese Diffusionsprozesse beschleunigt.

Da die Eliminierung des Oxalats nicht mehr durch die Fäces gewährleistet wird, muss dies alternativ über die Nieren geschehen, was eine Hyperoxalurie bewirkt, und diese wiederum zu Oxalat-Nierensteinen führen kann [2]. Eine Bonner Studie zeigt u.a. die gesteigerte intestinale Oxalatreabsorption, sowie die vermehrte renale Ausscheidung des Oxalats bei der Mehrzahl der M.Crohn Patienten mittels C13 markiertem Oxalat im Vergleich zu gesunden Probanden. Die renalen oder insgesamt urologischen Komplikationen sind daher besonders bei Patienten mit M. Crohn erhöht. Im direkten Vergleich zu üblichen Krankenhauspatienten zeigt die chronisch entzündliche Darmerkrankung ein 10-100 faches erhöhtes Risiko eine Nephrolithiasis zu entwickeln,

wobei das Risiko u.a. mit dem Alter korreliert. Auch scheint die Crohn'sche Erkrankung mit einer höheren Rate an Nierensteinen einherzugehen, als es bei der Colitis ulcerosa der Fall ist [60].

1.2.6. Therapie

Die Therapie setzt sich einerseits die Schmerzlinderung, die Kompensation von Mangelzuständen und andererseits die Bekämpfung des entzündlichen Schubes, sowie die Rezidivvermeidung zum Ziel. M. Crohn ist auch nach heutigem Wissensstand weder pharmakologisch, noch chirurgisch heilbar [20].

Die Wahl der Medikation orientiert sich am Schweregrad der klinischen Symptomatik, sowie der Lokalisation der Entzündung [46]. Des Weiteren sind Komplikationen auszuschließen, die eine mögliche Ursache für das akute Beschwerdebild darstellen könnten, da diese nicht selten eine Indikation für chirurgische Interventionen bieten.

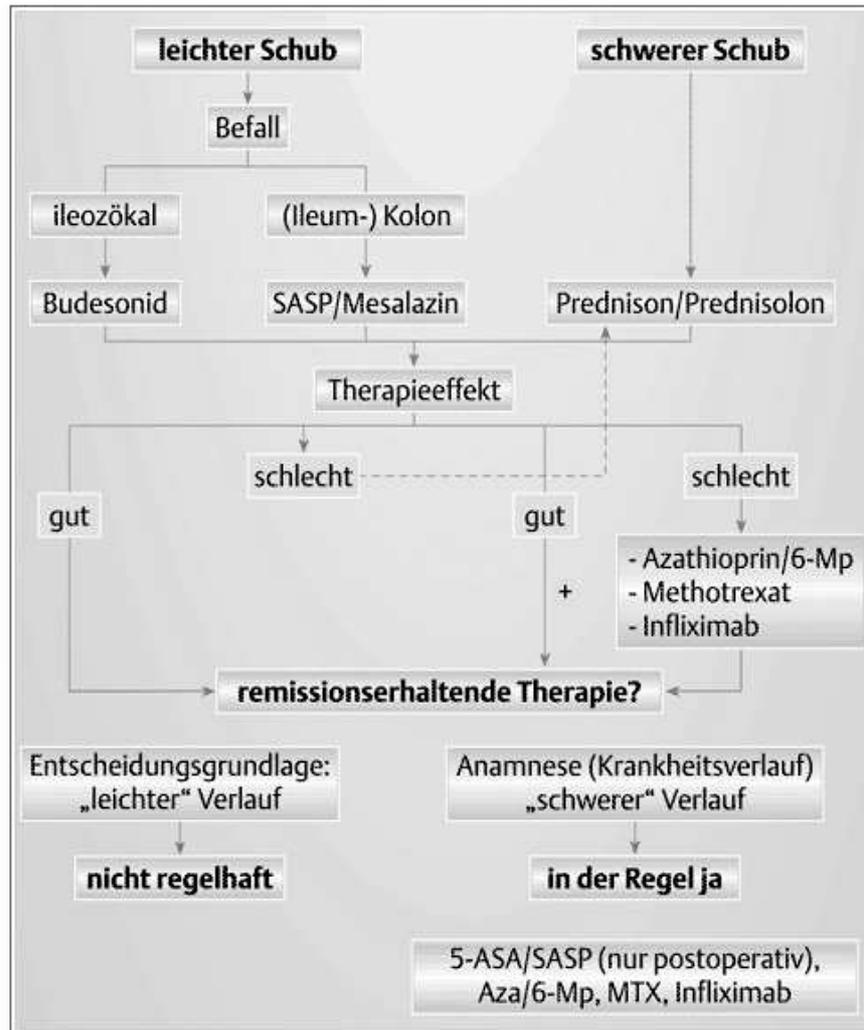
Die Therapie des M. Crohn begründet sich aus der pathologischen überschießenden TH1-Immunantwort [73]. Erzielt werden dabei die Senkung der TH1-Reaktion, sowie die gleichzeitige Verbesserung der Regulation durch die TH3-Zellen. Drei Faktoren bilden dabei die Grundlage zur Umsetzbarkeit.

1. Apoptose der TH1-Zellen durch gezielte Induktion
2. Zerstörung der TH1-Zellen durch Zytokin-Antikörper
3. Verbesserung der regulatorischen Wirkung von TH3-Zellen [74].

Der Aktivitätsgrad, eruierbar beispielsweise mit Hilfe des Crohn's Disease Activity Index (CDAI nach Best) kann bei der Auswahl der Medikation hilfreich sein.

Bei der Medikamentendosierung sollte u.a. die verminderte Bioverfügbarkeit des eventuell entzündlich veränderten oder resezierten Darmabschnittes, sowie die reduzierte Resorptionsfähigkeit aufgrund eines Malabsorptionssyndrom berücksichtigt werden [70].

Die deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) erarbeitete 1996 Leitlinien zur Therapie des M. Crohn, die 2001 mit Rücksicht auf neuere Studien überarbeitet wurden. [71a, 75b]



[46] Behandlungsschema für den Morbus Crohn

1.2.6.1. Akuter Schub

Zur Definition eines akuten Schubes dienen klinische Faktoren, u.a. Beschwerdesymptomatik, Gewichtsabnahme und erhöhte Entzündungsparameter im Labor. Es wird unterschieden in „gering- bis mäßiggradiger Krankheitsschub“ und „schwerer Krankheitsschub“.

Gering- bis mäßiggradiger Krankheitsschub

Bei **gering- bis mäßiggradigem** Schub sind systemisch wirksame Steroide (z.B. Prednisolon) indiziert. Budesonid ist besonders bei ileozökal lokalisierter Entzündung die Behandlung der Wahl [36a]. Des Weiteren kann bei Schüben bis mittlerer Aktivität die Monotherapie mit Aminosalizylaten [27a, 75a] versuchsweise eingesetzt werden. Eine allgemeine Empfehlung für Aminosalizylate existiert jedoch nicht. Die Medikation mit Aminosalizylaten und zusätzlicher Steroide zeigte im Vergleich zur Einzeltherapie der Substanzen keinen größeren Therapieerfolg.

Aminosalizylate, sowie Steroide sind in Form von Suppositorien bzw. Klysmen außerdem bei distalem Kolonbefall sinnvoll [36a].

- Glukokortikoide / Steroide

Glukokortikoide wirken über bestimmte Rezeptoren und veranlassen die Expression antiinflammatorischer Proteine und die Ausschüttung von Zytokinen. Bei mittlerer Entzündungsaktivität sollte nach Erfolglosigkeit einer topischen Therapie, sowie der Medikation mit Aminosalizylaten jedoch dann spätestens der systemische Einsatz von Steroiden z.B. von Prednisolon erfolgen [46]

- Aminosalizylate

Es gibt eine Vielzahl verschiedener Aminosalizylate mit den jeweiligen Wirkstoffen Mesalazin oder Sulfasalazin. Bislange existieren nur wenige vergleichende Studien zur Crohn-Therapie mit verschiedenen 5-Aminosalizylsäure Präparaten. Dagegen wird die Wirksamkeit der Substanz in zahlreichen Studien mit Placebos verglichen [73]. Aminosalizylate sind besonders bei Erkrankung im Kolonbereich geeignet [46].

⇒ **Mesalazin (Pentasa®, 5- Aminosalizylsäure)**

Die Verabreichung von 5-Aminosalizylsäure (Pentasa®) sollte in hohen Dosen während eines leichten bis mittelschwerem Schubes oder bei einem Rezidiv erfolgen [46]. Eine Wirksamkeit zur Remissionserhaltung nach einem operativen Eingriff besonders bei Dünndarmbefall scheint gegeben zu sein [48, 73]. Der positive Effekt ist dennoch umstritten, Doppelblindstudien zeigten keinen Unterschied zum Placebo [50]. Es sollte daher bei nicht eintretendem Therapieerfolg der rechtzeitige Wechsel auf ein Steroidpräparat eingeleitet werden.

⇒ **Sulfasalazin (Azulfidine®, Colopleon®)**

Der Wirkstoff Sulfasalazin wirkt antiphlogistisch und antibakteriell auf die Darmmukosa, was die Abheilung der entzündeten Schleimhaut begünstigt und bei Entzündungen im Bereich des **Kolons** eingesetzt wird [36a]. Des Weiteren beeinflusst Sulfasalazin das Immunsystem, genaue Mechanismen sind jedoch weitestgehend unbekannt. Der Wirkstoff wird in den aktiven Metaboliten 5-Aminosalizylsäure (Mesalazin) und Sulfapyridin gespalten. Die eigentlich wirksame Substanz stellt hier das Mesalazin dar, welches erst im Kolon freigesetzt wird, die Lipooxygenase blockiert und somit die Synthese der entzündungsfördernden Leukotrienen. Eine Beteiligung beim Abbau der Prostaglandine wird ebenfalls als Wirkeigenschaft des Mesalazins vermutet. Die therapeutische Eigenschaft von Sulfapyridin bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) ist nicht belegt.

• *H-15 Ayurvedika*

Das aus *Boswellia serrata* gewonnene Weihrauchpräparat wird wegen seiner entzündungshemmenden Wirkung teilweise als Therapeutikum bei entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt. Studien zeigen, dass eine Therapie mit H-15, der Medikation mit Mesalazin nicht unterlegen und aufgrund der besseren Verträglichkeit sogar der Vorzug erwägt werden sollte [25].

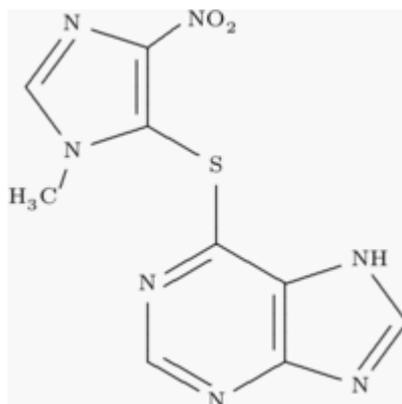
Schwerer Krankheitsschub

Bei einem **schweren Schub** einer aktiven Entzündung ohne Komplikationen steht die Gabe von Glukokortikoiden an erster Stelle [67], wodurch bei der Mehrzahl der Patienten (bis zu 80%) ein Stillstand und eine Verbesserung der klinischen Symptomatik erreicht werden kann [67]. Die Steroidgabe ist eine seit über 25 Jahren in Studien belegte, erfolgreich angewandte Therapie des M.Crohn [80]. Es wird mit einer gewichtsadaptierten Medikation begonnen. Die Dosis wird im Verlauf reduziert, dennoch sollte eine Reduktion von mehr als 5-10 mg pro Woche nicht überschritten werden. Die Dauer der Behandlung ist von der jeweiligen klinischen Beschwerdesymptomatik, sowie der individuellen Wirksamkeit des Steroids abhängig.

1.2.6.4. Chronisch aktive Erkrankung

Die chronisch aktive Form des M. Crohn existiert dann, wenn die Beschwerden trotz gängiger Therapieverfahren länger als 6 Monate bestehen. Hier sollte zusätzlich zur Steroidgabe Azathioprin eingesetzt werden.

- **Azathioprin (Imurek®)**



McKay und von Corley zeigten in den 60er Jahren erstmals den Einsatz von Azathioprin bei Chronisch entzündlicher Darmerkrankung (CED). Azathioprin wirkt immunsuppressiv, sowie als Immunmodulator. Es wird zur Steroidreduktion eingesetzt und deshalb bei schwerem klinischem

Beschwerdebild häufig zusammen mit Steroiden verabreicht. Die Wirksamkeit beginnt frühestens nach 6-8 Wochen. Azathioprin ist ein Prodrug und wird zum aktiven Metaboliten 6-Mercaptopurin umgewandelt. Es hemmt die DNA- und RNA- Synthese und damit die Vermehrung der T- und B-Zellen womit folglich die fehlgesteuerte eigene Immunabwehr unterdrückt wird.

Azathioprin begünstigt die Remission und deren Erhaltung [46, 31]. Nach Eintreten einer Remission und trotz einer Therapiedauer von mehr als zwei Jahren, hat der Patient laut einer dänischen Studie ein erhöhtes Risiko innerhalb zwölf Monaten ein Rezidiv zu erleiden [88]. Die Behandlungsdauer sollte demzufolge mindestens vier Jahre betragen [31] [10a, 67].

Bei Unverträglichkeiten kann die Medikation auf den Azathioprinmetaboliten 6-Mercaptopurin umgestellt werden.

Als weitere Wirkstoffalternative zur Therapie des chronisch aktiven Crohn bzw. zur Rezidivprophylaxe steht das Methotrexat v.a. bei Unverträglichkeit der oben genannten Medikation [36a].

- **Infliximab**

Wird trotz hoch dosierter und langer Steroid- und Immunsuppressivatherapie innerhalb 6 Wochen keine Remission erreicht, stellt die Therapie des „steroidrefraktären“ M.Crohn [67] mit dem TNF-alpha-Antikörper Infliximab (Remicade®) eine Behandlungsoption dar. Das Medikament ist seit September 2000 in Deutschland zugelassen. Während eines schweren Schubes wurde die Wirksamkeit des Medikamentes untersucht.

Ferner sollte zur Antikörperbehandlung stets eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin begonnen werden, falls diese nicht Bestandteil der Vormedikation war [89b]. Ca. 50% der Patienten erlangen so eine Remission des Schubes [37, 54] [81a, 67]. Die vorhandenen Daten zeigen den Beibehalt der Beschwerdefreiheit bei wiederholter Anwendung der Substanz aber nur bei lediglich 25% der Patienten. Positiv zu erwähnen ist, dass die Substanz gut auf entzündliche Stenosen anzusprechen scheint. Erste Studien zeigen die Tendenz, dass eventuelle chirurgische Interventionen bestenfalls vermieden werden

könnten. Prospektive randomisierte Studien zu diesem Thema stehen jedoch noch aus [37]. Außerdem ist das Spektrum der Nebenwirkung noch nicht vollständig untersucht. Die Reaktivierung von Infektionen mit möglicher Sepsis ist nicht zu unterschätzen, sowie die, in Diskussion stehende, kanzerogener Potenz sollte zur strengen Indikationsstellung veranlassen und lediglich bei schwerer Krankheitsaktivität eingesetzt werden, wenn die adäquate Steroid- und Immunsuppressionstherapie nicht erfolgreich waren. [48a, 89b, 67]

1.2.6.5. Remissionserhaltung

Die remissionserhaltende Therapie soll ein Leben ohne die typischen klinischen Beschwerden ermöglichen. 50-70% der Patienten mit akutem Schub erleiden innerhalb zwei Jahre danach ein Rezidiv. Die Medikamentenwahl zur Vermeidung nimmt besonders Bezug auf den individuellen Krankheitsverlauf, sowie auf die jeweilige Verträglichkeit der Arzneimittel.

Zur Erhaltung der annähernden Beschwerdefreiheit ist das bereits beschriebene Azathioprin das wirksamste Präparat. Gerade bei Patienten die bereits im akuten Schub auf diese immunsuppressive Therapie ansprechen, gehört die langfristige Gabe zum weiteren Behandlungskonzept. 5-Aminosalizylsäure sind am ehesten einsetzbar bei chirurgisch erreichter Remission. Ist das Nachlassen des Schubes mit systemisch wirkenden Steroiden erzielt worden, ist die darüberhinaus gehende niedrigdosierte Medikation von 6 Monaten zu empfehlen.

1.2.6.6. Symptomatische Therapie

- **Loperamid (Imodium®)**

Loperamid gehört zur Gruppe der Opioide und geht nur in geringstem Ausmaß mit zentralen Opioidrezeptoren eine Verbindung ein [37]. Man geht davon aus, dass ein Transportprotein den zentralen Übertritt von Loperamid verhindert und eine anhaltende Anwesenheit des Präparats in der Peripherie gewährleistet. Aus diesem Grunde ist eine überwiegende lokale Wirkung innerhalb des Darmes

gegeben. Eine therapeutische Dosierung verursacht somit keine gravierenden, das ZNS betreffende Nebenwirkungen. Loperamid kann begleitend bei starker Diarrhoe eingenommen, generell jedoch nicht als Dauermedikation verabreicht werden, da es durch die Unterdrückung der Darmperistaltik eine verzögerte Ausscheidung eventueller Antigene verursacht.

- **Colestyramin (Quantalan®)**

Colestyramin ist ein Anionenaustauscherharz und ist indiziert bei chologener Diarrhoe, Hypercholesterinämie und Hyperoxalurie. Colestyramin bindet neben Cholesterin Gallensäuren, die im Darm bei Malabsorptionssyndrom nicht rückresorbiert werden konnten und vermeidet folglich eine Schädigung der Darmmukosa, sowie die intestinale Fettspaltung.

- **Astronautenkost**

Bei der Astronautenkost handelt es sich um eine ballaststoffarme Ernährung, dessen Resorption bereits im Duodenum erfolgt. Nachgeschaltete erkrankte Darmabschnitte werden folglich geschont. Grundsätzlich sollte die Therapie mit nährstoffdefinierter Kost bei einer Malnutrition erwogen werden [76].

Bei einem akuten Schub kann demnach als ergänzende oder alternative Maßnahme eine Ernährungstherapie in Betracht gezogen werden. Der Effekt einer Ernährungstherapie ist mehrfach in Studien belegt. Obwohl keine auf die Crohn'sche Krankheit abgestimmte Ernährungsstrategie existiert, spielt der Ernährungszustand der Patienten hinsichtlich des Krankheitsverlaufs eine wichtige Rolle [76]. So stellt Untergewicht einen prognostisch ungünstigen Faktor dar.

1.2.6.7. Chirurgische Therapie

Die Indikation der operativen Therapie wird bei Komplikationen, wie das Auftreten von Stenosen oder einer Perforation gewählt. Während bei der Colitis ulcerosa die

großzügige Darmresektion anzustreben ist, um eine Heilung zu erzielen, ist dies beim M.Crohn nicht erreichbar, weshalb die möglichst sparsame Resektion erstrebenswert ist.

1.3. Nephrolithiasis

1.3.1. Geschichte, Prävalenz, Inzidenz der Nephrolithiasis

Das Nierensteinleiden ist eine in die menschliche Geschichte weit zurückgreifende Erkrankung, was über mehrere tausend Jahre alte Konkremente in menschlichen Skeletten beweisen [84]. Die Prävalenz, sowie Inzidenz ist stark von Regionen und deren kulturellen Ernährungsgewohnheiten abhängig. Insgesamt ist ein Anstieg der Nierensteinentwicklung seit 1950 überwiegend durch allgemeinen Wohlstand innerhalb der Bevölkerung zu vermerken [89, 55]. Die Prävalenz liegt bei 5% in Deutschland. Die derzeitige Inzidenz von Nierensteinen in den USA und Europa beträgt ca. 100 bis 400 Neuerkrankungen jährlich pro 100.000 Einwohner [89, 34]

1.3.2. Pathologie

Bei diesem Leiden kommt es zur Steinbildung im Bereich der Harnblase, des Nierenbeckens, der Kelche oder in den ableitenden Harnwegen. Man unterscheidet die freie von der fixierten Nierensteinbildung. Die freie Steingenese entsteht durch Übersättigung des Harns mit steinbildenden Substanzen oder Mangel an Inhibitoren und spielt bei Harnsäure-, Zystin- und Infektsteinen eine Rolle [89]. Die steinauslösende Verbindung wird unter physiologischen Bedingungen überwiegend an inhibitorisch wirkende Faktoren wie Citrat oder Magnesium gebunden, so dass ein nur geringer Anteil ausfallen kann [89]. Wenn dieses Gleichgewicht gestört ist, besteht die Gefahr, dass die Löslichkeit der Salzionen überschritten ist und diese kristallisieren. Auch bei gesunden Patienten kommt es durch Elimination von überschüssigen Substanzen zu kleinen Kristallbildungen innerhalb des Harnsystems. Hier ist die physiologische Passage mit dem Urin gewährleistet. Beim Nierensteinleiden kommt es zur Bildung größerer Kristalle, die sich zu Steinen entwickeln können [89, 34]. In Tierexperimenten

konnte außerdem nachgewiesen werden, dass kristallfördernde Stoffe im Urin bei Patienten mit Nierensteinen eine stärkere Adhäsion im Tubulussystem auslösen.

Bei der Entstehung handelt es sich um eine multifaktorielle Ätiologie, wobei das männliche Geschlecht etwa doppelt so häufig betroffen ist [34]. Trockenes, heißes Klima, Nierensteine in der Familienanamnese, Gewicht und Alter, sowie eiweißreiche Nahrung erhöhen das Risiko ebenfalls [89, 6]. Daneben existieren aber auch Grunderkrankungen, die eine Steinbildung verursachen, indem sie den Kalziumstoffwechsel (Erkrankungen der Nebenschilddrüse, Knochen, Nieren) oder den Oxalathaushalt (Oxalose, M. Crohn, Colitis Ulcerosa, Darmresektion) beeinträchtigen. Man beobachtet einen Häufigkeitsgipfel zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr.

1.3.3. Diagnostik

Vor jeder invasiven Diagnostik steht auch bei der Nephrolithiasis eine ausführliche Anamnese, um Risikofaktoren und folglich mögliche Ursachen eingrenzen zu können.

Um metabolische Störungen, Hyperkalzämie, Hyperparathyreoidismus oder eine Niereninsuffizienz als Steinursache auszuschließen, sollte ein angepasstes Laborscreening erfolgen. Bei Patienten mit akutem Verdacht eines Steins im Harnsystem wird zunächst der Status beider Nieren mittels Sonographie eruiert. Der Verdacht eines Steinleidens kann mittels sonographischer Diagnostik bereits bestätigt werden. Zur Darstellung des Harntransportes und zur Abklärung einer anatomischen Dysfunktion gehört das Ausscheidungsurogramm heute immer noch zur Standarddiagnostik. Erweiternd besteht die Möglichkeit einer computertomographischen Untersuchung ohne Kontrastmittelgabe zur Bestätigung einer Nephro- oder Urolithiasis. Nebenbei können auch Komplikationen wie Obstruktion oder Dilatation im Nierenbeckenbereich ausgeschlossen werden. Des Weiteren ist im nativen Spiral-CT die Unterscheidung von kalziumhaltigen- und nicht kalziumhaltigen Steinen anhand der Hounsfield Einheiten gegeben. Die Nativ-CT ist im Gegensatz zur konventionellen radiologischen Diagnostik eine äußerst sichere Methode zur Erkennung jeglicher Konkremeente einschließlich ihrer Größe, Konsistenz und Lokalisation. [82].

Zur diagnostischen Abklärung, sowie für die Auswahl der nachfolgenden Therapie bzw. für Metaphylaxemaßnahmen ist die genaue Steinanalyse unabdingbar. Zur Analyse

stehen einige Verfahren zur Verfügung, wobei die Infrarotspektrometrie oder Röntgendiffraktion Untersuchungen der ersten Wahl darstellen [55]. Andere, seltenere Steinarten können mikroskopisch identifiziert werden. Zur erweiterten Analyse und Erhebung der pathologischen Ursache des Steinleidens gehört zudem die Diagnostik des Nüchternurins hinsichtlich pH, Status und Sediment.

1.3.4. Steinarten

Unterschieden werden aufgrund ihrer Zusammensetzung und ihrem Entstehungsmechanismus verschiedene Steinarten. Allen gemeinsam ist jedoch der Aufbau aus einer Matrix und Urinkristallisationen.

1.3.4.1. Zystinsteine

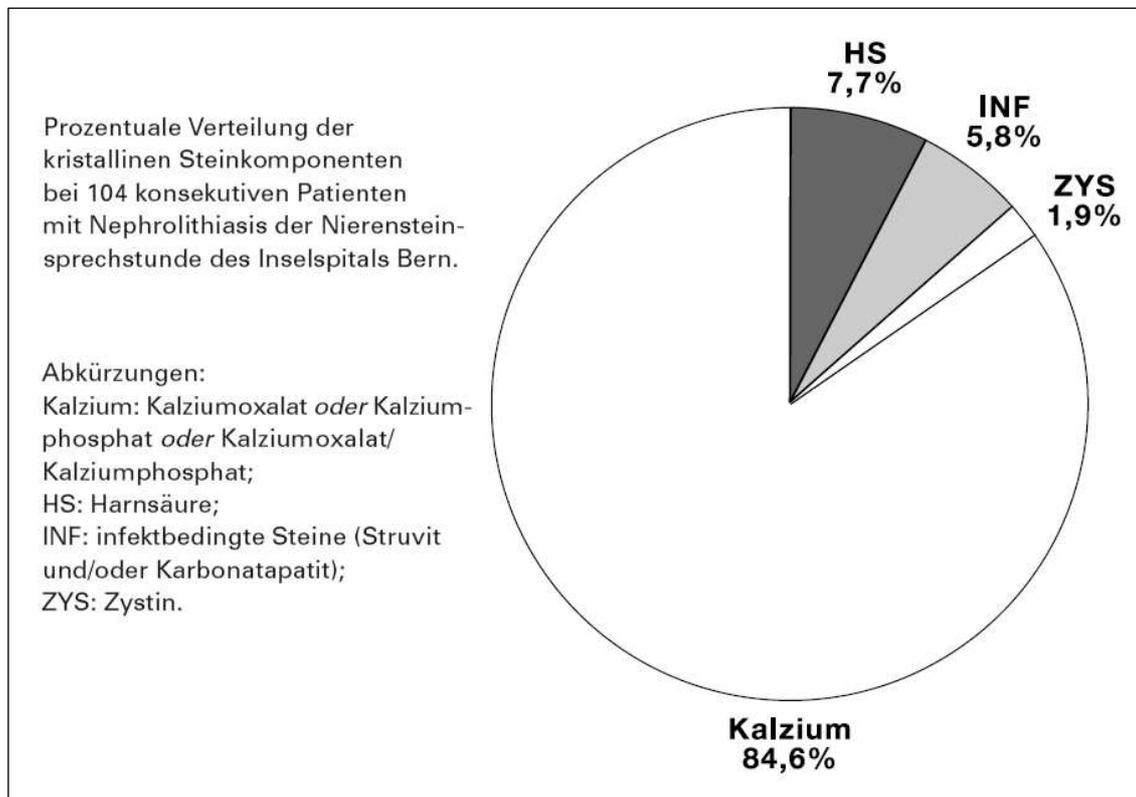
Hierbei handelt es sich um eine Steinart, die bei einer seltenen, autosomal rezessiv vererbten Stoffwechselerkrankung auftritt. Bei dieser Erkrankung ist die Rückresorption der Nierentubuli und des Darmepithels für einige dibasische Aminosäuren gestört.

Und zwar kommt es zur vermehrten Ausscheidung von Arginin, Lysin, Ornithin und Zystin. Zystin ist schwer löslich und fällt deshalb am Wahrscheinlichsten als Konkrement aus. Häufig ist die gängige Behandlung mittels extrakorporaler Stoßwellenlithotripsie (ESWL) nicht erfolgreich und invasive Maßnahmen sind erforderlich [89, 34, 91].

1.3.4.2. Struvitsteine (Magnesiumammoniumphosphatsteine)

Diese Steine bestehen aus Magnesium-Ammonium-Phosphat und sind Folge einer Infektion. Überwiegend findet man Bakterien, die im Stande sind Harnstoff zu spalten (z.B. Proteus, H. influenza, S. aureus, Ureoplasma urealytikum). Durch diese Spaltung wird der Harn alkalisch, was einen Anstieg des Ammoniums zur Folge hat und Struvitsteine verursacht. Auch nach der Entfernung dieser Steine kommt es aufgrund ihrer gallertigen Konsistenz der Matrix häufig zu Rezidiven, da die Keime in der

Gallertmasse persistieren können und lediglich der kristalline Anteil reserziert wurde [89, 34, 91].



[84] Häufigkeitsverteilung der Nierensteinarten

1.3.4.3. Uratsteine:

Bei Entstehung der Harnsäuresteine ist im Wesentlichen die Hyperurikämie beteiligt. Man unterscheidet die primäre von der sekundären Hyperurikämie. Bei der primären sind vor allem die angeborenen Purinstoffwechselstörungen verantwortlich.

Unterstützende Wirkung zeigen hierbei auch Nahrungsaufnahme mit übermäßigen Purin-, Aminosäuren- und Fettanteil, sowie Fasten. Ein entgleister Diabetes mellitus und Alkoholkonsum fördern ebenfalls aufgrund ihrer Azidosekomplikation die Folge einer Hyperurikämie und damit von Harnsäuresteinen. Die kompensatorische Leistung der Niere während eines pH-Abfalls äußert sich in der Eliminierung von H⁺ Ionen, was zu einem sauren Harn führt. Dadurch wird der Harn mit Uraten übersättigt. Wird das

Löslichkeitsprodukt überschritten, fallen Kristalle in Form von Natrium und Ammoniumsalzen aus, was zur Uratsteinbildung führt. Die sekundäre Hyperurikämie ist Folge einer vermehrten Freisetzung von Purinen, wie es beispielsweise bei der chronisch myeloischen Leukämie (CML) der Fall ist. Auch die gesteigerte Produktion von Purinen verursacht eine sekundäre Hyperurikämie, wie es das Beispiel der Glykogenspeicherkrankheit zeigt [27, 91]. Die Behandlung von Harnsäuresteinen unterscheidet sich in ihrer Erfolgsrate von der der übrigen Steinarten, da hier bei einer medikamentösen Therapie, mit dem Ziel der Harnalkalisierung von einem pH zwischen 6,8 und 7,2 bereits vorhandene Konkreme wieder aufgelöst werden können [89]. Hierbei ist eine konsequente Messung des pH-Wertes im Urin erforderlich, was oft mit einer schlechten Compliance seitens des Patienten einhergeht.

1.3.4.4. Kalziumsteine

Kalziumhaltige Steine machen die Mehrzahl aller Harnsteine aus. An ihrer Entstehung können endokrine Grunderkrankungen wie der Hyperparathyreoidismus beteiligt sein. Hinsichtlich der dominierenden Salzart unterscheidet man Kalziumphosphat- und Kalziumoxalatsteine.

1.3.4.5. Kalziumphosphatsteine

Kalziumphosphat teilt sich in zwei unterschiedliche Mineralformen auf. Zum einen kann es als Carbonatapatit, zum anderen als Brushit auftreten. Diese Formen unterscheiden sich in ihrem pH-Optimum, sowie in der Entstehung. So tritt Carbonatapatit vermehrt in Zusammenhang mit Harnwegsinfekten (HWI) oder als Kalziumoxalat-Mischstein auf, Brushit dagegen lässt sich mit HWI nicht in Beziehung setzen. Als Ursachen kommen der Hyperparathyreoidismus und die renal tubuläre Azidose Typ I vor.

1.3.4.6. Ursachen und Risiken der Kalziumoxalatsteine

Kalziumoxalatsteine bestimmen die Mehrzahl aller Steinarten und spielen eine bedeutende Rolle bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder Darmresektionen [60]. Unterteilt werden diese Steine nach mineralogischen Kriterien. Man unterscheidet Kalziumoxalat-Monohydrat-, die so genannten Whewellit Steine von den Kalziumoxalat-Dihydrat-, den Weddellitsteinen [89]. Die genaue Analyse der Steinsubstanz ist für die therapeutische Behandlung und Rezidivprophylaxe relevant. Während die Whewellit-Steine nur schwer mittels ESWL zu eliminieren sind, muss bei den Weddellit Steinen eine hohe Rezidivquote berücksichtigt werden. Verursacht wird der kristalline Ausfall von Konkrementen durch zu niedriges Harnvolumen, Hypozitraturie und Hyperoxalurie [35]. Oxalat kann vom Organismus endogen als Stoffwechselprodukt anfallen oder exogen mit der Nahrung aufgenommen werden [63]. Nur ein kleiner Teil der verzehrten Oxalate werden resorbiert.

Die Hälfte des Oxalats wird vorher durch Bakterien eliminiert und ein weiterer Teil wird mit der Fäces ausgeschieden [90, 71]. Resorbiertes Oxalat wird zusammen mit den endogenen Anteilen, die unter anderem durch Abbau von Ascorbinsäure und Glyoxalsäure anfallen über die Nieren in den Urin ausgeschieden. Die Kalziumsalze der Oxalsäure sind unlöslich, was sich auch durch eine pH-Veränderung des Urins nicht wesentlich verbessert und eine Steinentstehung begünstigt. Hinzu kommt, dass bei M.Crohn-Schüben mit Durchfällen die physiologischen Inhibitoren zur Steinbildung verloren gehen. Obwohl eine Studie zeigt, dass Patienten mit ileoanaler Anastomose vermehrt kristallinen Urin aufweisen, scheint der Verlust an Inhibitoren durch eine jejunocolonale oder ileoanale Anastomose jedoch kompensiert werden zu können [60].

Ursächlich für die Entstehung von Kalziumoxalatsteinen ist der vermehrte Anfall von Oxalaten der durch zwei verschiedene Mechanismen in Gang gesetzt werden kann und damit die renale Oxalatausscheidung unphysiologisch erhöht.

Man unterscheidet die primäre von der sekundären Hyperoxalurie. Die primäre Hyperoxalurie ist die Folge einer gesteigerten endogenen Synthese von Oxalaten und manifestiert sich in der Kindheit [64, 40]. Als Ursache steht eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die erstmals im Jahr 1925 beobachtet wurde (Le Poutre). Es handelt sich um eine Störung des Oxalsäuremetabolismus mit fulminantem Verlauf [71]. Die ständige Steinentwicklung verursacht eine Nephrokalzinose und im

Endstadium zur chronischen Niereninsuffizienz [9]. Die Erkrankung kann sich in zwei Typen manifestieren. Typ I weist einen Glyoxalkarboligasemangel auf, was den Abbau von Glyoxalsäure verhindert und seinen Umgehungsweg zum Endprodukt der Oxalsäure sucht [90]. Beim Typ II ist der Mangel an D-Glycerat-Dehydrogenase verantwortlich für die übermäßige Oxalatausscheidung. Neben der Hyperoxalurie findet sich auch eine Anreicherung von Oxalat im Gewebe und den Gefäßen in Form einer subkutanen Oxalatvaskulopathie, die zu schweren Hautnekrosen führt [40, 81, 71].

Die sekundäre Hyperoxalurie äußert sich durch vermehrte Oxalataufnahme mit der Nahrung oder aufgrund enteraler Resorptionstörungen in Zusammenhang mit dem Malabsorptionssyndrom. Durch die Bindung des Kalziums mit den freien Fettsäuren kommt es zu einer verminderten Kalziumausscheidung und einer vermehrten Oxalatresorption und folglich einer erhöhten Konzentration im Urin. [40, 81]

Ist bei der Crohn Erkrankung das Ileum ausgedehnt befallen, werden Gallensäuren ungenügend resorbiert. Die gleiche Symptomatik zeigt sich v.a. bei Patienten, die sich einer Dünndarmresektion unterziehen mussten.

Einige Studien diskutieren den Zusammenhang zwischen einer Dünndarmresektion und der Entstehung von Oxalat-Nierensteinen. Demnach lässt sich eine Beziehung zwischen vermehrter Nierensteinrate bei einer Ileumresektion von mehr als 100 cm [56, 4, 43], und chronischen Durchfällen herstellen [40].

	<i>Insgesamt</i>	<i>Nicht reseziert</i>		<i>Weniger als 50cm reseziert</i>		<i>Mehr als 50cm reseziert</i>	
		Keine Steine	Steine	Keine Steine	Steine	Keine Steine	Steine
M.Crohn	140	90	4 (4%)	19	5 (21%)	13	9 (41%)
Colitis Ulcerosa	88	56	7 (11%)	15	8 (35%)	0	2*

* zu klein für die statistische Analyse

Tab.: Inzidenz der Nephrolithisis bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in Abhängigkeit der Länge des resezierten Dünndarms [43].

Tendenziell scheint die Länge der operativ entfernten Abschnitte des distalen Ileums als fakultativer Risikofaktor für eine Nierensteingenese zu sein [15, 4, 11].

1.3.5. Bedeutung und Therapie der Nephrolithiasis

Eine Nephrolithiasis, die symptomatisch wird, äußert sich in kolikartigen Schmerzen. Ursache dafür ist die Mobilisation des Steines mit Reizung des Nierenbeckens oder des Harnleiters. Die Schmerzen strahlen abhängig von der Lokalisation des Nierensteins in den Rücken, Unterbauch und Schambereich aus. Zusätzlich leiden einige Patienten unter Übelkeit und Erbrechen, ggf. in Kombination mit einer Makro- beziehungsweise Mikrohämaturie [64]. Diese akute Symptomatik ist für den Patienten äußerst unangenehm und kann eventuell zu Komplikationen führen. Hier wäre vor allem die Harnwegsinfektion (HWI) zu erwähnen, die wiederum Schmerzen verursacht und neben der Schmerzmedikation eine antibiotische Therapie erfordert. Im schlimmeren Fall kommt es durch den Stein zur Harnstauung mit sekundärer Infektion, was zur Urosepsis führen kann. Die Urosepsis ist eine lebensbedrohliche Symptomatik mit Gefahr des akuten Nierenversagens. Der Harntransport muss mittels einer Ableitung wiederhergestellt werden. Zusätzlich ist eine ausreichende antibiotische Behandlung indiziert, sowie die Sanierung des Sepsisherdes [59, 89a].

Die heutzutage gängigste Therapie ist die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL) und wurde 1980 erstmalig von Christian Chaussy durchgeführt [34, 42, 87, 47, 3]. Mittlerweile ist die ESWL in Analgosedation des Patienten die Therapie der Wahl bei Nephrolithiasis [34, 42, 47, 3]. Im Allgemeinen ist diese Therapieform risikoarm, kann aber zu Komplikationen wie Makrohämaturie, Hautrötungen oder Hämatome an der Niere selbst führen. Gelegentlich sind Ödeme oder Blutungen die Folge [17]. Insgesamt sind unerwünschte Folgeerscheinungen nach einer ESWL nicht eindeutig absehbar. In Diskussion steht der Zusammenhang zwischen Stoßwellentherapie arteriellen Hypertonus, sowie einer Störung der Glukosetoleranz [45].

Ist die Therapie mittels ESWL indiziert, sollten Thrombozytenaggregationshemmer, wie beispielsweise Aspirin, einige Wochen vor der Behandlung abgesetzt werden, was die behandlungspflichtige Nebenerkrankung wiederum beeinträchtigt. Beim Abgang der

Steintrümmer können gegebenenfalls Koliken auftreten, was das Einlegen einer Harnleiterschleife erforderlich macht. Hinzu kommt, dass die Stosswellentherapie evtl. wiederholt werden muss, da die einmalige Behandlung den Erfolg nicht garantieren kann. Es besteht immer das Risiko, dass Residualfragmente zurück bleiben, wobei sich bei den Patienten bisher kein signifikant höheres Risiko an einem Rezidiv zu erkranken nachweisen ließ. Auch die Anzahl der Harnwegsinfektionen ist in der Regel nicht größer als derer Patienten ohne Residualfragmente. Eine eindeutige Studienlage zu dieser Thematik ist bisher nicht gegeben, da der physiologische Steinfragmentabgang einen langfristigen nicht zeitlich einzugrenzenden Ablauf darstellt und sich dadurch der Vergleich mit ESWL-Therapierten als schwierig erweist. Die allgemeine Rezidivrate bezieht sich auf Patienten ohne medikamentöse Therapie nach der ESWL und wird auf einen Wert zwischen 8-22% geschätzt. Die Rate bei Patienten mit Restfragmenten liegt hier bei 20%. Diese Prozentzahl an Restfragmenten zeigt sich auch bei Patienten mit Kalziumoxalatsteinen nach vier Jahren [17]. Im Wesentlichen stellt die Steinmasse einen erheblichen Einflussfaktor auf die Erfolgsrate der ESWL dar [55].

Befindet sich der Stein im unteren/mittleren Teil des Ureters kann alternativ zur ESWL die ureteroskopische Steinextraktion (Ureterorenoskopie, URS) angewandt werden. Hierbei besteht das Risiko einer Urethraverletzung. Wenn der Stein zu groß oder sich im Nierenbecken, bzw. in der unteren Kelchgruppe befindet, muss eine perkutane Nephrolithotomie (PCNL) in Erwägung gezogen werden. Diese minimal invasive endoskopische Operation ist mit einem stationären Aufenthalt verbunden und zeigt allgemeine Risiken einer chirurgischen Intervention, wie Thrombose, Blutung und Anästhesiekomplikationen.

Zwar ist die offene Operation zur Steinextraktion nicht mehr üblich, aber auch nicht invasive Methoden sind mit eventuellen Nebenwirkungen und Komplikationen verbunden.

1.3.6. Nierenstein-Prophylaxe

Lange Zeit galt die Prävention der Nephrolithiasis in der Urologie als zweitrangig. Die Ursache dafür waren die effektiven Therapieoptionen. Aufgrund der knappen finanziellen Möglichkeiten des Gesundheitssystems ist die Vermeidung eines Nierensteins, sowie der Komplikationen in den Vordergrund gerückt [77].

Das Auftreten einer Nephrolithiasis birgt das erhöhte Risiko eines Rezidivs mit einer Rate von 27 –50% innerhalb der nächsten 5 Jahre [89, 62, 44], worunter eine wesentliche Anzahl der Rezidive symptomatisch wird [55]. Zusätzlich verschlechtert sich das Behandlungsergebnis besonders bei Patienten mit einem Kalziumoxalatstein Rezidiv [44, 61]. Sinkende Lebensqualität der Patienten und steigende Kosten im Gesundheitssystem sind die Folge [89, 55]. Es ist daher sinnvoll, Risikogruppen zu selektieren, um prophylaktische Maßnahmen umsetzen zu können. Diese Maßnahmen richten sich dabei nach der Art der Zusammensetzung des Nierensteins. Bei Rezidiven ist zudem für die erfolgreiche Prophylaxe weiterer Steine eine metabolische Diagnostik des 24h-Sammelurins mit Bestimmung des unterschiedlichen Risikos einer Kristallisation mittels des BONN-Risk-Index angezeigt [55].

Den besten Erfolg erzielt bislang die nicht medikamentöse Metaphylaxe bei allen Steinarten. Hierbei ist in erster Linie die vermehrte tägliche Flüssigkeitszufuhr anzustreben, um ein Harnvolumen von 2000 ml und mehr zu erreichen [89]. Die Art des Getränks spielt dabei keine unerhebliche Rolle. Eine prospektive Studie von 1986 beschreibt vermehrte Rezidivraten bei Apfel- und Grapefruitsaft von 35 und 37%. Diese Getränke scheinen einen steinfördernden Effekt zu haben, der der positiven Wirkung der Steinvermeidung überwiegt [35, 38]. Neben dem Trinkverhalten sollte außerdem auf die Ernährung Wert gelegt werden. Bei Patienten mit Kalziumoxalatsteinen ist eine oxalatarne Diät, d.h. Verzicht oder eingeschränkte Aufnahme von beispielsweise Schokolade, Spinat oder Kaffee zur Rezidivvermeidung sinnvoll, sowie eine verminderte Fettsäureaufnahme [63]. Wichtig ist auch eine normale kalziumhaltige Kost, die entgegengesetzt früherer Meinung einer kalziumarmen Ernährung vorzuziehen ist. Die Aufnahme von Kalzium trägt zur Steinprophylaxe bei [37, 38, 67, 84, 86], da durch die vermehrte intestinale Kalzium-Oxalat Bindung die Oxalatausscheidung mit dem Urin vermieden wird [63]. Bei zu geringer Kalziumzufuhr ist die Komplexbildung

mit freiem Oxalat nicht gegeben, sodass vermehrt Oxalat aus dem Darm resorbiert und mit dem Urin ausgeschieden wird, was wiederum das Risiko für Steine erhöht. An diesen Pathomechanismus lehnt die Therapie mit Kalziumkarbonat oder Kalziumcitrat. Neben diätetischen Maßnahmen sollten eine ausreichende körperliche Bewegung, sowie ein geregelter Stuhlgang gewährleistet sein.

Generell ist die Metaphylaxe im klinischen Alltag nicht weit verbreitet. Medikamentöse Optionen sind insbesondere bei Patienten mit sehr hoher Rezidivneigung und der entsprechender Compliance gegeben [89, 24].

Hierbei existiert als medikamentöse Metaphylaxe neben dem Verzicht auf purinreiche Kost [10], die Möglichkeit der Harnalkalisierung zur Vermeidung insbesondere von Urat- oder Xanthinsteine. Studien, die eine Therapie mit Alkalicitrat zur Harnalkalisierung versus Placebo untersuchten, zeigten jedoch aufgrund gastrointestinaler Nebenwirkungen eine Abbruchrate von 48% seitens der Probanden [34]. Dennoch gelten Alkalicitrate als Therapeutikum der 1. Wahl bei Hochrisikopatienten, die zu Kalzium-Oxalat-Stein-Rezidiven neigen. Alkalicitrate fördern die vermehrte Citratausscheidung und vermindern die Ausscheidung von Oxalat und Kalzium [89, 68, 78].

Zur Rezidivvermeidung von Magnesiumammoniumphosphatsteinen (Infektsteinen) sollte sich der Harn demgegenüber im sauren pH Bereich befinden. Die Harnansäuerung gelingt mittels L-Methionin und verhindert die kristalline Ausfällung der Infektsteine [55, 36]. Patienten mit rezidivierendem HWI sollten wegen der drohenden Steinsymptomatik bei aktuellen Infekten konsequent antibiotisch behandelt werden, um eine Nierenparenchymschädigung zu vermeiden [89, 8]. Im Übrigen ist eine Ausheilung des HWI auch nur bei steinfreien Patienten gegeben [55]. Zur pharmakologischen Vorbeugung der Zystinsteine ist bei einer Zystin-Ausscheidung von mehr als 720 mg Mercaptopropionylglycin verfügbar. Hierbei ist durch die Metabolisierung die Existenz einer leicht löslichen mit dem Urin ausscheidbaren Substanz gegeben. Die medikamentöse Metaphylaxe hat eine besondere Bedeutung bei Zystinsteinen, da diese aufgrund ihrer weichen Steinmatrix einer ESWL nur schlecht zugänglich sind [41, 39].

Zur medikamentösen Prophylaxe zählen auch Thiazide mit bedeutendem Effekt auf den Kalziumhaushalt, indem die Sekretion unterdrückt wird. Obwohl Nebenwirkungen ein wesentliches Hindernis in der Langzeittherapie darstellen, ist der Erfolg dieser Medikation bei Hyper- und Normokalzurie durch Studien belegt [89]. Des Weiteren

sind mit Magnesiumgluconat in Verbindung mit einem Citrat oder Colestyramin Behandlungsalternativen gegeben, die zur Therapie der Hyperoxalurie und damit zur Vermeidung von Oxalatnierensteine eingesetzt werden können [63].

Vor allem in der pharmakologischen Prophylaxe sollte auf eine metabolische Diagnostik, besonders bei Patienten mit erstmaliger Steinsymptomatik nicht verzichtet werden [66].

1.4. Ziel der Arbeit

Allgemeine Ursache für die Bildung eines Nierensteins stellt die Übersättigung des Harns mit steinbildenden Substanzen oder der Mangel an Inhibitoren dar. Um steinauslösenden Verbindungen entgegenzuwirken, werden diese unter physiologischen Bedingungen an Citrat oder Magnesium gebunden, somit besteht ein geringes Risiko zur Kristallisation [89]. Wird dieses Gleichgewicht durch unterschiedliche Auslöser gestört, wird die Löslichkeit der Salzionen überschritten und kristallisieren zu Konkrementen. Auch bei gesunden Patienten kommt es durch Elimination von überschüssigen Substanzen zu kleinen Kristallbildungen innerhalb des Harnsystems. Während kleine Kristallbestandteile mit dem Urin ausgeschieden werden, ist die Entfernung größerer Kristalle nicht mehr möglich, so dass sich symptomatische Steine entwickeln können [89, 34].

Bei einer Crohn Erkrankung ist das Gallensäurenverlustsyndrom als entscheidender pathophysiologischer Auslöser der Steinbildung zu verstehen. Die dem enterohepatischem Kreislauf nicht wieder zugeführten Gallensäuren bedingen die Bildung von freien Fettsäuren im Darmlumen, die sich im Verlauf an Kalziumionen binden. Das insbesondere exogen anfallende Oxalat bleibt ungebunden und wird durch die Kolonmukosa absorbiert, was eine renale Elimination aus dem Organismus zur Folge hat. Die Hyperoxalurie bewirkt letztendlich die Bildung der Oxalat-Nierensteine. Des Weiteren gehen, verursacht durch massive Diarrhoe, während eines Schubes bei M.Crohn, die physiologischen Inhibitoren zur Steinbildung verloren.

Kalziumoxalatsteine spielen nicht nur eine bedeutende Rolle bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder Darmresektionen, sie bestimmen die Mehrzahl aller Steinarten [60].

Prinzipiell stehen zur Behandlung des Steines oben genannte Verfahren zur Verfügung. Wenngleich eine Steinfreiheit zumeist relativ problemlos zu erreichen ist, muss bei Patienten mit einem deutlich erhöhten Rezidivrisiko ein besonderes Augenmerk auf die Prophylaxe gelegt werden.

Eine gezielte, auf die Steingenese abgestimmte Metaphylaxe zeigt eine gute Aussicht auf langfristige Steinfreiheit. Allerdings ist eine solche pharmakologische Metaphylaxe in Form einer Langzeittherapie bei M.Crohn nicht gegeben.

Um die Urolithiasisproblematik bei Patienten mit M.Crohn besser einschätzen zu können, wurde in der vorliegenden Arbeit mittels eines Fragebogens für M.Crohn-Patienten, verschiedene anamnestische Faktoren erhoben, aus denen das Risiko zur Bildung von Nierensteinen abgeschätzt werden könnte. Mithilfe der sich ergebenden Risikofaktoren, soll dann ein Score generiert werden, der zur Abschätzung des lithogenen Risikos von Crohn-Patienten beiträgt. Des Weiteren kann durch die Identifizierung von Risikofaktoren eine sinnvolle Prophylaxe entwickelt werden. Neben der chronischen Darmerkrankung ist als extraintestinale Manifestation die Gefahr gegeben, aufgrund rezidivierender Steinbildung zusätzlich eine chronische Nephrolithiasis zu entwickeln. Es ist demzufolge sinnvoll, die besonders steingefährdete Patientengruppe innerhalb der Crohn-Erkrankten zu identifizieren, um einem langfristigen Funktionsverlust der Niere vorzubeugen. Zudem könnten Arbeitsausfall und erhöhte Folgetherapiekosten, die sich für Patienten mit Steinleiden ergeben im Voraus möglicherweise reduziert oder sogar vermieden werden.

2 Material und Methoden

Das Mitgliederjournal „Bauchredner“ der Deutschen M.Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV) erscheint mit vier Ausgaben im Jahr und einer Auflage von ca. 20.000 Exemplaren [14]. 1998 wurde ein Fragebogen für Patienten mit M.Crohn entwickelt, der Auskunft über die extraintestinale Manifestation der Nephrolithiasis geben sollte. Nach der Überprüfung auf Verständlichkeit wurde dieser Fragebogen im März 1999 für betroffene Patienten im „Bauchredner“ veröffentlicht, mit dem Ziel mehr über die Ursachen von Nierensteinen bei M. Crohn zu erfahren. Dabei wurden u.a. individuelle Fragen zu Größe, Alter, Geschlecht und BMI, sowie Fragen bezüglich ihrer Medikation, der Familienanamnese, Operationen, Nierensteingenese und des Verlaufs und der Lokalisation der Crohnerkrankung gestellt. Zur Teilnahme für die Beantwortung des Fragebogens waren alle Patienten berechtigt bei denen die gesicherte Diagnose eines M.Crohns bestand. Die Leser wurden um Antwort und Rücksendung gebeten. 1414 Patienten, das heißt 19,6% der gesamten ausgesandten Fragebögen, mit unterschiedlicher oder überhaupt keiner Nierensteinanamnese beantworteten den Fragebogen. Unter den Befragten befanden sich 484 (34,2%) männliche und 930 (65,8%) weibliche Patienten, die ein Lebensalter von 2 bis 80 Jahren aufzeigten, wobei sich die meisten Befragten in einem Alter zwischen 25 und 40 Jahren befanden.

2.1. Statistische Analyse

Die Angaben, die aus dem Fragebogen hervorgingen wurden anhand des medizinischen Statistik-Programms SPSS (Version 12 für Windows) digitalisiert. Die gesamten Patientendaten der retrospektiven Fall-Kontroll-Studie wurden für die Evaluation genutzt. Dabei wurde zunächst eine deskriptive Statistik der Datenbank erhoben, bei der Mittelwert, Standardabweichung, Median, 25. + 75. Perzentil, Minimal- und Maximalwert und Häufigkeiten der einzelnen Faktoren berechnet wurden.

Bei allen möglichen Risikofaktoren wurde der Chi-Quadrat-Test zur Überprüfung der Häufigkeitsverteilung angewandt, wobei Patienten ohne Nierensteingenese mit den Patienten verglichen wurden, die anamnestisch Nierensteine aufwiesen. Als signifikant

gewertet wurden Werte mit $p < 0,025$. Zur richtigen Einschätzung der Risikofaktoren wurde die Verteilung der einzelnen Variablen mit Hilfe des nonparametrischen Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft. Der Test berechnet, ob eine Normalverteilung vorliegt. Bei nicht signifikanten Werten stimmten die Verteilungsmuster als Normalverteilung überein. Berechnete der Test jedoch eine Signifikanz, so zeigten die Variablen nicht die gleiche Normalverteilung. Danach hieß es zu entscheiden, welcher Test zum Vergleich der beiden Stichproben geeignet ist.

Da sich der T-Test nur bei normalverteilten Daten eignet, wurde in diesem Fall der parameterfreie Mann-Whitney-U-Test angewandt. Dabei werden zwei unabhängige Stichproben auf ihre Lageunterschiede verglichen, indem die Daten der jeweiligen Stichproben (Personen mit bestimmtem Risikofaktor bzw. diejenigen ohne Risikofaktor) in eine Rangreihe überführt werden. Dabei stellt der kleinste Wert den Rang 1 dar, der darauf folgende Wert den Rang 2 bis hin zum größten Wert, der als Rang die Anzahl der Fälle der Daten wiedergibt. Im zweiten Schritt werden die Mittelwerte der Rangdaten in beiden Stichproben ermittelt. Das Ergebnis der beiden mittleren Rangdaten aus den jeweiligen Stichproben wird dann mit Hilfe der U-Statistik auf Signifikanz überprüft, sodass letztendlich die Nullhypothese als Wahrscheinlichkeit der gleichen Verteilung der beiden Gruppen verworfen oder bestätigt werden kann. Folglich ist eine genauere Aussage über die Gewichtung eines potenziellen Risikofaktors zur Bildung von Nierensteinen möglich.

Da mittels des Chi-Quadrat-Tests, die grobe Wahrscheinlichkeit der Bildung einer Nephrolithiasis bei Existenz der einzelnen Risikofaktoren dargestellt wurde, sollte in einem weiteren Schritt die Zeitspanne bis zum Eintritt eines Nierensteins bei verschiedenen Faktoren ermittelt werden. Dazu dienten die Kaplan-Meier-Analyse und Coxregression.

Die Erstellung der Kaplan-Meier-Kurven stellte zunächst eine univariate Analyse dar, wobei jeder Risikofaktor, d.h. nur ein Merkmal auf Korrelation mit Nierensteinen in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer des M.Crohn überprüft wurde. Aufgrund der großen Streuung hinsichtlich des Steinauftretens im Verlauf der Darmerkrankung, war der Median dem Mittelwert vorzuziehen. Zum Vergleich der einzelnen Faktoren, d.h.

Patienten mit potenziellem Risikofaktor versus Patienten ohne diesen Faktor innerhalb der Darstellung in der Kaplan-Meier Analyse diente der Log-Rank-Test.

Um Faktoren auszuschließen, die nur zufällig eine Rolle in der Nierensteingenesen spielen, wurde in einer weiteren Analyse eine multivariate Analyse erstellt, was die Ermittlung unabhängiger Variablen, d.h. Faktoren, die für sich alleine das Risiko eines Nierensteins erhöhen, ermöglichte. Dazu wurden im Gegensatz zur univariaten Analyse mehrere Variablen statistisch mittels der binär logistischen Regression analysiert. Es wurden diejenigen Variablen berücksichtigt, die in der vorherigen Analyse eine hohe bis grenzwertige Signifikanz hinsichtlich des Auftretens von Nierensteinen aufwiesen. Die binär logistische Regression untersuchte den Einfluss von Risikofaktoren auf die binäre Zielvariable (Nierensteine ja/nein). Die Faktoren, die bei der binär logistischen Regressionsanalyse anhand des Regressionskoeffizienten als unabhängig identifiziert wurden, dienten der Erstellung des Risikoscores, um die Wahrscheinlichkeit der Nierensteinbildung bei bestehender M.Crohn Erkrankung vorauszusagen. Es ergaben sich sieben unabhängige Determinanten, die in die Berechnung des Risikoscores eingingen.

Jeder der ermittelten Faktoren wurde mittels Odds Ratio (OR) in einen Punktwert übersetzt. Das Odds Ratio gibt dabei das Chancen-Verhältnis an, bei dem Personen mit potenziellem Risikofaktor für ein Nierensteinleiden, mit Personen ohne diesen Risikofaktor hinsichtlich des Auftretens von Nierensteinen verglichen werden. Eine Odds Ratio von einem Wert =1 bedeutet, dass kein Unterschied zwischen Patienten mit oder ohne Risikofaktor besteht, während bei einer $OR > 1$ die relative Chance zu erkranken innerhalb der Gruppe mit vorhandenem Risikofaktor größer ist. Stellt sich das $OR < 1$ dar, ist von einer kleineren relativen Chance zur Nephrolithiasis der Gruppe mit potenziellen Risikofaktor auszugehen. Die einzelnen Werte der Odds Ratio können nach der Addition die relative Chance oder Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Nierensteinerkrankung bei Patienten mit M.Crohn einschätzen.

Die Tabellen wurden mit Microsoft Excel und die gesamten Kurven mittels SPSS erstellt.

3 Ergebnisse

3.1. Demographie

3.1.1 Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, BMI

Alter (Jahre)	Geschlecht		Krankheitsdauer (Jahre)	BMI
	männlich	weiblich		
40,1	34,2 %	65,8 %	13,03	22,95

Tab.: Übersicht über die demographischen Daten innerhalb des Patientenkollektivs (Bei Alter, Krankheitsdauer und BMI sind Mittelwerte angegeben)

Die Patienten waren zu 65,8 % weiblich, waren durchschnittlich 40,1 Jahre alt, litten im Mittel seit 13,03 Jahren an M. Crohn und hatten einen durchschnittlichen BMI von 22,95.

3.1.2 Nierensteinerfahrung

Unter den 1414 Patienten hatten insgesamt 243 bereits Nierensteinerfahrung. Davon litten 127 erst einmal und 47 bereits mehr als viermal an einer Nephrolithiasis.

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
nie	1171	82,8	82,8
einmal	127	9,0	91,8
mehr als einmal	69	4,9	96,7
mehr als viermal	47	3,3	100,0
Gesamt	1414	100,0	

Tab.: Häufigkeitsverteilung der Steine

3.2. Risikofaktoren:

Eingeteilt wurden die Risikofaktoren in verschiedene Gruppen. Kriterien zur Einteilung sind individuelle Faktoren, die das Geschlecht, das Alter und den BMI einschließen,

Faktoren, die von einzelnen Medikamenten bestimmt werden, anamnestische Faktoren, die die Familienanamnese hinsichtlich des M. Crohn, sowie Nephrolithiasis berücksichtigten und schließlich die M. Crohn spezifischen Risikofaktoren, wie betroffene Darmlänge oder Operationen.

3.2.1 Individuelle Faktoren

3.2.1.1. Risikofaktor Geschlecht

Unter den 1414 befragten Patienten waren 930 (65,8%) weiblichen und 484 (34,2%) männlichen Geschlechts. Von dieser Gesamtzahl berichteten 243 Patienten in ihrer Anamnese an Nierensteinen erkrankt gewesen zu sein, wobei sich hierunter 124 männliche (25,6%) und 119 (12,8%) weibliche Personen befanden.

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
männlich	484	34,2	34,2
weiblich	930	65,8	100,0
Gesamt	1414	100,0	

Tab.: Geschlechtsverteilung innerhalb der Befragung

			Steine		Gesamt
			nein	ja	
Geschlecht	männlich	Anzahl	360	124	484
		% von Geschlecht	74,4%	25,6%	100,0%
		% von Steine	30,7%	51,0%	34,2%
	weiblich	Anzahl	811	119	930
		% von Geschlecht	87,2%	12,8%	100,0%
		% von Steine	69,3%	49,0%	65,8%
Gesamt		Anzahl	1171	243	1414
		% von Geschlecht	82,8%	17,2%	100,0%
		% von Steine	100,0%	100,0%	100,0%

Tab.: Auftreten von Nierensteinen bei Männern und Frauen (Faktor Geschlecht)

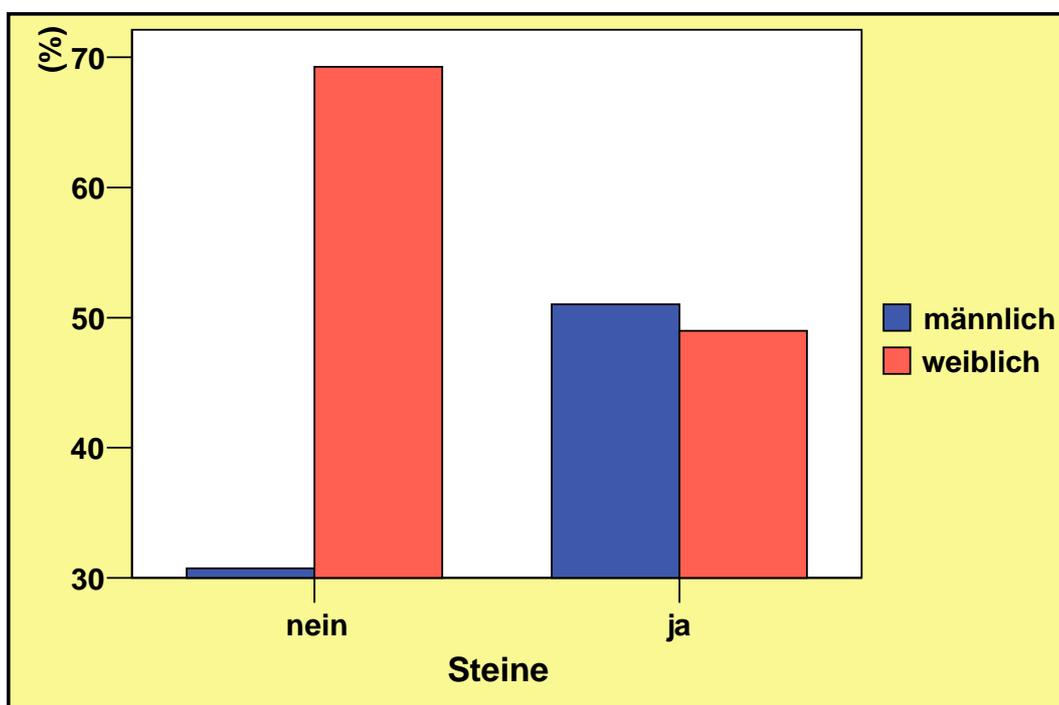


Abb: Auftreten von Nierensteinen abhängig vom Geschlecht

Annähernd 2/3 der Patienten im Gesamtkollektiv waren Frauen. Betrachtet man die Patienten mit Nierensteinen, zeigt sich, dass hier die Geschlechterverteilung ausgeglichen ist, während in der Gruppe ohne Nierensteine der Frauenanteil bei 70% lag. Im Chi-Quadrat-Test konnte hierfür höchste Signifikanz nachgewiesen werden ($p < 0,001$), sodass von einem höheren Risiko beim männlichen Geschlecht ausgegangen werden kann.

3.2.1.2. Risikofaktor Alter

Die Auswertung der befragten Personen hinsichtlich des Alters zeigte einen Mittelwert von ungefähr 40 Jahren. Liegt keine Normalverteilung der Variable des Patientenalters vor, ist hier die Angabe des Medians von 38 Jahren sinnvoll.

	Gültig	1414
	Fehlend	0
Mittelwert		40,11
Median		38,00
Standardabweichung		11,708
Minimum		2
Maximum		80
Perzentile	25	32,00
	50	38,00
	75	47,00

Tab.: Altersverteilung innerhalb der Befragung

Um die Aussagekraft des Alters als Risikofaktor für eine Nephrolithiasis zu objektivieren, muss demnach mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests überprüft werden, ob die Altersverteilung innerhalb der Steinpatienten und Nicht-Steinpatienten normalverteilt ist. Der Test zeigte eine Signifikanz, sodass das Vorliegen einer Normalverteilung im Gesamtkollektiv nicht bestätigt werden konnte.

Steine-ja-oder-nein	Mittelwert	N	Standardabweichung
nein	39,27	1171	11,522
ja	44,17	243	11,769
Insgesamt	40,11	1414	11,708

Tab.: Steinleiden abhängig vom Alter

Patienten mit einer Nephrolithiasis in ihrer Krankengeschichte zeigten ein mittleres Alter von 44,17 Jahren und waren damit durchschnittlich 5 Jahre älter ($p < 0,001$) als die Befragten ohne Steinerfahrung, die ein mittleres Alter von 39,27 Jahren aufwiesen.

3.2.1.3. Risikofaktor BMI

Auch das Gewicht innerhalb der Patientengruppe unterlag großen Schwankungen. Es lag keine Normalverteilung vor, sodass die Signifikanz als Risikofaktor der Nephrolithiasis mittels Mann-Whitney-U-Test eruiert wurde.

Steine-ja-oder-nein	Mittelwert	N	Standardabweichung
nein	23,04	1165	4,206
ja	22,53	239	3,782
Insgesamt	22,95	1404	4,140

Tab.: Steinleiden abhängig vom BMI

Die Analyse weist darauf hin, dass Nierensteine mit einem niedrigerem BMI (< 23) assoziiert sind, wobei sich lediglich eine grenzwertige Signifikanz nachweisen ließ ($p = 0,052$).

3.2.1.4. Risikofaktor Häufigkeit der Harnwegsinfekte

			Steine		Gesamt
			nein	ja	
Harnwegsinfekt	Niemals	Anzahl	947	150	1097
		Häufigkeit %	86,3%	13,7%	100,0%
	einmal	Anzahl	131	43	174
		Häufigkeit %	75,3%	24,7%	100,0%
	mehrmals	Anzahl	61	40	101
		Häufigkeit %	60,4%	39,6%	100,0%
Gesamt		Anzahl	1139	233	1372
		Häufigkeit %	83,0%	17,0%	100,0%

Tab.: Steinleiden in Abhängigkeit von Harnwegsinfekten (HWI)

Die Antwortmöglichkeiten der durchgemachten HWI begrenzten sich auf drei Kategorien. Während die erste Kategorie der Patienten, die niemals an einem HWI litten mit 13,7% deutlich seltener Nierensteine hatte, erkrankten unter denjenigen mit einem stattgefundenen Infekt bereits 24,7% an Nierensteinen. Bei Patienten mit mehrmaligen Infekten steigerte sich die Inzidenz auf fast 40%. Zwischen der Anzahl an HWI und Nierensteinauftreten ergibt sich eine hohe Signifikanz ($p < 0,001$).

3.2.2. Anamnestische Faktoren

3.2.2.1. Risikofaktor M. Crohn in der Familienanamnese:

Unter dem Gesamtkollektiv der Befragten M. Crohn Patienten gab die Mehrzahl von ihnen keine Erkrankung innerhalb der Familie an. Nur bei 9,1% zeigte sich eine positive Familienanamnese hinsichtlich M. Crohn.

			Steine		Gesamt
			nein	ja	
Verwandtschaft	ja	Anzahl	105	23	128
		Häufigkeit %	82,0%	18,0%	100,0%
	nein	Anzahl	1055	219	1274
		Häufigkeit %	82,8%	17,2%	100,0%
Gesamt		Anzahl	1160	242	1402
		Häufigkeit %	82,7%	17,3%	100,0%

Tab.: Nierensteine in Abhängigkeit von der Familienanamnese (M.Crohn)

Basis für die Berechnung von Nierensteinen im Zusammenhang mit der Familienanamnese waren die Daten von 1402 Patienten. In der Untersuchung gab es 242 Nierensteinpatienten davon hatten lediglich 23 (9,5%) eine positive Familienanamnese hinsichtlich der Crohn'schen Darmerkrankung. Von den insgesamt 1274 Befragten ohne M. Crohn Erkrankung innerhalb der Verwandtschaft, gaben immerhin 219 (17,2%) Nierensteine an. Verglichen damit zeigten sich 128 mit Angehörigen, die an M. Crohn leiden. Unter dieser Gruppe gab es jedoch nur 23 (18%) die ein Steingeschehen bestätigten. Demnach zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen. Die Berechnungen geben keinen Anhalt für eine Erhöhung der Inzidenz von Nierensteinen bei einer familiären Disposition für Morbus Crohn. (p=nicht signifikant).

3.2.2.2. Risikofaktor Nephrolithiasis in der Familienanamnese

Das Vorkommen eines Nierensteinleidens in der Familie bestätigten 259 (18,3%) der 1414 befragten Personen.

			Steine		Gesamt
			nein	ja	
Verwandtschaft mit Steinen	ja	Anzahl	199	60	259
		Häufigkeit %	76,8%	23,2%	100,0%
	nein	Anzahl	930	177	1107
		Häufigkeit %	84,0%	16,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	1129	237	1366
		Häufigkeit %	82,7%	17,3%	100,0%

Tab.: Nierensteine in Abhängigkeit von der Familienanamnese (Nierensteine)

Für die Berechnung wurde der Datensatz von insgesamt 1366 befragten Personen genutzt. Es zeigten sich 1107 Patienten ohne an Nierensteinen leidenden Angehörigen. Unter diesen 1107 gab es lediglich 177 (16,0%) Patienten, die selbst Nierensteine angaben. Von den 237 Steinpatienten des Gesamtkollektivs fanden sich jedoch 60 (25,3%) Personen mit Steinproblematik innerhalb der Familie. Verglichen dazu hatten 1129 ohne Nephrolithiasis nur 199 (17,6%) Personen Nierensteinverwandte.

Die Berechnung zeigt eine hohe Signifikanz beim Zusammenhang zwischen Nierensteinen und Steinerfahrung innerhalb der Familie. Demnach bekamen Patienten, deren Angehörige Nierensteine hatten signifikant häufiger Steine (23,2%) als Patienten ohne Angehörige mit Nierensteinen (16,0%).

3.2.3 Medikamentöse Faktoren

3.2.3.1. Risikofaktor Glukokortikoide

Risikofaktor Cortison

Das Mittel der ersten Wahl bei einem aktiven M. Crohn sind Glukokortikoide. Ziel ist es die entgleiste immunologische Antwort zu unterdrücken. Unter allen Befragten werden 40,3% mit Cortison behandelt.

			Steine		Gesamt
			nein	ja	
Cortison	ja	Anzahl	456	114	570
		% von cortison	80,0%	20,0%	100,0%
	nein	Anzahl	715	129	844
		% von cortison	84,7%	15,3%	100,0%
Gesamt		Anzahl	1171	243	1414
		% von cortison	82,8%	17,2%	100,0%

Tab.: Steinleiden in Abhängigkeit von einer Cortisontherapie

Für die Berechnung wurde der gesamte Datensatz der 1414 Patienten gewertet. Es ergab sich eine Häufigkeit von 844 Personen, die nicht mit Cortison behandelt werden. Von diesen 844 zeigten sich insgesamt 129 (15,3%) Personen mit Steingeschehen in der Krankengeschichte. Von den 243 Patienten mit Nierensteinen hat mit 114 (46,9%) fast die Hälfte eine Medikation mit Cortison angegeben. Im Gegensatz dazu werden von den 1171 Patienten ohne Steine lediglich 456 (38,9%) mit Cortison therapiert. Von den insgesamt 570 Patienten, die eine Cortisontherapie erhalten, haben 20,0% bereits Nierensteine in ihrer Anamnese. Im Gegensatz dazu bekamen 15,3% der Patienten ohne Cortisonmedikation Steine.

Es zeigt sich folglich eine Signifikanz der Cortisontherapie als Risikofaktor in der Steingesehe, da die Medikation mit Cortison signifikant häufiger zu Nierensteinen führte ($p=0,02$).

Risikofaktor Budesonid (Entocort®, Budenofalk®)

Einen Zusammenhang zwischen der Steinentstehung und der Steroideinnahme in Form des Wirkstoffes Budesonid konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. So verneinten im Einzelnen 1190 Personen die Behandlung mit Entocort, von denen jedoch 202 (17%) ein Steinleiden bestätigten. Betrachtet man die 224 Entocortbehandelten Patienten, so finden sich unter diesen 41 (18,3%) Nierensteinleidende. Das Resultat zeigt keine eindeutige Steigerung in der Steininzidenz bei Einnahme von Entocort.

Ein Zusammenhang zwischen Entocort und Nierensteinen lässt sich zudem aufgrund mangelnder Signifikanz nicht erkennen.

			Steine		Gesamt
			nein	ja	
Entocort	ja	Anzahl	183	41	224
		Häufigkeit %	81,7%	18,3%	100,0%
	nein	Anzahl	988	202	1190
		Häufigkeit %	83,0%	17,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	1171	243	1414
		Häufigkeit %	82,8%	17,2%	100,0%

Tab.: Steinleiden in Abhängigkeit von Entocort

Desweiteren zeigt die Berechnung mit einem weiteren Budesonid-Präparat, dass 240 (17,4%) von 1377 nicht mit Budenofalk therapierten Patienten eine Steinanamnese angaben, während lediglich 3 (8,1%) der insgesamt 37 Patienten mit Budenofalkmedikation Nierensteine bestätigten. Daraus ist zu schließen, dass die Behandlung mit Budenofalk keinen negativen Einfluss auf die Steingenese nimmt. Es besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich der Inzidenz von Nierensteinen bei Patienten mit versus ohne Behandlung mit Budenofalk.

			Steine		Gesamt
			nein	ja	
Budenofalk	Ja	Anzahl	34	3	37
		Häufigkeit %	91,9%	8,1%	100,0%
	Nein	Anzahl	1137	240	1377
		Häufigkeit %	82,6%	17,4%	100,0%
Gesamt		Anzahl	1171	243	1414
		Häufigkeit %	82,8%	17,2%	100,0%

Tab.: Steinleiden in Abhängigkeit von Budenofalk

3.2.3.2. Risikofaktor Aminosalizylate

Risikofaktor Mesalazin (Salofalk®, Claversal®, Pentasa®, Asacolitin®)

Die Berechnungen der einzelnen Präparate mit gleichem Wirkstoff Mesalazin berücksichtigten den gesamten Datensatz von 1414 befragten Personen. Die Entstehung von Steinen ist nicht mit der Einnahme von Mesalazin verbunden und lässt sich als potenzieller Risikofaktor nicht nachweisen. So sprechen die Zahlen der Steinpatienten unter der jeweiligen Mesalazin-Therapie (Salofalk 16,4%, Claversal 14,5%, Pentasa 15,5%, Asacolitin 16,7%) gegen eine Signifikanz.

			Steine		Gesamt
			nein	ja	
Salofalk	ja	Anzahl	372	73	445
		Häufigkeit %	83,6%	16,4%	100,0%
	nein	Anzahl	799	170	969
		Häufigkeit %	82,5%	17,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl	1171	243	1414
		Häufigkeit %	82,8%	17,2%	100,0%

Tab.: Steinleiden in Abhängigkeit von Salofalk

			Steine		Gesamt
			nein	ja	
Claversal	ja	Anzahl	100	17	117
		Häufigkeit %	85,5%	14,5%	100,0%
	nein	Anzahl	1071	226	1297
		Häufigkeit %	82,6%	17,4%	100,0%
Gesamt		Anzahl	1171	243	1414
		Häufigkeit %	82,8%	17,2%	100,0%

Tab.: Steinleiden in Abhängigkeit von Claversal

			Steine		Gesamt
			nein	ja	
Pentasa	ja	Anzahl	245	45	290
		Häufigkeit %	84,5%	15,5%	100,0%
	nein	Anzahl	926	198	1124
		Häufigkeit %	82,4%	17,6%	100,0%
Gesamt		Anzahl	1171	243	1414
		Häufigkeit %	82,8%	17,2%	100,0%

Tab.: Steinleiden in Abhängigkeit von Pentasa

			Steine		Gesamt
			nein	ja	
Asacolitin	ja	Anzahl	10	2	12
		Häufigkeit %	83,3%	16,7%	100,0%
	nein	Anzahl	1161	241	1402
		Häufigkeit %	82,8%	17,2%	100,0%
Gesamt		Anzahl	1171	243	1414
		Häufigkeit %	82,8%	17,2%	100,0%

Tab.: Steinleiden in Abhängigkeit von Asacolitin

Risikofaktor Sulfasalazin (Azulfidine®, Colopleon®)

In der Untersuchung des Wirkstoffes Sulfasalazin bestätigten $\frac{1}{4}$ (25,4%) der 118 Patienten, die das Handelspräparat Azulfidine einnahmen, das Auftreten von Nierensteinen in ihrem Krankheitsverlauf. Bei den insgesamt 1296 Patienten ohne Azulfidinetherapie, waren es 213 (16,4%), die Nierensteine angaben. Es zeigt sich, dass eine Medikation mit Azulfidine mit einem vermehrten Auftreten von Nierensteinen assoziiert war (25,4% vs. 16,4%; $p=0,01$).

Auch Patienten, die Colopleon erhalten litten fast doppelt so häufig an Nierensteinen wie Patienten ohne Colopleonbehandlung (17% vs. 33,3%).

Aufgrund der geringen Patientenzahl von 15 Personen mit besagter Medikation, konnte hier jedoch nur ein deutlicher Trend ohne statistische Signifikanz ($p=0,096$) nachgewiesen werden

			Steine		Gesamt
			nein	ja	
Azulfidine	ja	Anzahl	88	30	118
		Häufigkeit %	74,6%	25,4%	100,0%
	nein	Anzahl	1083	213	1296
		Häufigkeit %	83,6%	16,4%	100,0%
Gesamt		Anzahl	1171	243	1414
		Häufigkeit %	82,8%	17,2%	100,0%

Tab.: Steinleiden in Abhängigkeit von Azulfidine

			Steine		Gesamt
			nein	ja	
Colopleon	ja	Anzahl	10	5	15
		Häufigkeit %	66,7%	33,3%	100,0%
	nein	Anzahl	1161	238	1399
		Häufigkeit %	83,0%	17,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	1171	243	1414
		Häufigkeit %	82,8%	17,2%	100,0%

Tab.: Steinleiden in Abhängigkeit von Colopleon

3.2.3.3. Risikofaktor Azathioprin (Imurek®)

Während sich unter dem gesamten Datensatz 183 Patienten mit Imurekmedikation zeigten, von denen 33 (18%) Steine angaben, konnten von 1231 Personen ohne diese Therapie 210 (17,1%) Nierensteine bestätigen. Dieser Vergleich lässt keinen Hinweis auf Chancenerhöhung für einen Nierenstein bei Imurektherapie zu.

			Steine		Gesamt
			nein	ja	
Imurek	ja	Anzahl	150	33	183
		Häufigkeit %	82,0%	18,0%	100,0%
	nein	Anzahl	1021	210	1231
		Häufigkeit %	82,9%	17,1%	100,0%
Gesamt		Anzahl	1171	243	1414
		Häufigkeit %	82,8%	17,2%	100,0%

Tab.: Steinleiden in Abhängigkeit von Imurek

3.2.3.4. Risikofaktor Astronautenkost

Die Therapieoption mit Astronautenkost verneinten 1317 aller befragten Patienten. Unter diesen waren 220 (16,7%) Personen die trotzdem ein Nierensteinleiden bestätigen konnten. Im Gegensatz dazu waren unter den 97 Patienten, die Astronautenkost erhalten 23 (23,7%) die ebenfalls Steine angaben.

			Steine		Gesamt
			nein	ja	
Astronautenkost	ja	Anzahl	74	23	97
		Häufigkeit %	76,3%	23,7%	100,0%
	nein	Anzahl	1097	220	1317
		Häufigkeit %	83,3%	16,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl	1171	243	1414
		Häufigkeit %	82,8%	17,2%	100,0%

Tab.: Steinleiden in Abhängigkeit von Astronautenkost

Es besteht ein deutlicher Trend zu einer erhöhten Inzidenz von Nierensteinen bei Patienten, die mit Astronautenkost therapiert wurden. Trotzdem konnte keine statistische Signifikanz erreicht werden ($p=0,078$).

3.2.3.5. Risikofaktor H15-Ayurvedika

Verglichen mit den 1352 Patienten ohne H15-Ayurvedika Therapie unter denen sich 236 (17,5%) Nierensteinpatienten fanden, zeigte sich bei 7 (11,3%) Personen eine Nierensteingenesse unter den 62, die eine H15-Ayurvedika Behandlung erhielten. Demnach ist keine Inzidenzsteigerung mit dieser Medikation zu beobachten.

			Steine		Gesamt
			nein	ja	
H15-Ayurvedica	ja	Anzahl	55	7	62
		Häufigkeit %	88,7%	11,3%	100,0%
	nein	Anzahl	1116	236	1352
		Häufigkeit %	82,5%	17,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl	1171	243	1414
		Häufigkeit %	82,8%	17,2%	100,0%

Tab.: Steinleiden in Abhängigkeit von H15-Ayurvedica

Es besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich der Inzidenz von Nierensteinen bei Patienten mit vs. ohne Behandlung mit H15-Ayurvedica.

3.2.3.6. Risikofaktor Colestyramin (Quantalan®)

Die Einnahme von Quantalan bestätigten 50 Patienten aus dem Gesamtkollektiv, von denen 13 (26%) eine Nierensteinproblematik angaben. Die Mehrzahl der Befragten nutzte diese Therapieform nicht. Unter diesen gab es 16,9% mit Steinen.

			Steine		Gesamt
			nein	ja	
Quantalan	ja	Anzahl	37	13	50
		Häufigkeit %	74,0%	26,0%	100,0%
	nein	Anzahl	1134	230	1364
		Häufigkeit %	83,1%	16,9%	100,0%
Gesamt		Anzahl	1171	243	1414
		Häufigkeit %	82,8%	17,2%	100,0%

Tab.: Steinleiden in Abhängigkeit von Quantalan

Es lässt sich ein deutlicher, aber nicht signifikanter Trend zu einer erhöhten Inzidenz von Nierensteinen bei Patienten zeigen, die mit Quantalan behandelt wurden.

3.2.3.7. Risikofaktor Loperamid (Imodium®)

52 aller befragten Patienten nehmen zur symptomatischen Behandlung Imodium ein. Unter dieser Patientenzahl zeigte sich eine Häufigkeit von 14 (26,9%) Patienten, die zusätzlich eine Steinproblematik bestätigten. Von den 1362 Patienten ohne Imodiumbehandlung zeigten sich bei 229 (16,8%) Patienten ebenfalls Steine. Die Nutzung der Imodiumtherapie stellt hier ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Nierensteinen dar (26,9% vs. 16,8%).

			Steine		Gesamt
			nein	ja	
Loperamid	ja	Anzahl	38	14	52
		Häufigkeit %	73,1%	26,9%	100,0%
	nein	Anzahl	1133	229	1362
		Häufigkeit %	83,2%	16,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	1171	243	1414
		Häufigkeit %	82,8%	17,2%	100,0%

Tab.: Steinleiden in Abhängigkeit von Loperamid

Dennoch lässt sich nur eine grenzwertige Signifikanz für ein vermehrtes Auftreten von Nierensteinen bei Patienten nachweisen, die mit Imodium therapiert wurden ($p=0,058$).

3.2.4. M. Crohn betreffende Faktoren

3.2.4.1. Risikofaktor M.Crohn Krankheitsdauer

Auch bei diesem potenziellen Risikofaktor war die Überprüfung auf Normalverteilung hinsichtlich der Erkrankungsdauer des M. Crohn mittels des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest erforderlich. Es lag auch hier keine Normalverteilung vor.

Steine-ja-oder-nein	Mittelwert	N	Standardabweichung
nein	12,07	1164	7,593
ja	17,65	243	8,626
Insgesamt	13,03	1407	8,059

Tab.: Dauer des Morbus Crohn (Jahre) bei Patienten mit und ohne Steine

Während sich bei Crohnpatienten, die keine Nierensteinsymptomatik angeben ein Mittelwert von ca. 12 Jahren Krankheitsdauer zeigt, leiden die Patienten mit Steinerfahrung im Mittel knapp über 17 Jahre an der chronischen Darmentzündung. Patienten mit Nierensteinen waren demnach durchschnittlich 5 Jahre länger an Morbus Crohn erkrankt als die Patienten ohne Steine. ($p<0,001$).

3.2.4.2. Risikofaktor Dickdarmlokalisierung

Die Analyse des Fragebogens ergab, dass die Mehrzahl der Befragten eine Beteiligung des Colons zeigt, wobei nur 14,6% keinen Dickdarmbefall angaben.

Aufgrund 183 fehlender Angaben, wird ein Datensatz von insgesamt 1231 Befragten in der statistische Auswertung berechnet. Von dem Gesamtkollektiv zeigt sich bei 437 Personen ein weitestgehender Colonbefall, worunter 65 (14,9%) zusätzlich unter Nierensteinen leiden. Die Mehrzahl der Befragten gibt einen teilweise erkrankten

Dickdarm an. Unter diesen 614 berichten 105 (17,1%) von einer Steingenese. Letztendlich haben 42 (23,3%) Patienten von 180 ohne Dickdarmbeteiligung die häufigste Nierensteinbildung. Hier zeigt sich das extreme Ergebnis einer Steigerung in der Nierensteinerkrankung je weniger Colon betroffen ist. Daraus folgt jedoch lediglich die Tatsache, dass die Entzündung des Dickdarms in der Nierensteinbildung keine Bedeutung hat.

			Steine		Gesamt
			nein	ja	
Dickdarm	ganz/überw.	Anzahl	372	65	437
		Häufigkeit %	85,1%	14,9%	100,0%
	teilweise	Anzahl	509	105	614
		Häufigkeit %	82,9%	17,1%	100,0%
	unbetroffen	Anzahl	138	42	180
		Häufigkeit %	76,7%	23,3%	100,0%
Gesamt		Anzahl	1019	212	1231
		Häufigkeit %	82,8%	17,2%	100,0%

Tab.: Steinleiden in Abhängigkeit von Lokalisation Dickdarmbeteiligung

3.2.4.3. Risikofaktor Dünndarmlokalisation

In die statistische Auswertung gingen die Ergebnisse von 1265 Angaben ein. Es ergab sich ein Dünndarmbefall von 89,9%. Von insgesamt 1137 bejahten 220 Patienten die Frage nach Nierensteinen. Das ergibt 19,3% gegenüber 10,9% unter 128 Personen mit unbetroffenem Dünndarm.

			Steine		Gesamt
			nein	ja	
Dünndarm	betroffen	Anzahl	917	220	1137
		Häufigkeit %	80,7%	19,3%	100,0%
	unbetroffen	Anzahl	114	14	128
		Häufigkeit %	89,1%	10,9%	100,0%
Gesamt		Anzahl	1031	234	1265
		Häufigkeit %	81,5%	18,5%	100,0%

Tab.: Steinleiden in Abhängigkeit von Dünndarmbeteiligung

Patienten, bei denen der Dünndarm betroffen war, zeigen damit eine fast doppelt so häufige Nierensteininzidenz wie Patienten ohne Dünndarmbefall ($p=0,02$).

3.2.4.4. Risikofaktor betroffene Dünndarmlänge

Die Analysen bestätigen auch hier keine Normalverteilung innerhalb der Angaben zur betroffenen Dünndarmlänge. Der Mittelwert ergibt eine erkrankte Dünndarmlänge von ca. 12 cm.

Steine-ja-oder-nein	Mittelwert	N	Standardabweichung
nein	10,67	1171	31,825
ja	18,29	243	41,362
Insgesamt	11,98	1414	33,763

Tab.: betroffene Dünndarmlänge (cm)

Patienten mit Nierensteinen hatten einen mittleren Dünndarmbefall von über 18 cm, was einen signifikant größeren Befall darstellt als es bei Patienten ohne Steinen der Fall ist ($p=0,006$).

3.2.4.5. Risikofaktor Darm-OP

Die meisten unter den befragten Patienten (61,2%) hatten bereits eine Darmoperation in Anspruch nehmen müssen. Verglichen mit den Patienten, bei denen noch keine Operation erforderlich war, hatten 23% der operierten Personen zusätzlich Nierensteine, während 8% derjenigen ohne OP deutlich weniger unter Steinen litten. Eine Darm-OP war mit einer fast dreifach erhöhten Rate an Nierensteinen assoziiert ($p < 0,001$).

			Steine		Gesamt
			nein	ja	
Darm-OP	ja	Anzahl	667	199	866
		Häufigkeit %	77,0%	23,0%	100,0%
	nein	Anzahl	504	44	548
		Häufigkeit %	92,0%	8,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	1171	243	1414
		Häufigkeit %	82,8%	17,2%	100,0%

Tab.: Steinleiden in Abhängigkeit von Darmoperationen

Risikofaktor Operation des Dünndarm

Aufgrund der hohen Signifikanz des Risikofaktors der Darm-OP, ist die genauere Eruiierung der stattgefundenen Operation zur Risikoanalyse erforderlich. So zeigt sich bei 1341 Patienten ein durchgemachter Eingriff am Dünndarm, worunter sich 319 (22,6%) befinden, die sich bereits mehrmals einer Operation unterziehen mussten. Unter diesen 319 Patienten wiederum ergibt sich eine Nierensteinrate von 105 (32,9%) Personen. Das Steinleiden steigt mit der Anzahl der Dünndarmeingriffe, was die Anzahl von 18,3% Steinleiden bei Patienten mit einmaliger Operation des Dünndarm und 7,8% Nierensteinauftreten bei Patienten ohne bisherige OP zeigt.

			Steine		Gesamt
			nein	ja	
Dünndarm-OP	niemals	Anzahl	554	47	601
		Häufigkeit %	92,2%	7,8%	100,0%
	einmal	Anzahl	344	77	421
		Häufigkeit %	81,7%	18,3%	100,0%
	mehrmals	Anzahl	214	105	319
		Häufigkeit %	67,1%	32,9%	100,0%
Gesamt		Anzahl	1112	229	1341
		Häufigkeit %	82,9%	17,1%	100,0%

Tab.: Steinleiden in Abhängigkeit von Dünndarmoperationen

Es resultiert ein äußerst signifikanter Zusammenhang zwischen einer durchgemachten Operation des Dünndarms und dem Auftreten von Nierensteinen ($p < 0,001$).

3.2.4.6. Risikofaktor künstlicher Darmausgang

Der künstliche Darmausgang wies bei der Befragung eine Häufigkeit von 6,7 % auf. 1409 Daten waren die Grundlage der Analyse des Anus praeter als potenzieller Risikofaktor der Steingenesse. Während 21,1% der Patienten mit künstlichem Darmausgang ebenfalls eine Nephrolithiasis zeigten, bejahten dies nur 17% der Patienten ohne Ausgang

			Steine		Gesamt
			nein	ja	
Künstlicher Darmausgang	ja	Anzahl	75	20	95
		Häufigkeit %	78,9%	21,1%	100,0%
	nein	Anzahl	1091	223	1314
		Häufigkeit %	83,0%	17,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	1166	243	1409
		Häufigkeit %	82,8%	17,2%	100,0%

Tab.: Steinleiden in Abhängigkeit von künstlichem Darmausgang

Trotz der tendenziell häufigeren Rate an Nierensteinen mit vorhandenem Anus praeter lässt sich keine Signifikanz berechnen. Folglich ist ein Zusammenhang zwischen künstlichem Darmausgang und Nierensteinen nicht nachweisbar.

3.2.4.7. Risikofaktor Anzahl der Stuhlgänge

Da eine chronisch entzündliche Darmerkrankung mit Diarrhoe und häufigen Stuhlgängen einhergeht, wird im Folgenden der Zusammenhang dieser beiden Parameter mit dem Auftreten von Nierensteinen analysiert. Es zeigt sich hinsichtlich der Stuhlfrequenz ein Mittelwert von ca. 4,6 Stuhlgängen pro Tag. Die Verteilung innerhalb dieser Variablen stellt keine Normalverteilung dar. Hier ist deshalb die Angabe des Medians anschaulicher, der sich bei 4 Stuhlgängen täglich bewegt.

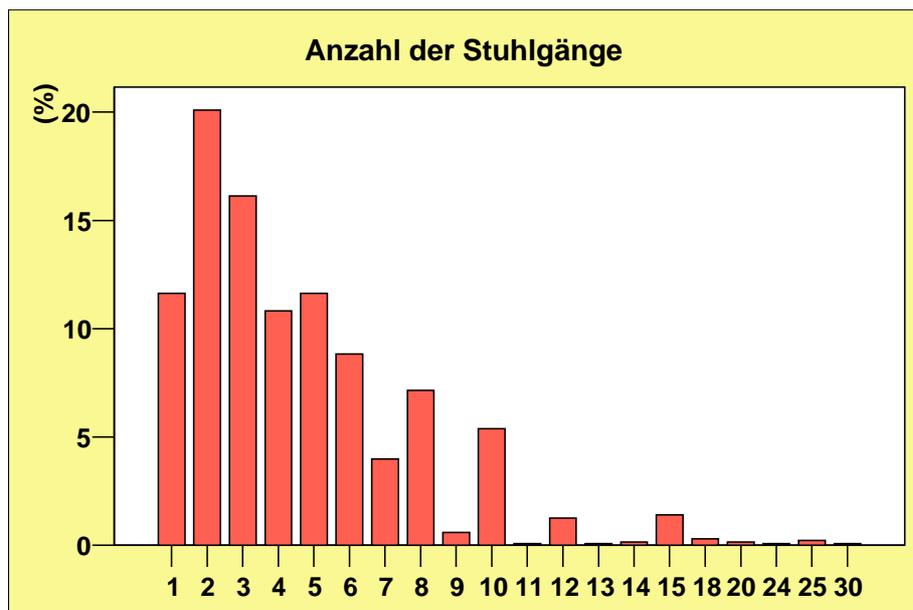


Abb.: Anzahl der Stuhlgänge (Häufigkeiten)

Steine-ja-oder-nein	Mittelwert	N	Standardabweichung
nein	4,29	1126	3,047
ja	5,91	232	4,299
Insgesamt	4,56	1358	3,349

Tab.: Anzahl der Stuhlgänge mit/ohne Steinleiden

Die Ergebnisse zeigen eine hohe Signifikanz und besagen, dass je höher die Anzahl der Stuhlgänge, desto öfter das Auftreten von Nierensteinen bei den befragten Patienten. Patienten mit höherer Stuhlfrequenz hatten signifikant häufiger Nierensteine ($p < 0,001$).

3.2.4.8 Risikofaktor Stuhlkonsistenz

Die im Vordergrund befindliche Symptomatik der Durchfälle während eines M. Crohn Schubes bestimmte die überwiegende Angabe der eher weichen Stuhlkonsistenz.

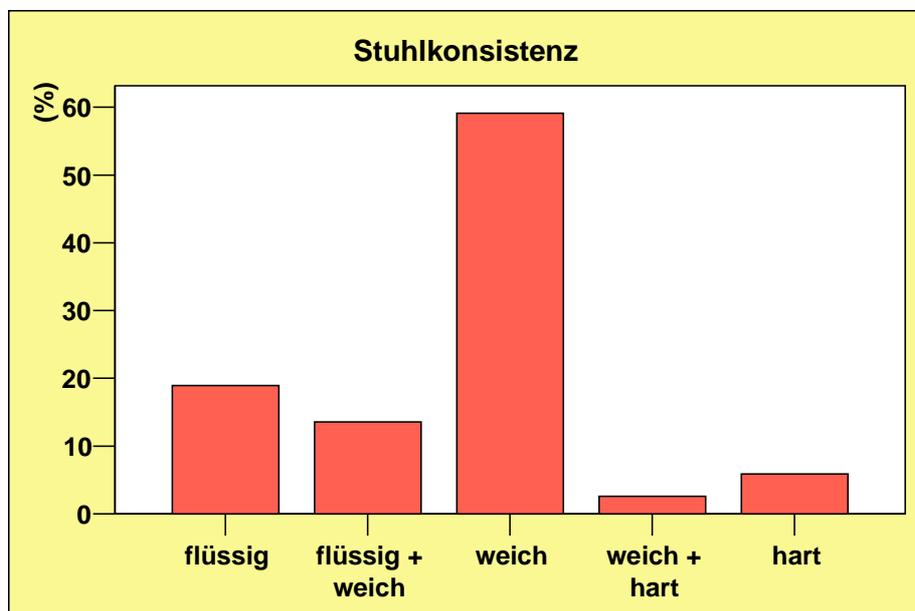


Abb.: Stuhlkonsistenz (Häufigkeiten)

			Steine-ja-oder-nein		Gesamt
			nein	ja	
Stuhlkonsistenz	flüssig	Anzahl	191	73	264
		Häufigkeit %	72,3%	27,7%	100,0%
	flüssig+weich	Anzahl	143	46	189
		Häufigkeit %	75,7%	24,3%	100,0%
	weich	Anzahl	713	112	825
		Häufigkeit %	86,4%	13,6%	100,0%
	weich+hart	Anzahl	33	3	36
		Häufigkeit %	91,7%	8,3%	100,0%
hart	Anzahl	75	7	82	
	Häufigkeit %	91,5%	8,5%	100,0%	
Gesamt		Anzahl	1155	241	1396
		Häufigkeit %	82,7%	17,3%	100,0%

Tab.: Steinleiden in Abhängigkeit von der Stuhlkonsistenz

Die Konsistenz des Stuhls korrelierte mit dem Auftreten von Nierensteinen. So hatten 27,7% der Patienten Steine, die einen flüssigen Stuhlgang angaben. In der Inzidenz zeigte sich eine Abstufung von 24,3% bei flüssig und weichem Stuhl und letztendlich eine abgefallene Häufigkeit von 8,3%, beziehungsweise 8,5% Nierensteinleiden bei eher hartem Stuhl. Es zeigt sich, dass je flüssiger der Stuhl war, desto häufiger das Auftreten von Nierensteinen ($p < 0,001$)

3.3. Kaplan-Meier-Analyse der Risikofaktoren

Die Risikofaktoren werden in einer Überlebenszeitanalyse dargestellt. Dabei wird die Zeitspanne sichtbar bis zum Eintritt des Steinereignisses in Abhängigkeit der Krankheitsdauer des M. Crohn.

3.3.1. Kaplan-Meier-Analyse der individuellen Faktoren

3.3.1.1. Risikofaktor Geschlecht

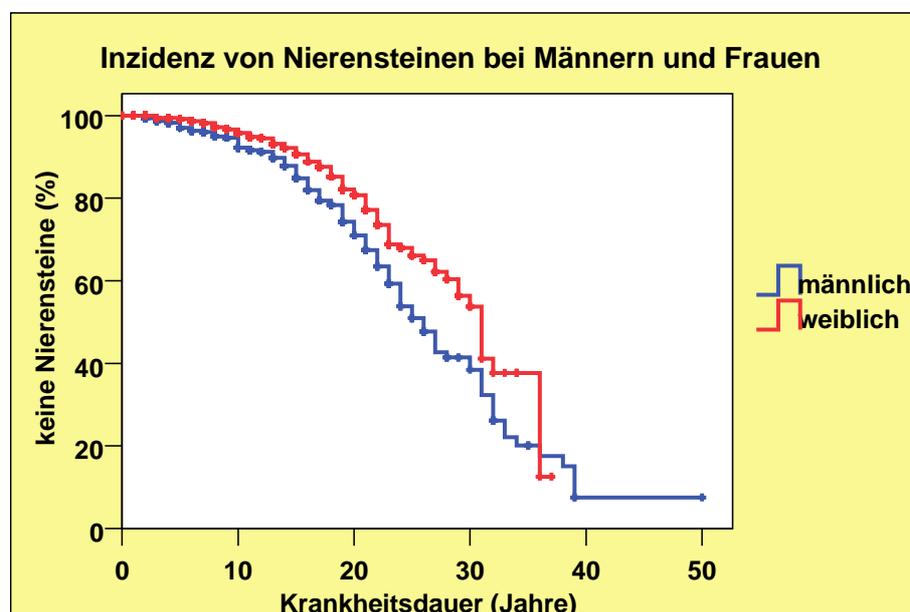


Abb.: Inzidenz von Nierensteinen in Abhängigkeit der Krankheitsdauer

Die Abbildung zeigt deutlich, dass sich schon bei kurzer Krankheitsdauer, das Risiko beim männlichen Geschlecht keine Nierensteine zu haben reduziert. Nach 30 Jahren M.Crohn Leiden lassen sich weniger als die Hälfte (ca. 40%) der männlichen Patienten ausmachen die keine Nierensteine haben. Die weiblichen Personen unterscheiden sich hier nach 30 Jahren chronischer Darmentzündung mit knapp über 60% ohne Steine. Die gleiche Prozentzahl hinsichtlich des Nierensteinauftretens hat die männliche Gruppe nach 26 Jahren Krankheitsdauer, während die Frauen ein Median von 31 Crohnjahren bis zu jenem Steinereignis aufweisen. Die Differenz der beiden Kurven macht sich früh bemerkbar, sodass das Geschlecht als Risikofaktor weiterhin bestätigt ist.

	Auftreten von Steinen nach Jahren Krankheitsdauer (Median)	Konfidenzintervall
Männer	26	24-28
Frauen	31	29-33

Tab.: Inzidenz von Nierensteinen bei Männern und Frauen

Der Log-Rank Test zeigte, dass 25,7% der Männer im Gesamtkollektiv innerhalb ihrer M.Crohn Erkrankung an einem Nierenstein leiden, während bei den Frauen 12,8% einen Stein im Verlauf des Darmleidens bilden. Demnach wurden bei Männern signifikant häufiger Steine als bei Frauen nachgewiesen, (25,7% vs. 12,8%; $p < 0,001$).

3.3.1.2. Risikofaktor Alter

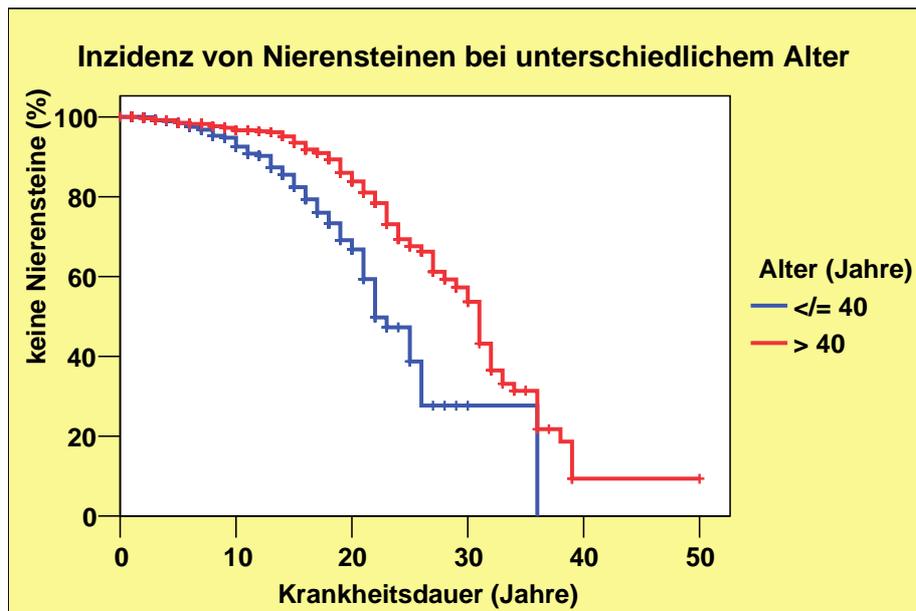


Abb.: Inzidenz von Nierensteinen ober- vs. unterhalb des mittleren Alters von 40 Jahren

	Auftreten von Steinen nach Jahren Krankheitsdauer (Median)	Konfidenzintervall
≤ 40 Jahre	22	20-24
>40 Jahre	31	30-32

Tab.: Inzidenz von Nierensteinen ober- vs. unterhalb des mittleren Alters von 40 Jahren

Patienten, die ≤ 40 Jahre alt waren, hatten in den ersten Krankheitsjahren eine häufigere Inzidenz von Nierensteinen, im weiteren Krankheitsverlauf jedoch ein selteneres Auftreten. Resultierend zeigte sich daher das Alter ≤ 40 Jahre mit einem niedrigen Nachweis von Nierensteinen. Der Vergleich mittels Log-Rank beschreibt bei > 40 jährigen Patienten eine Rate von 22,2% mit Nierensteinen im Verlauf der Crohn'schen Erkrankung, verglichen damit haben 13,6 % der Personen ≤ 40 Jahre während der Krankheit Nierensteinleiden. ($p < 0,001$).

3.3.1.3. Risikofaktor BMI

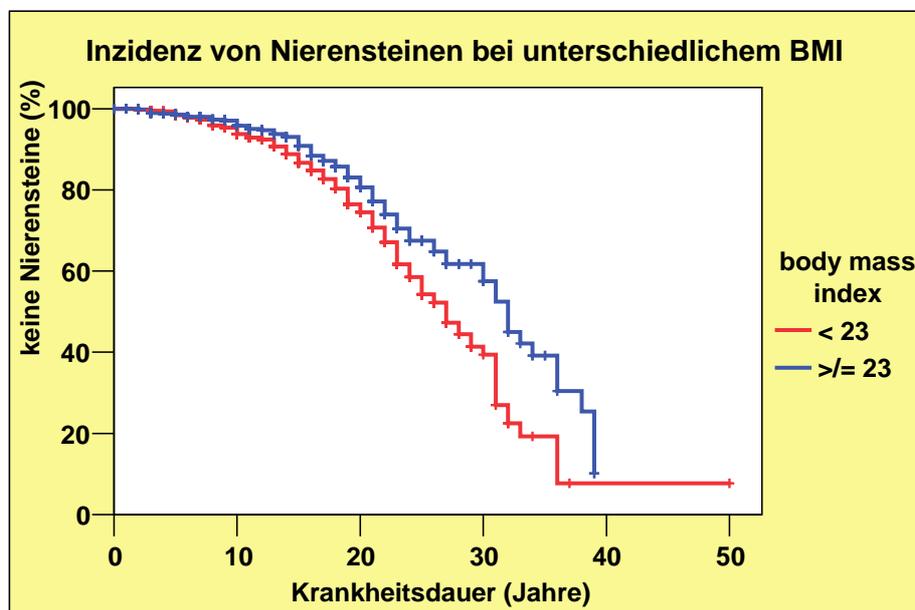


Abb.: Inzidenz von Nierensteinen bei BMI $<$ Mittelwert ($=23$) vs. \geq Mittelwert

	Auftreten von Steinen nach Jahren Krankheitsdauer (Median)	Konfidenzintervall
BMI < 23	27	25-29
BMI ≥ 23	32	30-34

Tab.: Inzidenz von Nierensteinen bei BMI $<$ Mittelwert ($=23$) vs. \geq Mittelwert

Patienten mit einem BMI unterhalb des Mittelwertes von 23 hatten signifikant häufiger Nierensteine als diejenigen mit einem BMI ≥ 23 . Mit $p=0,002$ ergab der Log-Rank Test, dass 18,7% der Patienten, die leichter waren, im Verlauf ihrer Erkrankung eine Nephrolithiasis aufweisen, während von denjenigen mit einem BMI ≥ 23 15% Nierensteine entwickeln.

3.3.1.4. Risikofaktor Häufigkeit der Harnwegsinfekte

	Auftreten von Steinen nach Jahren Krankheitsdauer (Median)	Konfidenzintervall
nie Harnwegsinfekte	31	29-33
einmal Harnwegsinfekt	24	21-27
mehrmals Harnwegsinfekte	24	20-28

Tab.: Inzidenz von Nierensteinen bei Patienten mit und ohne Harnwegsinfekte

Patienten mit Harnwegsinfekten bekamen 7 Jahre früher Nierensteine als Patienten ohne Infekt während der chronischen Darmentzündung. Die Kaplan-Meier Analyse zeigt, dass Harnwegsinfekte einen signifikanten Einfluss auf Nierensteine haben. Bei Patienten ohne Harnwegsinfekte traten Nierensteine in 13,8%, nach einmaligem Harnwegsinfekt in 24,7% und nach mehrmaligen Harnwegsinfekten in 40,0% der Fälle auf (Log-Rank, $p=0,001$).

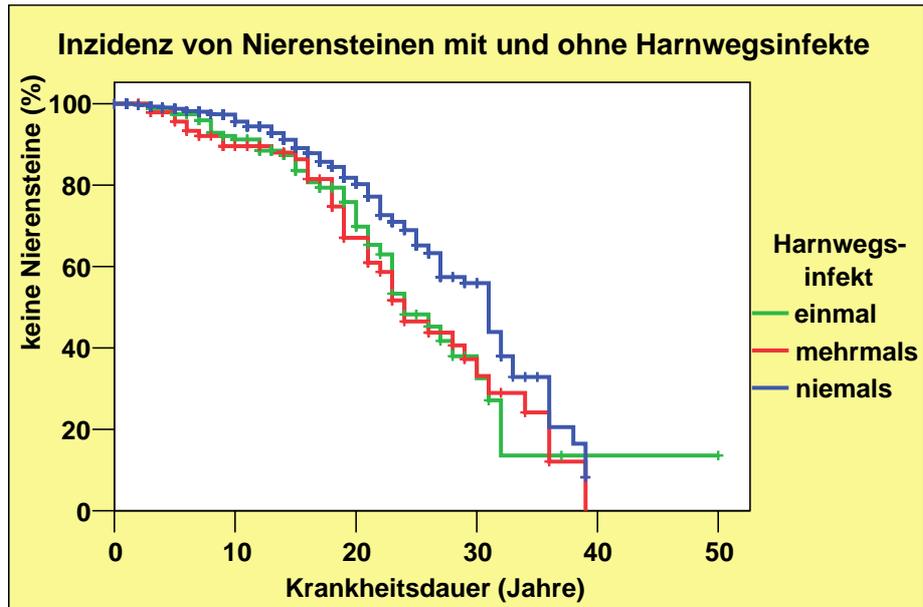


Abb.: Inzidenz von Nierensteinen bei Patienten mit und ohne Harnwegsinfekte

3.3.2. Kaplan-Meier-Analyse der anamnestischen Risikofaktoren

3.3.2.1. Risikofaktor *M. Crohn* in der Familienanamnese:

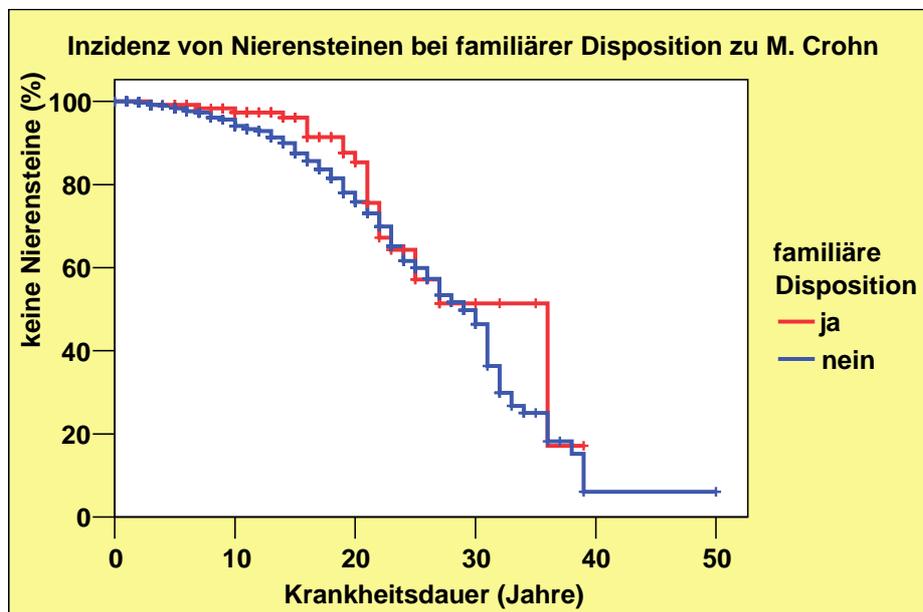


Abb.: Inzidenz von Nierensteinen bei familiärer Disposition zu Morbus Crohn

	Auftreten von Steinen nach Jahren Krankheitsdauer (Median)	Konfidenzintervall
nein	29	27-31
ja	36	28-44

Tab.: Inzidenz von Nierensteinen bei familiärer Disposition zu Morbus Crohn

Nach den Berechnungen des Log-Rank Tests besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der Inzidenz von Nierensteinen und positiver Familienanamnese bezüglich Morbus Crohn. (18,0% vs. 17,3%; $p=0,14$).

3.3.2.2. Risikofaktor Nierensteine in der Familienanamnese:

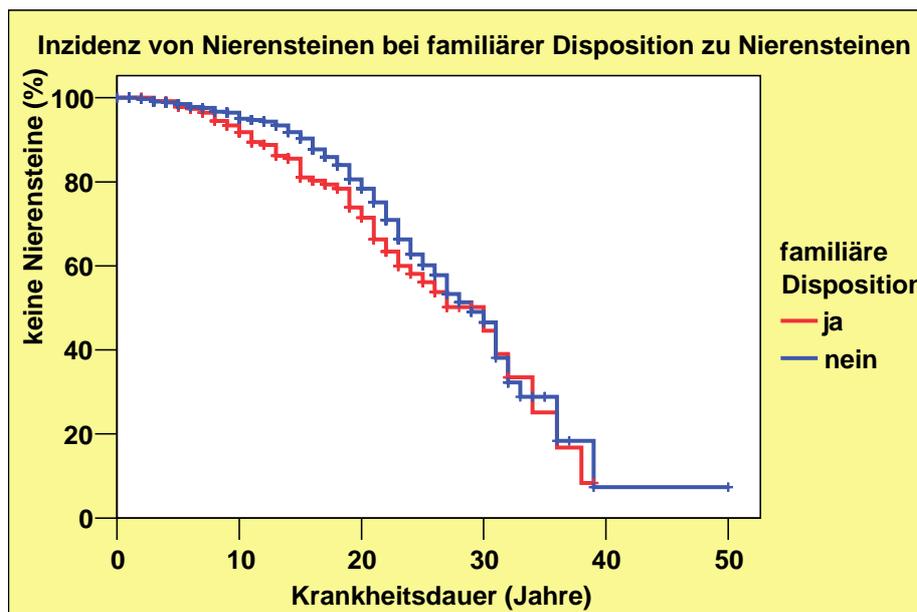


Abb.: Inzidenz von Nierensteinen bei familiärer Disposition zu Nierensteinen

Der Log-Rank Test bestätigt zwar einen deutlichen Trend, jedoch keinen signifikanten Unterschied bezüglich eines häufigeren Auftretens von Nierensteinen bei Patienten mit vs. ohne familiärer Disposition zu Nierensteinen (23,3 vs. 16,1%; $p=0,08$).

	Auftreten von Steinen nach Jahren Krankheitsdauer (Median)	Konfidenzintervall
nein	29	27-31
ja	30	23-27

Tab.: Inzidenz von Nierensteinen bei familiärer Disposition zu Nierensteinen

3.3.3 Kaplan-Meier Analyse der medikamentösen Faktoren

3.3.3.1 Risikofaktor Glukokortikoide

Risikofaktor Cortison

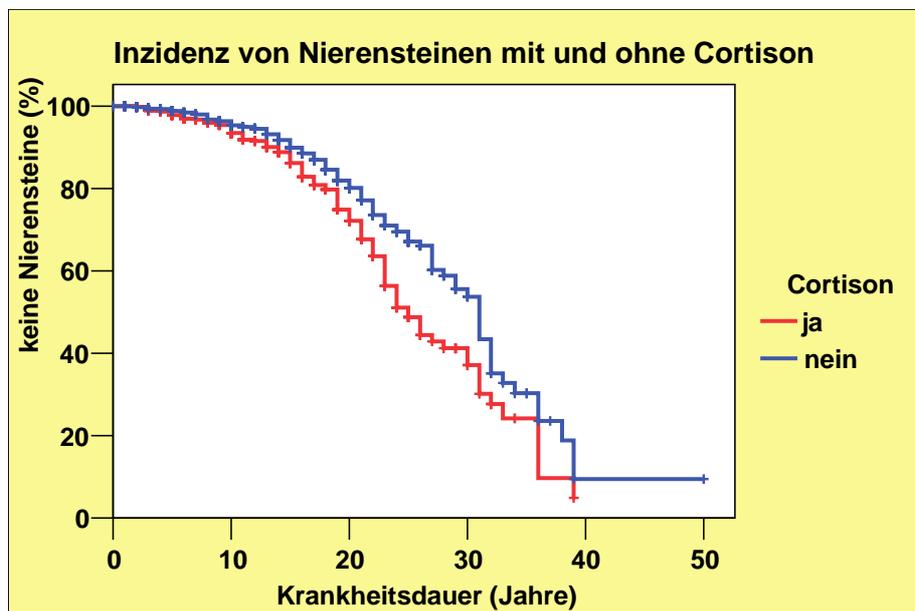


Abb.: Inzidenz von Nierensteinen bei Patienten mit und ohne Cortisonbehandlung

Die Überlebenskurve bezüglich des potenziellen Risikofaktors Medikation mit Cortison zeigt einen deutlich geringeren Prozentsatz in der Wahrscheinlichkeit während des Krankheitsverlaufs des M. Crohn keinen Nierenstein zu entwickeln. So zeigt sich im

Vergleich mittels Log-Rank Test ein 20% iges Nierensteinleiden unter cortisontherapierten Personen und 15,4% Steinpatienten unter denjenigen ohne Cortisonmedikation. Bei Patienten mit Cortisonbehandlung traten demnach signifikant häufiger Nierensteine auf ($p=0,001$). Die Berechnung zeigt durchschnittlich ein sechs Jahre früheres Nierensteinauftreten während der Darmerkrankung (Median: 25 Krankheitsjahre).

Risikofaktor Budesonid (Entocort®, Budenofalk®)

Das durch den ausgeprägten First-Pass-Effekt eher lokal wirkende Steroid geht mit keinem signifikanten Unterschied hinsichtlich der Inzidenz von Nierensteinen einher. Auch wenn das Präparat Budenofalk einen deutlichen Trend zeigte. (Entocort-Medikation 18,5% vs. 17,0%; $p=0,42$; Budenofalk-Medikation 17,5% vs. 8,1%; $p=0,93$).

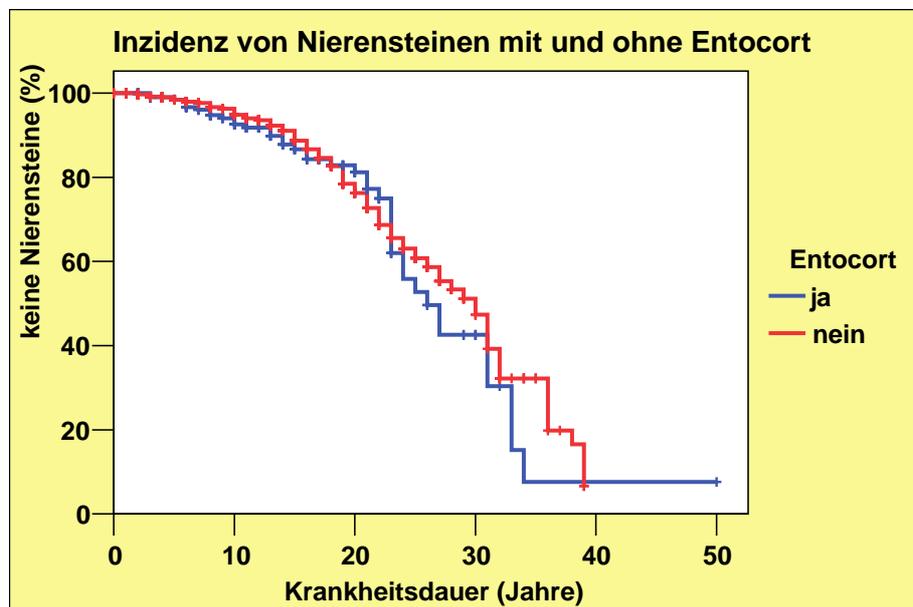


Abb.: Inzidenz von Nierensteinen bei Patienten mit und ohne Entocortbehandlung

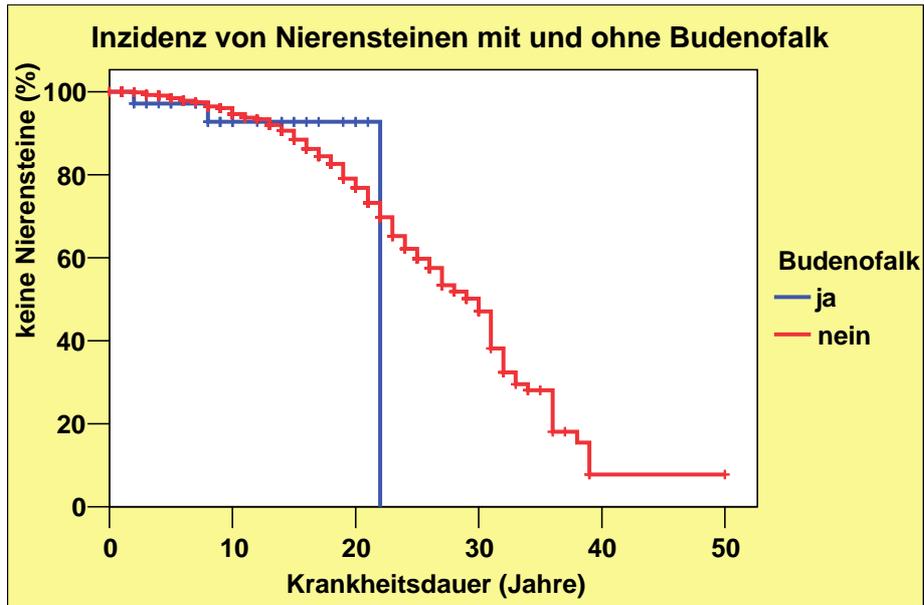


Abb.: Inzidenz von Nierensteinen bei Patienten mit und ohne Budenofalkbehandlung

3.3.3.2. Risikofaktor Aminosalizylate

Risikofaktor Mesalazin (Salofalk®, Claversal®, Pentasa®, Asacolitin®)

Weder die Analyse mittels Überlebenszeitkurve, noch die Berechnungen im Log-Rank Test lieferten den Hinweis über einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Inzidenz von Nierensteinen bei Patienten mit und ohne Mesalazinderivaten (mit Salofalk 16,5% vs. ohne 17,7%; $p=0,11$; mit Claversal 15% vs. ohne 17,5%; $p= 0,23$; mit Pentasa 15,6% vs. ohne 17,8%; $p=0,736$; Asacolitin 16,7% vs. ohne 17,3%.; $p=0,87$).

Vergleicht man die die folgenden Überlebenszeitanalysen, so ergibt sich kein Anhalt dafür, dass eine Mesalazinbehandlung einen signifikanten Einfluß auf das Auftreten von Nierensteinen hat.

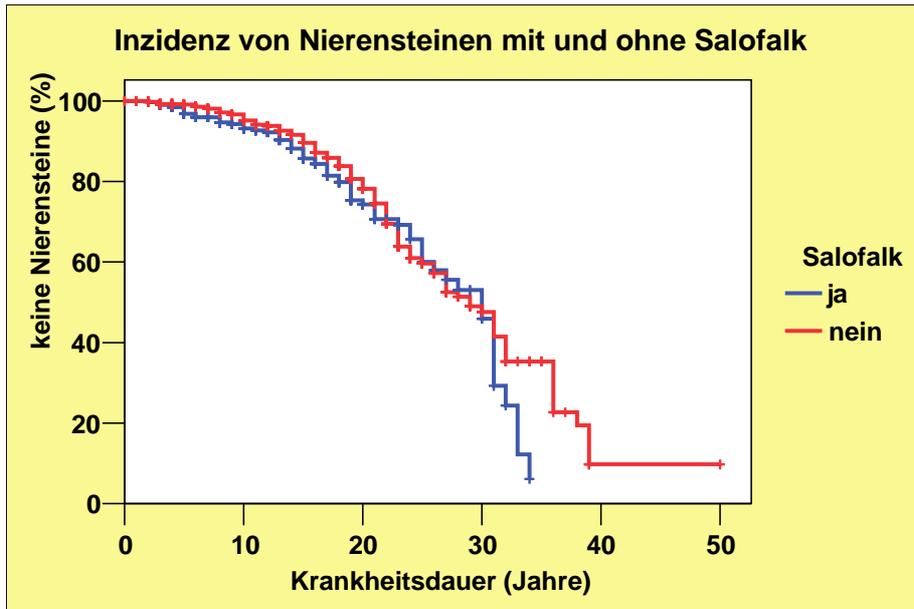


Abb.: Inzidenz von Nierensteinen bei Patienten mit und ohne Salofalkbehandlung

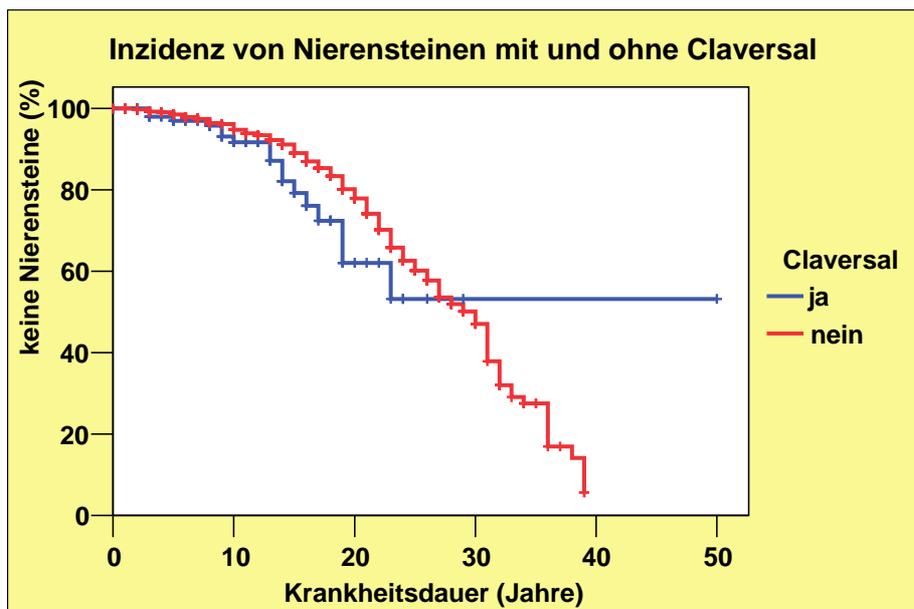


Abb.: Inzidenz von Nierensteinen bei Patienten mit und ohne Claversalbehandlung

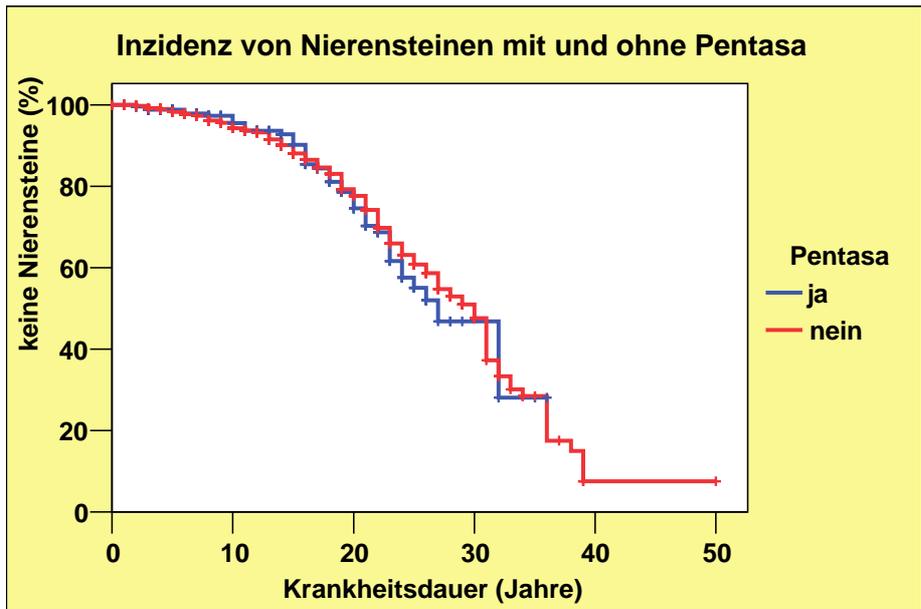


Abb.: Inzidenz von Nierensteinen bei Patienten mit und ohne Pentasabehandlung

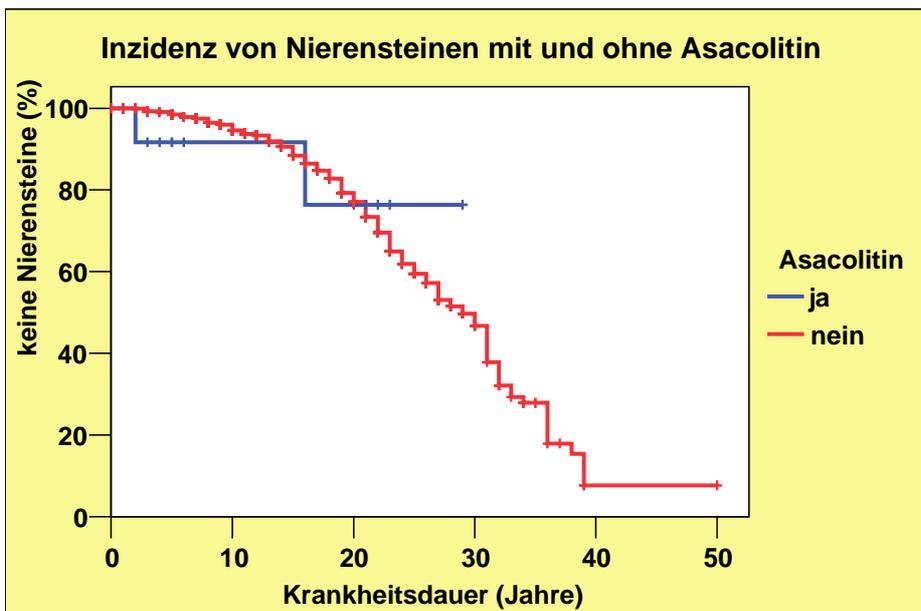


Abb.: Inzidenz von Nierensteinen bei Patienten mit und ohne Asacolinbehandlung

Risikofaktor Sulfasalazin (Azulfidine®, Colopleon®)

Als potenzieller Risikofaktor kann die Pharmakotherapie mit Sulfasalazin im Risikoscore nicht berücksichtigt werden.

Der Log-Rank Test bestätigt keine Assoziation zwischen der Inzidenz von Nierensteinen mit und ohne der Einnahme des Derivates Azulfidine (25,4% vs. 16,3%; $p=0,82$)

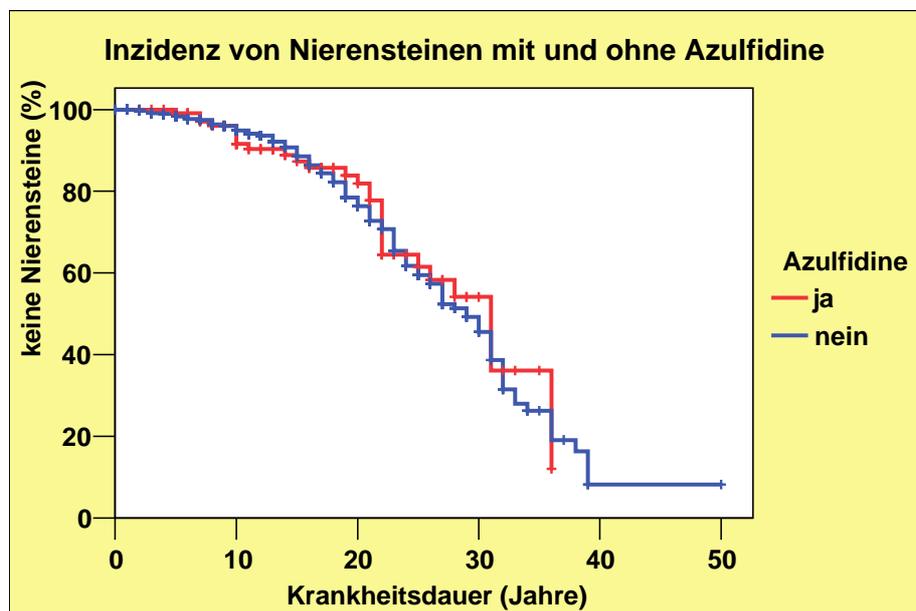


Abb.: Inzidenz von Nierensteinen bei Patienten mit und ohne Azulfidinebehandlung

Bereits die Chi-Quadrat-Analyse zeigte, dass in unserem Kollektiv Patienten mit Colopleon eine höhere Inzidenz von Nierensteinen (33,3% vs. 17,1%) zeigen, der Nachweis einer statistischen Signifikanz blieb jedoch aus ($p=0,66$). In diesem Zusammenhang muss die geringe Zahl von Patienten mit Colopleonbehandlung zusätzlich berücksichtigt werden. Auch Colopleon stellt keinen potenziellen Risikofaktor als Sulfasalazinderivat dar.

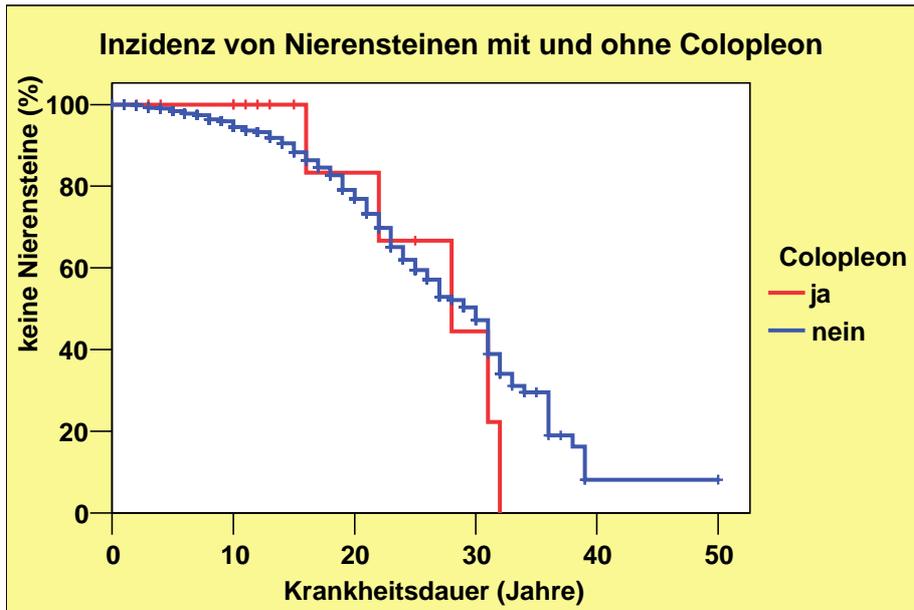


Abb.: Inzidenz von Nierensteinen bei Patienten mit und ohne Colopleon

3.3.3.3. Risikofaktor Azathioprin (Imurek®)

Weder die Kaplan-Meier-Kurve, noch ein Vergleich im Log-Rank-Test können einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Imurek und einem Nierensteinauftreten bestätigen. (18,2% vs. 17,1%; p=0,11).

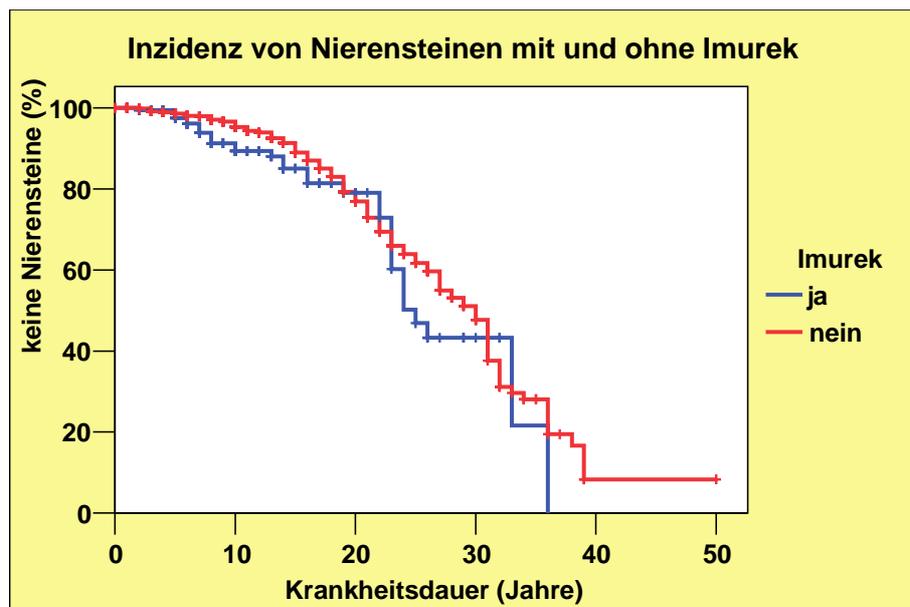


Abb.: Inzidenz von Nierensteinen bei Patienten mit und ohne Imurekbehandlung

3.3.3.4. Risikofaktor Astronautenkost

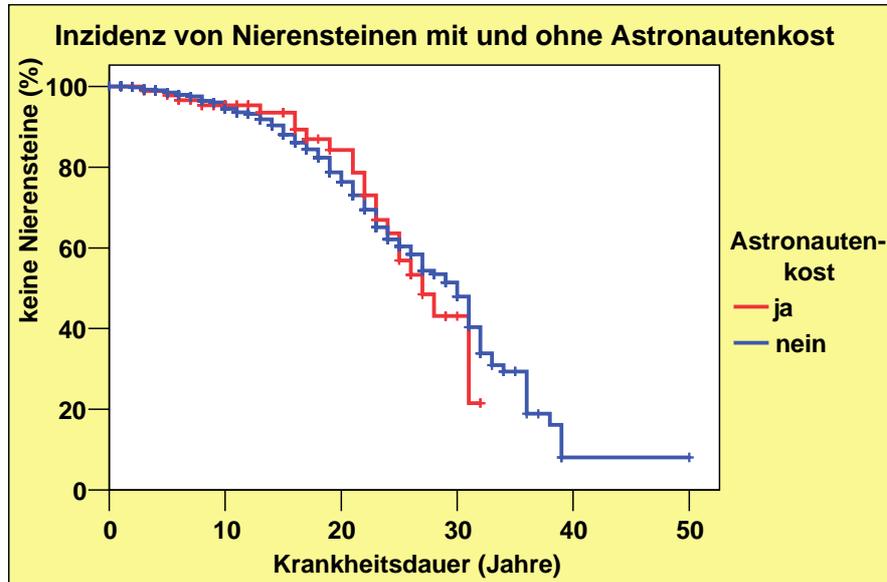


Abb.: Inzidenz von Nierensteinen bei Patienten mit und ohne Astronautenkost

Es besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens von Nierensteinen mit und ohne Astronautenkost (23,7% vs. 16,8%; $p=0,8$).

3.3.3.5. Risikofaktor H15-Ayurvedika

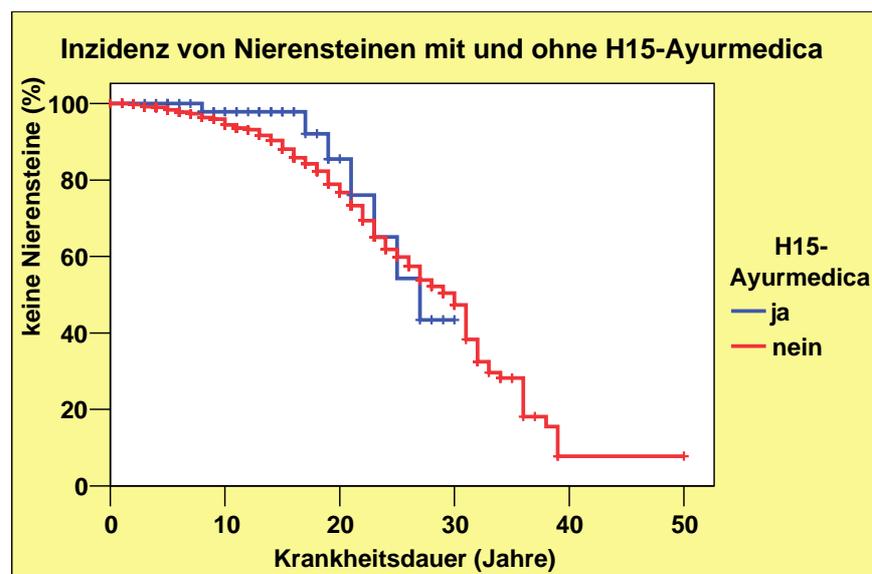


Abb.: Inzidenz von Nierensteinen bei Patienten mit und ohne H15-Ayurvedika

Die Therapie mit H15-Ayurmedica zeigte kein höheres Auftreten von Nierensteinen. Unter den Patienten mit Medikation bekamen 11,3% Steine, während 17,5% derjenigen ohne Therapie im Crohnverlauf Nierensteinleiden beklagen ($p=0,47$).

3.3.3.6. Risikofaktor Cholestyramin (Quantalan®)

Die Analyse beschreibt keinen Zusammenhang zwischen Quantalan und dem Auftreten von Nierensteinen (26,0% vs. 16,9%; $p=0,98$). Es besteht keine Signifikanz.

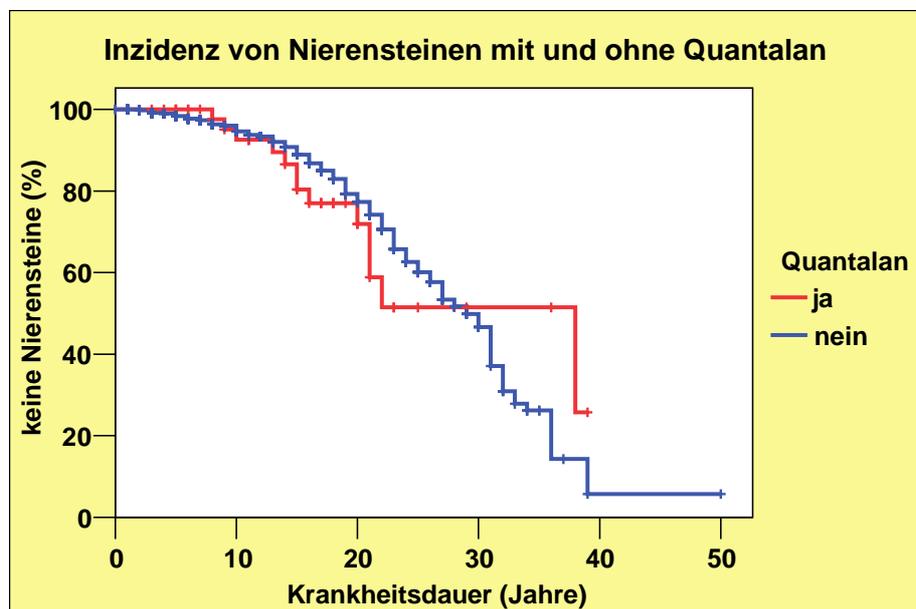


Abb.: Inzidenz von Nierensteinen bei Patienten mit und ohne Quantalan

3.3.3.7. Risikofaktor Loperamid (Imodium®)

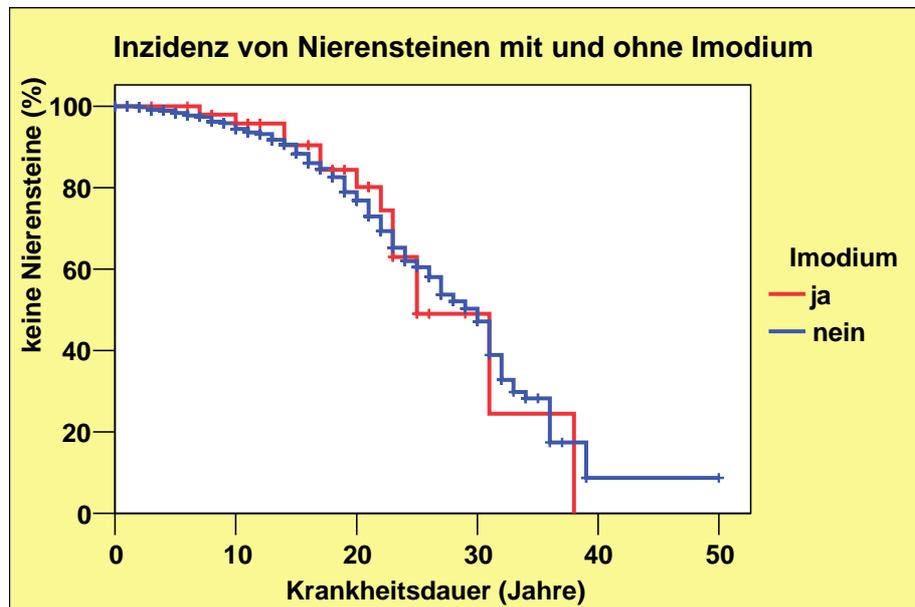


Abb.: Inzidenz von Nierensteinen bei Patienten mit und ohne Imodium®

Die Daten der Patienten mit Loperamidbehandlung stellten eine höhere Inzidenz von Nierensteinen (26,9% vs. 16,9%) dar, eine statistische Signifikanz konnte dennoch nicht im Vergleich der Überlebenskurven gezeigt werden ($p=0,91$).

3.3.4. Kaplan-Meier-Analyse der M. Crohn betreffenden Faktoren:

3.3.4.1. Risikofaktor Krankheitsdauer

Bei 17,2% der Patienten mit M. Crohn wurde zumindest ein Nierenstein im Verlauf ihrer Darmerkrankung diagnostiziert. Der Median beträgt 29 Krankheitsjahre bei einem Konfidenzintervall von 27 – 31 Jahren beim ersten Auftreten einer Nephrolithiasis.

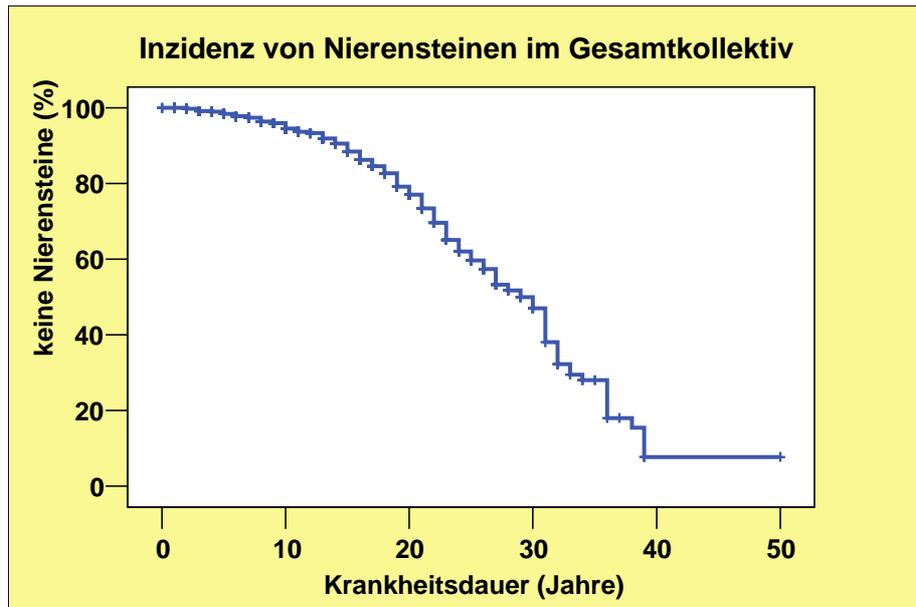


Abb.: Inzidenz von Nierensteinen im Gesamtkollektiv im Bezug auf Krankheitsdauer

3.3.4.2. Risikofaktor Dickdarmlokalisation

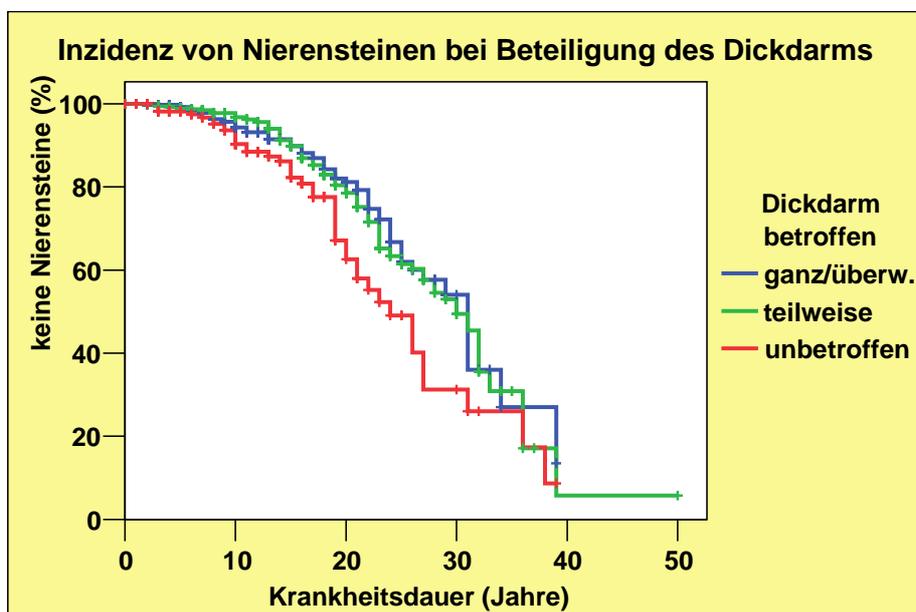


Abb.: Inzidenz von Nierensteinen bei unterschiedlicher Beteiligung des Dickdarms

Bei vollständigem Dickdarmbefall traten nach den Log-Rank Berechnungen bei 15,0% der Patienten Nierensteine auf, bei einem teilweise befallenen Colon kam es bei 17,2% und bei Patienten ohne Dickdarmbefall in 23,5% der Fälle zu Nierensteinen ($p=0,01$). Die Erkrankung im Kolonabschnitt scheint in der Steingese keinen fördernden Faktor

darzustellen. Die Daten zeigen eine gegensätzliche Folgerung, da es bei unbetroffenem Dickdarm im Mittel 7 Jahre früher zur Nephrolithiasis kommt als bei komplettem Befall des Kolons.

3.3.4.3. Risikofaktor Dünndarmlokalisierung

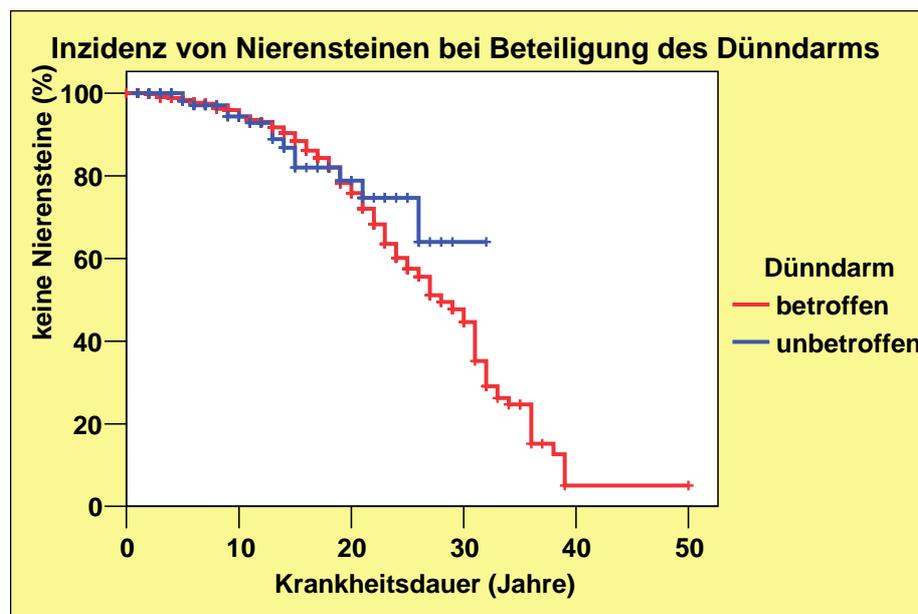


Abb.: Inzidenz von Nierensteinen bei unterschiedlicher Beteiligung des Dünndarms

Die Analyse des Datensatzes weist keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Inzidenz von Nierensteinen bei Patienten mit und ohne Dünndarmbefall nach. Während Patienten mit erkranktem Dünndarm ein Nierensteinauftreten von 19,4% zeigen, leiden unter den Patienten mit unbetroffenem Dünndarm mit 11,0% nicht viel weniger an Steinen während der M. Crohn Erkrankung ($p=0,52$).

3.3.4.4. Risikofaktor betroffene Dünndarmlänge

Die Log-Rank Analyse bestätigt zwar einerseits die häufigere Inzidenz mit 28,7% Nierensteinleiden unter den Patienten mit überdurchschnittlich langem Dünndarmbefall

von > 43cm (28,7% vs. 16,3%), jedoch ließ sich eine Signifikanz nicht bestätigen (p=0,58).

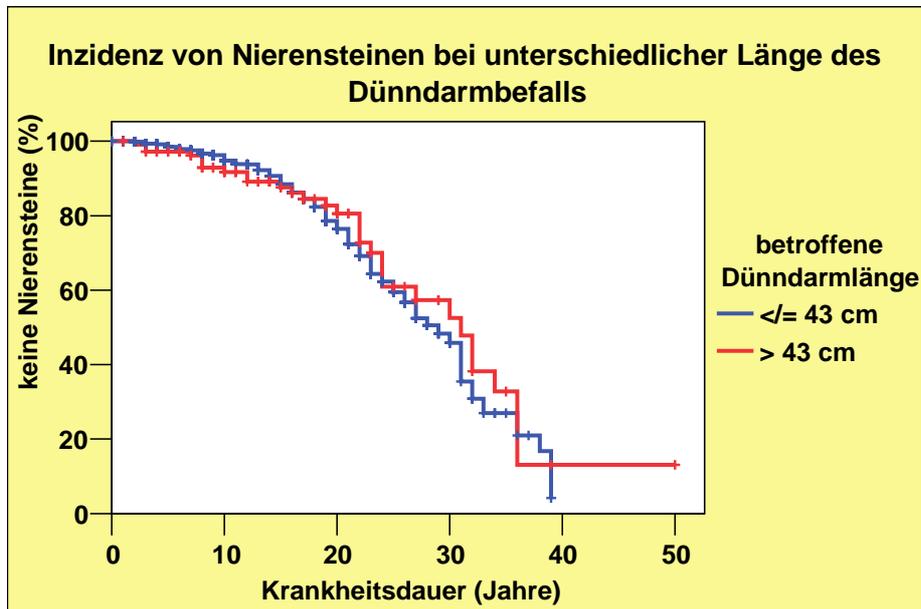


Abb.: Nierensteine in Abhängigkeit von betroffener Dünndarmlänge

3.3.4.5. Risikofaktor Darmoperation

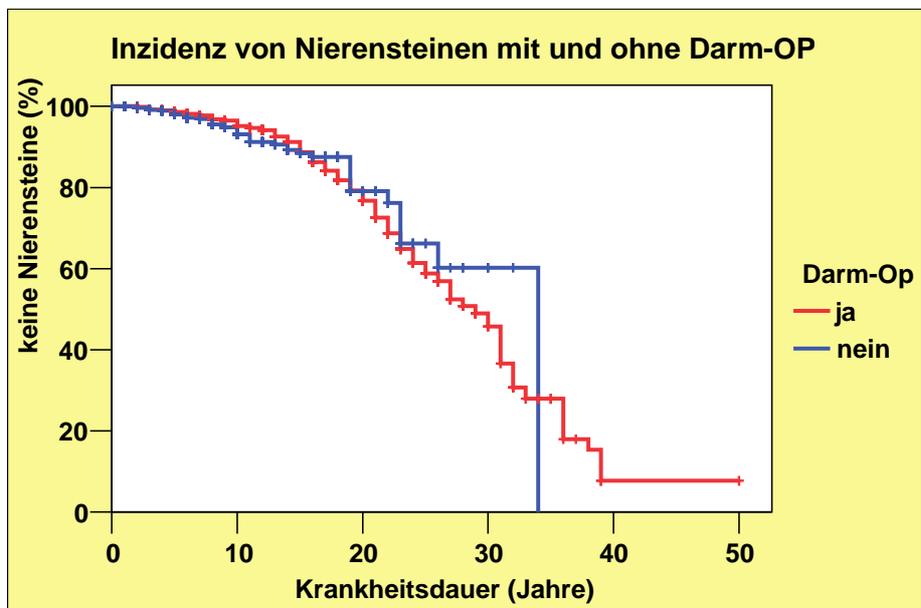


Abb.: Inzidenz von Nierensteinen bei Patienten mit und ohne Darm-OP

Es zeigte sich eine fast dreifach höhere Inzidenz unter den Patienten, bei denen bereits eine chirurgische Intervention des Darmes von Nöten war. Eine statistische Signifikanz ist dennoch nicht zu berechnen (23,1% vs. 8,1%, $p=0,82$).

Risikofaktor Operation des Dünndarmes

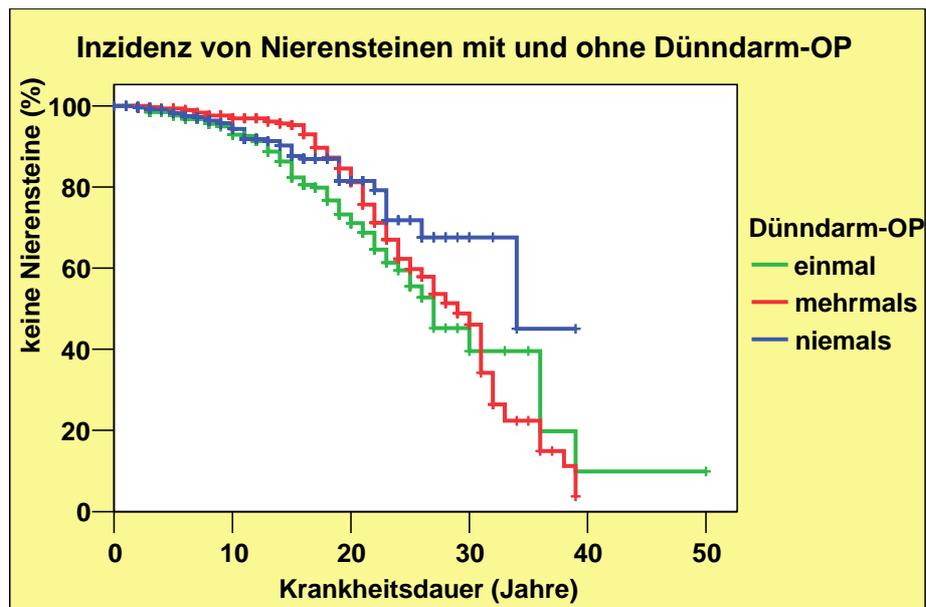


Abb.: Inzidenz von Nierensteinen bei Patienten mit und ohne Dünndarm-OP

Während die Inzidenz von Nierensteinen bei Patienten ohne Darm-OP bei 7,9% liegt, hatten Patienten mit einmaliger Darm-OP in 18,4% der Fälle Nierensteine und bei durchgemachter mehrmaliger Darm-OP 32,9%. Es lässt sich eine grenzwertige Signifikanz nachweisen ($p=0,07$).

Risikofaktor Operation des Dickdarmes

Zwar lässt sich mittels Log-Rank eine Steigerung der Auftretenswahrscheinlichkeit im Vergleich der Überlebenszeitanalyse hinsichtlich der erfolgten Dickdarmoperationen darstellen, jedoch ist keine Signifikanz nachweisbar. Patienten ohne erfolgte Dickdarm-Op hatten zu 11,1%, bei einmaliger Dickdarm-OP zu 20,7% und nach mehrmaliger Dickdarm-Op zu 27,9% Nierensteine ($p=0,77$).

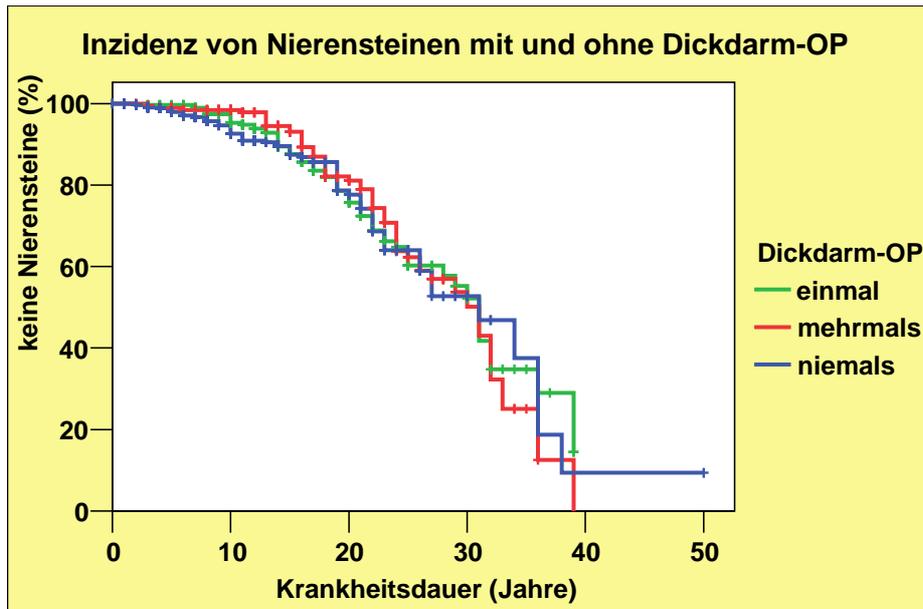


Abb.: Inzidenz von Nierensteinen bei Patienten mit und ohne Dickdarm-OP

3.3.4.6. Risikofaktor künstlicher Darmausgang

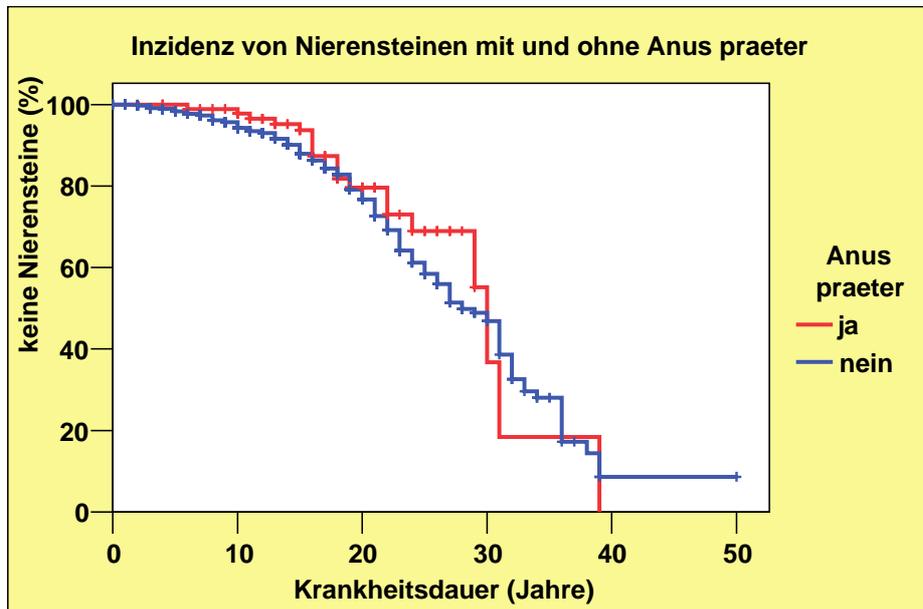


Abb.: Inzidenz von Nierensteinen bei Patienten mit und ohne Anus praeter

Unter den befragten Patienten ohne Anus praeter hatten 17,3% im Verlauf der Darmerkrankung Nierensteinleiden und unter denjenigen mit Anus praeter 21,1%. Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p=0,35$).

3.3.4.7. Risikofaktor Anzahl der Stuhlgänge

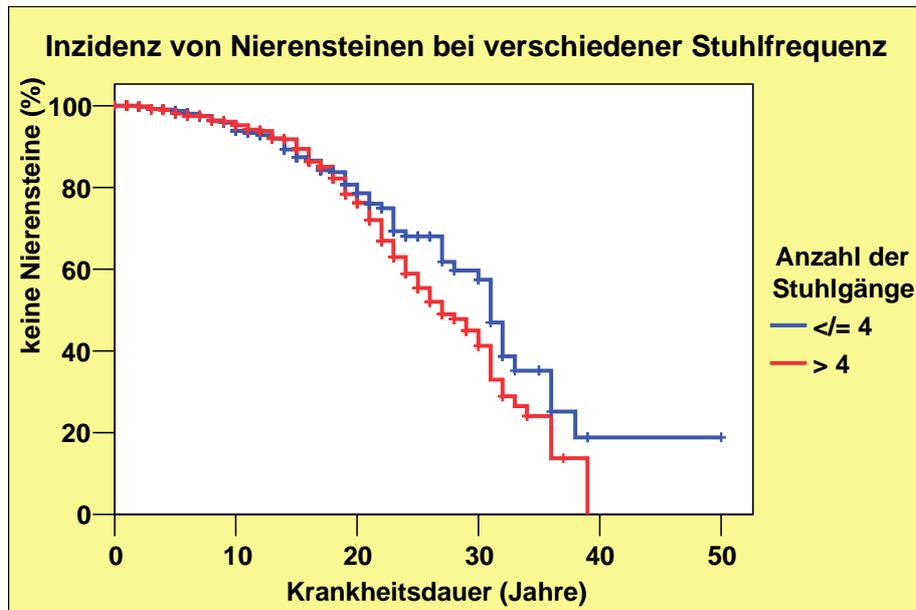


Abb.: Inzidenz von Nierensteinen bei Patienten bei verschiedener Stuhlfrequenz

Bei Patienten, mit überdurchschnittlicher Stuhlfrequenz von mehr als 4-mal pro Tag, traten mit 23,8% tendenziell, jedoch nicht signifikant häufiger Nierensteine auf als bei Patienten mit geringerer Stuhlanzahl, unter denen 12,2% im Verlauf des M. Crohn an Nephrolithiasis leiden. ($p=0,11$).

3.3.4.8. Risikofaktor Stuhlkonsistenz

Die Berechnungen zeigen, dass je flüssiger bzw. weicher die Stuhlkonsistenz ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit während des chronischen Darmleidens an Nierensteinen zu erkranken. Eine statistische Signifikanz lässt sich nicht ermitteln ($p=0,36$). Auch die Zusammenfassung der Fälle in 3 Gruppen (flüssig, weich, hart) konnte keine Signifikanz bestätigen ($p=0,31$).

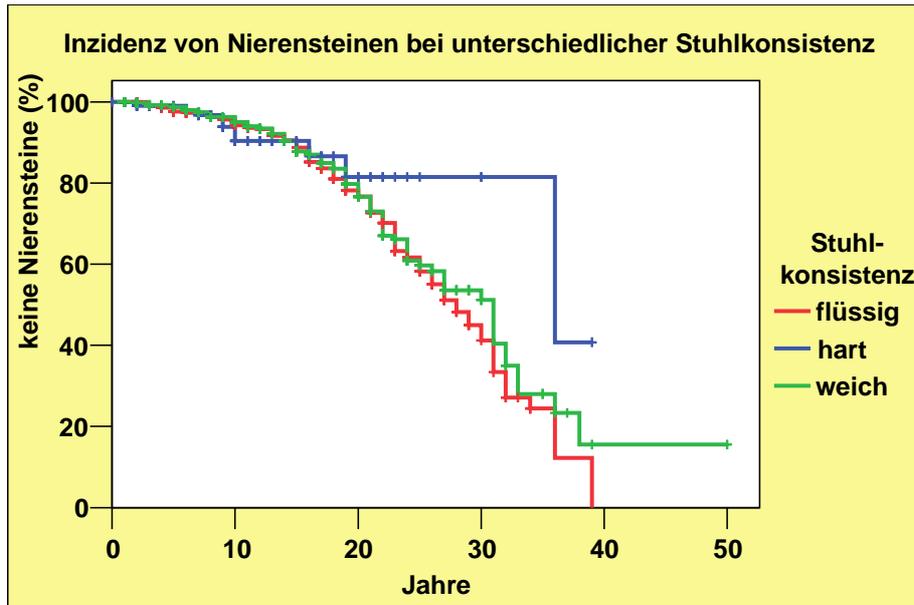


Abb.: Inzidenz von Nierensteinen bei Patienten mit unterschiedlicher Stuhlkonsistenz

3.3.5. Zusammenfassung der Kaplan-Meier Analyse

In der univariaten Analyse mittels Kaplan-Meier ließen sich signifikante Assoziationen zwischen Nierensteinen mit folgenden Faktoren ermitteln:

- Geschlecht männlich
- Alter > 40 Jahre
- kein Dickdarmbefall
- Medikation mit Cortison
- ein- oder mehrfache Harnwegsinfekte
- BMI < 23

Eine grenzwertige Assoziation bzw. die Tendenz zu häufigerem Auftreten von Nierensteinen im Verlauf der Krankheitsdauer M. Crohn war mit folgenden Einflußgrößen assoziiert:

- familiäre Disposition zu Steinen ($p=0,08$)
- eine oder mehrfache Dünndarm-OP's ($p=0,07$)
- Stuhlfrequenz > 4 /die ($p=0,11$)
- Stuhlkonsistenz ($p=0,369$)

3.4. Multivariate Analyse, binär logistische Regression

In den Score können nur die Faktoren eingehen, welche laut multivariater Analyse mittels binär logistischer Regression nicht nur zufällig mit einer Inzidenzsteigerung von Nierensteinen einhergehen, sondern als eigenständige beeinflussende Faktoren die Nierensteinentwicklung begünstigen. In die binär logistische Regression wurden alle aufgeführten Variablen eingeschlossen, die im Vergleich der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse signifikant oder grenzwertig signifikant hinsichtlich eines häufigeren Auftretens von Nierensteinen waren.

Die binär logistische Regressionsanalyse identifiziert dabei folgende unabhängige klinisch relevante Determinanten für Nierensteine:

- männliches Geschlecht
- einmalige oder mehrfache Harnwegsinfekte
- familiäre Disposition zu Steinen
- eine oder mehrfache Dünndarm-OP's
- Alter
- Stuhlfrequenz
- BMI

3.5. Odds Ratio

Die Berechnung der Odds Ratio (OR) stellt die Grundlage des folgenden Scores dar und gibt das Chancen-Verhältnis an, bei Vorliegen des betreffenden Risikofaktors bei einer Crohn Erkrankung an einem Nierenstein zu leiden. Die $OR = 1$ bedeutet, kein Unterschied zwischen Patienten mit oder ohne Risikofaktor, der Faktor stellt somit keinen Einfluss zur Nierensteinentwicklung dar. Bei einer $OR > 1$ ist die relative

Chance zu erkranken innerhalb der Gruppe mit vorhandenem Risikofaktor im Verhältnis des jeweiligen Wertes erhöht.

Die in der binär logistischen Regression ermittelten unabhängigen und damit klinisch relevanten Faktoren werden im Folgenden mittels Odds Ratio in einen Punktwert übersetzt, indem die Anzahl der Personen mit und ohne Stein innerhalb der exponierten Gruppe mit der Anzahl der Personen mit und ohne Stein der nicht exponierten Gruppe zueinander ins Verhältnis gesetzt werden.

3.5.1. Odds Ratio der individuellen Risikofaktoren

Risikofaktor männliches Geschlecht

Odds bei den Männern: 124/360 und bei den Frauen: 119/811.

Die odds ratio für Männer beträgt: $\frac{124 \times 811}{360 \times 119} = 2,35$

Risikofaktor Alter

Das Alter wurde in Quartile eingeteilt.

Die odds ratio für 32 - 38 Jahre beträgt: $\frac{62 \times 314}{314 \times 26} = 2,38$

Die odds ratio für 39 - 47 Jahre beträgt: $\frac{66 \times 314}{293 \times 26} = 2,72$

Die odds ratio für > 47 Jahre beträgt: $\frac{89 \times 314}{250 \times 26} = 4,30$

Risikofaktor BMI:

Die Einteilung des BMI erfolgte in Quartile.

Die odds ratio bei einem BMI 22,4 – 25,05 beträgt: $\frac{54 \times 298}{296 \times 53} = 1,03$

Die odds ratio bei einem BMI 20,08 – 22,39 beträgt: $\frac{59 \times 298}{292 \times 53} = 1,14$

Die odds ratio bei einem BMI < 20,08 beträgt: $\frac{73 \times 298}{279 \times 53} = 1,47$

Risikofaktor Harnwegsinfekte:

Die odds ratio bei einem Harnwegsinfekte beträgt: $\frac{43 \times 947}{131 \times 150} = 2,07$

Die odds ratio bei mehreren Harnwegsinfekten beträgt: $\frac{40 \times 947}{61 \times 150} = 4,14$

3.5.2. Odds Ratio der anamnestischen Faktoren

Risikofaktor Nierensteine in der Familienanamnese

Die odds ratio für familiäre Disposition beträgt: $\frac{60 \times 930}{199 \times 177} = 1,58$

3.5.3. Odds Ratio der M. Crohn bedingten Faktoren

Risikofaktor Operation des Dünndarmes

Die odds ratio für eine einmalige Dünndarm-OP beträgt: $\frac{77 \times 554}{344 \times 47} = \mathbf{2,64}$

Die odds ratio für eine mehrmalige Dünndarm-OP beträgt: $\frac{105 \times 554}{214 \times 47} = \mathbf{5,78}$

Risikofaktor Anzahl der Stuhlgänge

Die odds ratio bei 2-4 Stuhlgängen beträgt: $\frac{82 \times 151}{550 \times 7} = \mathbf{3,49}$

Die odds ratio bei 5-10 Stuhlgängen beträgt: $\frac{125 \times 151}{392 \times 7} = \mathbf{6,88}$

Die odds ratio bei 11-20 Stuhlgängen beträgt: $\frac{14 \times 151}{32 \times 7} = \mathbf{9,44}$

Die odds ratio bei > 20 Stuhlgängen beträgt: $\frac{4 \times 151}{1 \times 7} = \mathbf{86,29}$

3.6. Der Risikoscore

Die Summe der einzelnen Odds Ratios basierend auf den sieben Risikofaktoren, wurde in 10er Perzentile eingeteilt, wobei diese folglich zu zwei Perzentile zusammengefasst und dargestellt wurden. Als Ergebnis erhielt man 5 Gruppen mit stetig steigendem Punktwert.

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	0	286	20,2
	2	280	19,8
	4	287	20,3
	6	280	19,8
	8	281	19,9
	Gesamt	1414	100,0

Tab.: Gruppierung des Scores in 5 Gruppen

			Nierensteine		Gesamt
			nein	ja	
Score	< 9,88 - 11,21	Anzahl	275	11	286
		%	96,2%	3,8%	100,0%
	11,22 – 13,27	Anzahl	254	26	280
		%	90,7%	9,3%	100,0%
	13,28 – 15,61	Anzahl	251	36	287
		%	87,5%	12,5%	100,0%
	15,62 – 18,04	Anzahl	221	59	280
		%	78,9%	21,1%	100,0%
	> 18,04	Anzahl	170	111	281
		%	60,5%	39,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl	1171	243	1414
		%	82,8%	17,2%	100,0%

Tab.: Auftreten von Nierensteinen in 5 Gruppen (je 2 Perzentile)

Unterteilt wird der Score in 5 Gruppen, die jeweils aus 2 Perzentile bestehen, es lässt sich ein höchst signifikantes Niveau ($p < 0,001$) nachweisen.

Je höher sich die Patienten des Gesamtkollektivs innerhalb der Risikogruppen 1-5 bewegen, desto häufiger ist dies mit Nierensteinen assoziiert. Der Score weist eine hohe Signifikanz nach ($p < 0,001$).

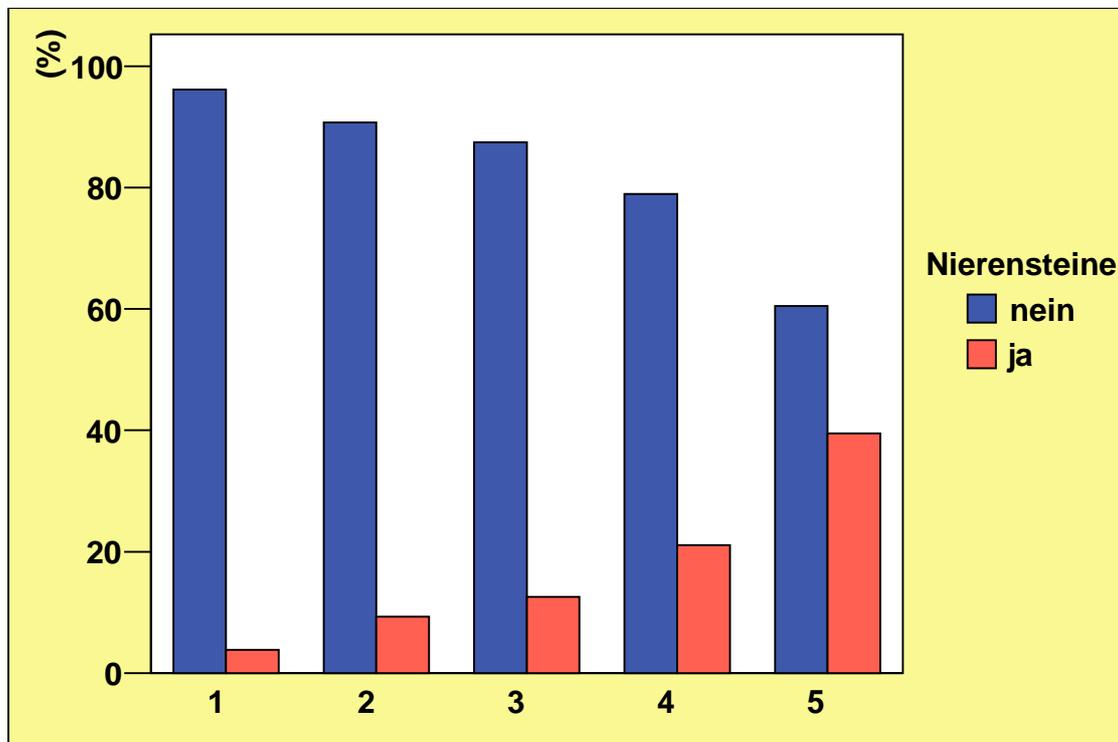


Abb.: fertiger Risikoscore

Die Addition der Punktwerte individuell vorhandener Risikofaktoren gibt das relative Risiko oder Chance für das Auftreten einer Nierensteinerkrankung bei Patienten mit M. Crohn wieder.

Für den Risikoscore ergibt sich folgende Einteilung:

- ≤ 11,21:** Bei Erhalt des jetzigen Krankheitsstands zeigt sich ein **niedriges Risiko** für Nierensteine. Bei Veränderungen des Stuhlverhaltens, Operationen oder Infekten der Harnwege, empfiehlt sich die erneute Risikoeinschätzung.
- 11,22- 15,61:** Hier zeigt sich ein **mittleres Risiko** für Nierensteine. Auf eine ausreichende Trinkmenge sollte geachtet werden. Bei Veränderungen der Crohnerkrankung oder HWI ist eine erneute Risikoeinschätzung indiziert.
- 15,62- 18,04:** Die vorhandenen Faktoren verursachen ein **deutlich erhöhtes Risiko** für Nierensteine. Die Erhebung des Urinstatus, sowie eine sonographische Diagnostik sind zu empfehlen. Außerdem sollte eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr und oxalatarme Ernährung eingehalten werden.
- > 18,04:** Die Summe der Risikofaktoren gibt ein **extrem erhöhtes Risiko** für Nierensteine an. Urin- und sonographische Beurteilung des Nierenstatus sind zu empfehlen. Gegebenenfalls bestehen die Indikation zur Steinanalyse und nach entsprechender Therapie die Rezidivprävention mit vermehrter Flüssigkeitszufuhr, purin- und oxalatarmer Kost, pH- Regulierung des Urins, sowie der begrenzte Einsatz von Thiazid-Diuretika.

≤ 11,21:	niedriges Risiko für Nierensteine
11,22- 15,61:	mittleres Risiko für Nierensteine
15,62- 18,04:	deutlich erhöhtes Risiko für Nierensteine
> 18,04:	extrem erhöhtes Risiko für Nierensteine

4 Diskussion

Ziel der Untersuchung war es potenzielle Faktoren zu eruieren, die das Auftreten einer Urolithiasis bei bekannter M. Crohn Erkrankung beeinflussen. Aus diesen Risikofaktoren ließ sich ein Score berechnen, der im klinischen Alltag eine Möglichkeit darstellt, Risikopatienten im Verlauf ihrer Darmerkrankung präventive Maßnahmen anbieten zu können.

Da in den nächsten Jahren von einer Inzidenzsteigerung hinsichtlich der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen auszugehen ist [80], wird sich auch die Nierensteinproblematik in dieser Hinsicht vermehren und in der täglichen Praxis an Bedeutung zunehmen. Die Nierensteininzidenz bei M.Crohn erkrankten Personen beträgt 8-19% [78] im Vergleich dazu beträgt die Zahl der Neuerkrankungen pro Jahr in der Normalbevölkerung 1,47% [74]. Die Urolithiasis kann für den Betroffenen zum einen zu gesundheitsbeeinträchtigenden Komplikationen führen, zum anderen ist die Neigung zu Rezidiven erhöht, was steigende Behandlungskosten im Sinne von Hospitalisierung, Arzneimittel, chirurgische Interventionen und Arbeitsausfall nach sich zieht. Mehrere Studien zeigen die finanziellen Ersparnisse, die durch eine Metaphylaxe erzielt werden können [93, 94, 95]. Somit ist ein durch M. Crohn bedingtes Steinleiden nicht nur ein rein medizinisches, sondern auch ein sozioökonomisches Problem [81]. Folglich bedarf es einer zielorientierten Diagnostik, die die genaue Beurteilung und richtige Einschätzung beeinflussender Risikofaktoren mit einschließt.

Die vorliegende Arbeit basiert auf einen Fragebogen für M. Crohn-Patienten, in dem verschiedene Faktoren zur Anamnese bezüglich individueller Eigenschaften, wie Alter, Geschlecht und Gewicht, sowie Medikation, M. Crohn- und Nierensteinerfahrungen innerhalb der Familie und Crohn-bedingte Dispositionen, wie Krankheitsdauer, betroffenem Dünndarm/Dickdarm, Anzahl und Konsistenz der Stuhlgänge, Darmoperationen und künstlicher Darmausgang erhoben wurden. Aus den Daten ließen sich verschiedene Faktoren, die die Entstehung von Nierensteinen beeinflussen ableiten.

Diskussion der Risikofaktoren

Die Berechnungen zeigten, dass das Geschlecht, sowie das Alter und ein niedriger BMI als individuelle Faktoren mit einem erhöhten Risiko zur Steinentwicklung einhergingen. Des Weiteren ließ sich eine gesteigerte Steingenese bei Patienten mit chirurgischen Eingriffen des Dünndarms, hoher Stuhlfrequenz, durchgemachten Harnwegsinfekten und Harnsteine in der Familienanamnese eruieren.

Das männliche Geschlecht ist ein durch zahlreiche Literatur belegter wichtiger Risikofaktor bei der Entstehung der Nephrolithiasis. Demnach entwickeln Männer 2-4 mal häufiger Nierensteine und bei mehr als doppelt so vielen männlichen Patienten kommt es verglichen mit Frauen vor dem 70. Lebensjahr zur behandlungsbedürftigen Symptomatik (12% vs. 5%) [71, 63, 74]. Im vorliegenden Datenkollektiv waren 2/3 der befragten Personen weiblichen Geschlechts. Dennoch zeigte die Berechnung der Nierensteinhäufigkeit zwischen Männern und Frauen einen deutlichen Trend zum männlichen Geschlecht, sodass hier von einem erhöhten Risiko ausgegangen wird.

Das Alter stellt ebenso einen unbeeinflussbaren Risikofaktor für die Harnsteinbildung bei M. Crohn dar wie das Geschlecht. Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit einer Nephrolithiasis in ihrer Krankengeschichte durchschnittlich 5 Jahre älter waren als die Befragten ohne Steinerfahrung. Steigt das Alter, so nimmt auch die Wahrscheinlichkeit der ureasepositiven Harnwegsinfekte zu. Auch sind im Alter häufiger Nierenprobleme, wie Insuffizienz mit verminderter glomerulären Filtrationsrate anzunehmen, was durch Vitamin D Mangel zum sekundären Hyperparathyroidismus führen kann. Parathormon mobilisiert Kalzium-Ionen aus dem Knochen und die Niere verhindert zur Stabilisierung des Serumkalziumspiegels die Sekretion. Der Überschuss an Kalzium kann somit bevor es dem Körper beigefügt wird zu Kristallen ausfallen. Ältere Menschen haben letztendlich nicht nur ein erhöhtes Risiko für Infektsteine, sondern auch zu Kalziumsteinen. Sowohl mit zunehmendem Alter, als auch gelegentlich beim männlichen Geschlecht ist pathophysiologisch von einem vermindertem Flüssigkeitshaushalt auszugehen, der sich bei älteren Menschen in Form eines reduzierten Durstgefühls, sowie bei Männern in vermehrter Transpiration äußert. Folglich ist das Risiko der Steinbildung erhöht. Der Kalziumstoffwechsel spielt bei

vielen Faktoren eine wesentliche Rolle. Besonders Frauen in der zweiten Lebenshälfte entwickeln nach der Menopause durch den Östrogenmangel eine Osteoporose. Zur therapeutischen Maßnahme bekommen die Patientinnen Kalzium und Vitamin D Präparate. Diese Behandlung vermag einerseits laut einer Studie der Ohio State University v.a. das Hüftfraktur Risiko zu verringern, andererseits ist hier jedoch die Nierensteinentwicklung vermehrt [75]. Patientinnen, die sich in der Postmenopause befinden, sollten eine normale Kalziumzufuhr einhalten.

Des Weiteren geht aus der Analyse hervor, dass Nierensteine mit einem BMI < 23 assoziiert sind. Die Beurteilung dieses Risikofaktors lässt sich jedoch nicht mit den prospektiven Studien der Health Professionals Follow-up Study und den beiden Nurses' Health Studies vereinbaren. Laut dieser Studien scheint, die durch das hohe Körpergewicht verursachte Hyperinsulinämie die Kalziumsekretion in den Urin zu steigern, was die Kalzium-Oxalat Steinbildung begünstigt [70]. Demgegenüber bedeutet eine Mangelernährung neben Vitaminmangel auch eine verminderte Kalziumzufuhr, sodass die Komplexbildung mit freiem Oxalat nicht gegeben ist wodurch vermehrt Oxalat aus dem Darm resorbiert und mit dem Urin ausgeschieden wird. Die Folge sind Oxalatsteine im Harntrakt. Bei Patienten die streng auf ihr Körpergewicht achten, kommt der Genuss zuckerfreier Diätgetränke hinzu, deren hoher Anteil an Phosphat eine Phosphatausfällung in den Harnwegen verursachen kann. Beim Fasten ist auch die vermehrte Anhäufung von Ammoniak und Harnsäure im Serum zu erwarten. Letzteres erhöht das Auftreten von Gichtanfällen und Nierensteinen (Gichtniere). Extreme Gewichtsschwankungen in beide Richtungen scheinen einer Steinbildung förderlich zu sein, starkes Übergewicht, sowie Mangel- oder Unterernährung. Die Ergebnisse des Signifikanztest zeigten eine grenzwertige Aussagekraft des niedrigen BMI. In der univariaten Überlebenszeitanalyse wurde der Einfluss des Körpergewichts im Verhältnis zum Krankheitsverlauf des M. Crohns gesetzt, wobei eine signifikante Korrelation nachweisbar ist.

Harnwegsinfekte mit einer positiven Ureaseaktivität führen zu Magnesiumammoniumphosphatsteinen. Durch die enzymatische Wirkung der Urease kommt es zur Alkalisierung des Urins, was wiederum die Bildung von Struvit- und Karbonatapatitkristallen zur Folge hat [68]. Demnach ließ sich aus den vorliegenden

Daten berechnen, dass auch hier die Anzahl der Harnwegsinfekte mit der Häufigkeit der Steingenese korrelieren.

Hinsichtlich der Familienanamnese für Nierensteine gab es Anhaltspunkte zur signifikanten Assoziation mit vermehrten Steinen bei einer Crohn Erkrankung. Eine amerikanische Kohortenstudie zeigt einen eindeutigen Zusammenhang zwischen positiver Anamnese innerhalb der Familie männlicher Probanden und dem Auftreten von Nierensteinen [67].

Neben Korrelation der hier als unabhängig analysierten Faktoren, die mit vermehrtem Auftreten von Nierensteinen bei M. Crohn Patienten einhergehen, konnte bei einigen Variablen keine Signifikanz nachgewiesen werden, obwohl sie in anderen Veröffentlichungen als Risikofaktoren gelten. So wird in der Literatur ein ausgedehnt erkrankter oder resezierter Dünndarm aufgrund des dadurch verursachten Gallensäureverlustsyndroms als entscheidender Einfluss der Steingenese beschrieben [78, 79]. Trotz der nicht nachweisbaren Signifikanz war jedoch ein deutlicher Trend der Assoziation zu erkennen. Eine Dünndarmoperation setzte sich dagegen als signifikanter Risikofaktor durch, was den Verdacht bestätigt, dass die Lokalisation der Erkrankung im Dünndarm nicht unerheblich ist. Da es sich bei einer Dünndarmoperation im Sinne einer Resektion um den Totalausfall des betreffenden Darmabschnitts handelt, ist die Berechnung nach der Häufigkeit des Nierensteinauftretens eindeutiger. Hingegen ist die Frage nach dem entzündlichen Befall des Dünndarms nicht so klar. Die Erkrankung im Bereich des Dünndarms kann unter den Patienten völlig unterschiedlich aussehen. Demnach kann sich der Befall von einer leicht phlogistisch veränderten, koloskopisch kaum auszumachenden Läsion, bis hin zu ausgedehnten granulomatösen Schleimhautentzündungen mit problematischer Fistelbildung ausdehnen. Während die kaum sichtbare Veränderung durchaus klinische Symptome verursachen kann, ist die Beeinträchtigung der Verdauung im Sinne eines Malabsorptionssyndroms nur bei schwerer Beeinträchtigung wahrscheinlich. Die nicht homogenen Aussagen der Patienten können Ursache für die fehlende Assoziation zwischen betroffenem Dünndarm und der Bildung von Nierensteinen sein. Nicht nur diese Variable, sondern auch alle Fragen, die auf das subjektive Beurteilungsvermögen der Patienten angewiesen sind, können die Zuverlässigkeit eines analysierten Risikofaktors in Frage

stellen. So ist auch die Beurteilungsbreite der Stuhlkonsistenz, sowie Häufigkeit des Stuhlgangs pro Tag individuell sehr unterschiedlich. Manche Patienten berechnen einzelne Entleerungen, während andere die Sitzung an sich als einen Stuhlgang bewerten. Dass der unbeeinträchtigte Dickdarm mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von Nierensteinen verknüpft war, ist pathophysiologisch nicht deutbar und hatte in der binär logistischen Regression keinen Bestand mehr. Hier war die Unabhängigkeit nicht nachweisbar, was die Signifikanz der Variablen in den vorherigen Tests als zufällig deuten lässt.

Häufige Stuhlgänge sind im Allgemeinen mit der Symptomatik einer Diarrhoe vergesellschaftet, die per definitionem mit > 3 Stühle/Tag, einem Stuhlgewicht > 200 g/Tag, und einer ungeformt breiig bis wässrigen Konsistenz einhergeht. So lassen sich die Ergebnisse des positiven Zusammenhangs zwischen häufigen Stuhlgängen und Nierensteinen durch vermehrten Flüssigkeitsverlust erklären, der eine Konzentrationserhöhung harnpflichtiger Substanzen bedingt. Diarrhoebedingte Elektrolytverluste in Form von Magnesiummangel können bei einer Hyperoxalurie, wie es bei Crohn-Patienten mit Kurzdarmsyndrom häufig der Fall ist, zur Kalziumoxalatkristallisation führen. Das vorhandene Magnesium kann üblicherweise das überschüssige Oxalat aufnehmen und die Hyperoxalurie vermindern. Die Homöostase der einzelnen Elektrolyte ist eng miteinander verbunden. Bei Diarrhoe ist der Verlust von Kaliumionen ebenfalls durch Hypomagnesiämie verursacht und geht unter anderem zusätzlich mit einer Hypokalzämie und Hyperphosphaturie einher [76], was eine Nephrolithiasis außerdem begünstigt. Neben der Hyperoxalurie zeigen Studien, dass bei M. Crohn Patienten auch eine verminderte Magnesium- und Citratkonzentration im Urin nachweisbar sind [77]. Der Magnesiumverlust wirkt demnach additiv steinfördernd.

Die medikamentösen Variablen wurden zur Berechnung des Scores nicht berücksichtigt. Überwiegend war die geringe Patientenzahl auffällig, die die Einnahme der jeweiligen Präparate bestätigten. Eine aussagekräftige Korrelation ist demzufolge unmöglich. Therapeutische Maßnahmen mit Cortison gehören im akuten Schub des M. Crohn zum Mittel der Wahl und führen zu vielen Nebenwirkungen. Durch die unterdrückte Immunabwehr ist die Gefahr einer Infektion, z.B. eines HWI erhöht. Ein

HWI führt wiederum zum erhöhten Risiko eines Nierensteines. Im Übrigen sind Glukokortikoide Vitamin-D-Antagonisten, was die verminderte Kalziumresorption aus dem Darm zur Folge hat. Der erniedrigte Kalziumspiegel führt zur Hyperoxalurie, sowie zur Ausschüttung von Parathormon und dadurch zur Osteoporose durch Knochenabbau. Bezüglich des Nierensteins ist auch hier wieder die Hypokalzämie verantwortlich.

Im vorliegenden Datenkollektiv gaben 40,3% der Befragten an mit Cortison behandelt zu werden. Der Signifikanztest ließ eine Korrelation mit Nierensteinen zu. Der Log-Rank-Test zeigte im Hinblick des Krankheitsverlaufs ebenfalls eine signifikante Assoziation. Die Überprüfung mittels multivariater Analyse ließ die Cortisoneinnahme als unabhängigen Risikofaktor jedoch nicht mehr gelten. Das Ergebnis lässt sich als Interpretationsoption auf der Grundlage der Cortisonmedikation im akuten Schub erklären. So ist die chronische Anwendung von Glukokortikoiden beim M. Crohn nicht indiziert, sondern sollte nur im Schub eine längerfristige Einnahme erfordern. Die Intervalltherapie der Crohn-Patienten scheint die Steininzidenz nicht signifikant als unabhängiger Risikofaktor zu beeinflussen.

Zudem bedeutet die Einnahme von Cortison in der Therapie des M.Crohn, dass eine aktive Entzündung vorliegt. Fieber und eine Erhöhung der Entzündungsparameter im Labor stellen nicht nur eine lokalisierte Infektion, sondern vielmehr einen inflammatorischen Prozeß dar. Diese pathologische Basis begünstigt die Steinentstehung, sodass weniger die Cortisonmedikation als vielmehr der entzündliche Prozeß Ursache für das Steinleiden sein kann. Ferner ist die fehlende Signifikanz der erkennbaren Tendenz der Colopleontherapie als Risikofaktor durch die mangelnde Anzahl der mit diesem Medikament behandelten Patienten zu begründen. Ein größerer Datenumfang ginge demnach möglicherweise mit einem zusätzlichen Einfluss in der Steingenesse einher. Neben Colopleon zeigen auch weitere Crohnmedikamente wie Azulfidine, als weiteres Sulfasalazinderivat, Cholestyramin oder die Astronautenkost einen Trend zur Nierensteinförderung, die durch die geringe Patientenzahl keine Bedeutung für den Risikoscore haben.

Die unabhängigen Faktoren, die sich demnach als Einfluss einer Nierensteinentwicklung im Verlauf einer M. Crohn Erkrankung zeigten, stellten die Grundlage des berechneten Scores dar. Um die Gewichtung zur Risikobeitragung dieser Variablen zu beurteilen,

wurden die jeweiligen Odds ratios berechnet, indem die exponierten Personengruppen mit und ohne unerwünschtes Ereignis im Verhältnis betrachtet wurden. Die Summe der einzelnen Werte spiegelt die Ebene des Risikogrades wider.

Risikofaktor	Odds Ratio
Sind sie zwischen 32 und 38 Jahre alt?	Ja: 2,38
Sind sie zwischen 39 und 47 Jahre alt?	Ja: 2,72
Sind sie > 47 Jahre alt?	Ja: 4,30
Sind sie männlich?	Ja: 2,35
Ist ihr BMI zw. 22,4 und 25,05?	Ja: 1,03
BMI zw. 20,08 und 22,39?	Ja: 1,14
BMI < 20,08?	Ja: 1,47
Litten sie schon einmal unter einem HWI?	Ja: 2,07
Mehrmaliger HWI?	Ja: 4,14
Gibt es jmd. in ihrer Familie, der unter Nierensteinen leidet?	Ja: 1,58
Wurden sie einmalig am Dünndarm operiert?	Ja: 2,64
Mehrmalige Dünndarm-OP?	Ja: 5,78
Haben sie pro Tag zw. 2 und 4-mal Stuhlgang?	Ja: 2,64
Zw. 5 und 10-mal Stuhlgang?	Ja: 6,88
Zw. 11 und 20-mal Stuhlgang?	Ja: 9,44
> 20-mal Stuhlgang?	Ja: 86,29

RISIKOSCORE

≤ 11,21	Niedriges Nierensteinrisiko
11,22- 15,61	Mittleres Nierensteinrisiko
15,62- 18,04	Deutlich erhöhtes Nierensteinrisiko
> 18,04	Extrem erhöhtes Nierensteinrisiko

Diskussion des Risikoscores

Der Score soll zur groben Einschätzung dienen, in welchem Risikofeld sich Patienten mit diagnostiziertem M. Crohn befinden, im Verlauf ihres Grundleidens an einer Nephrolithiasis zu erkranken. Dabei sollte die Durchführung der Risikoermittlung in einer ärztlichen Praxis oder zumindest die Interpretation des Ergebnisses in medizinisch ausgebildeter Kontrolle geschehen. Bei Nichtbeachtung kann es dazu kommen, dass ermittelte Faktoren des Scores seitens der Patienten als ausschließliche Einflüsse missverstanden werden, die an der Bildung von Nierensteinen beteiligt sind. Falsche Sicherheiten können eventuelle Nierenbeteiligung zu spät erkennen lassen. Die Kategorisierung mittels des vorliegenden Risikoscores in eine Hochrisikogruppe dient zur Wahrnehmung engmaschigerer Kontrollen, Vermeidung von Harnwegsinfekten oder Dehydratation und der Erstellung eines präventiven Konzepts.

Diskussion des Fragebogens

Die Veröffentlichung des Fragebogens geschah 1999 in der Patientenzeitschrift „Bauchredner“, einem Magazin für Betroffene mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung. Seit dieser Zeit haben sich im Wesentlichen die Therapieansätze des M. Crohn nicht verändert. Dennoch scheinen alternative Behandlungsoptionen wie die Medikation mit monoklonalen Antikörpern bei Therapieresistenz in nächster Zeit mehr in den Vordergrund zu rücken. Alternative Pharmaka bieten demnach möglicherweise weitere Risikofaktoren, die im vorliegenden Score nicht berücksichtigt werden konnten.

Des Weiteren schmälert der subjektive Einfluss einiger Antworten der Befragten die Aussagekraft einiger Variablen als Risikofaktor. Die Bandbreite über das Verständnis zur Stuhlfrequenz und -konsistenz, sowie die genaue Kenntnis über die Lokalisation der Erkrankung, kann unter den einzelnen Patienten äußerst ausgedehnt sein. Eventuell hätte die genaue Definition der einzelnen Variablen oder eine ausführlichere Antwortmöglichkeit zu einem unanfechtbaren Ergebnis geführt. Dennoch darf nicht außer Acht gelassen werden, dass der Fragebogen in seiner Form, das heißt durch Übersichtlichkeit und simpler Ausführung für jeden Patienten zugänglich sein sollte, um

möglichst viele Daten einer breiten Masse von Patienten unterschiedlichen Alters und Geschlechts zu erhalten.

Ausblick

Nierensteine sind eine Erkrankung der heutigen Wohlstandsgesellschaft und auch die Prävalenz der chronischen Darmerkrankung M. Crohn nimmt seit einigen Jahren zu. Der Zulauf crohnerkrankter Patienten mit Steinproblematik wird demnach in Zukunft in der hausärztlichen, urologischen, sowie internistischen Praxis nicht weniger. Um diese Patienteneinheit als eigenständige Risikogruppe zu selektieren und innerhalb dieser Gruppe eine Nierensteinwahrscheinlichkeit besser beurteilen zu können, ist der vorliegende Risikoscore in der klinischen Anwendung eine einfache und schnelle Methode, um diese extraintestinale Manifestationen des M.Crohn zu erkennen und frühzeitig präventive Therapiemaßnahmen einleiten zu können.

5 Zusammenfassung

Die chronisch entzündliche Darmerkrankung M. Crohn ist nicht nur durch ihre zahlreichen intestinalen Beschwerden wie abdominale Koliken, Diarrhoe bis hin zu Fistel- und Stenosenbildung gekennzeichnet, sondern kann sich auch außerhalb des Darmes darlegen. Neben Manifestation an Haut, Auge und Gelenken sind auch die Nieren in Form einer Nephrolithiasis zunehmend betroffen. Durch Ausfall des stark entzündlich veränderten oder reserzierten Dünndarms kommt es aufgrund des Malabsorptionssyndroms zum Gallensäurenverlust, was durch Bindung der freien Fettsäuren an Kalziumionen zur Hyperoxalurie führt. Dieses Phänomen ist die Ursache für die Entstehung der Oxalat-Nierensteine der M. Crohn Patienten. Des Weiteren zeigt sich durch die vorherrschende Diarrhoe ein Flüssigkeits- und Elektrolytmangel, was zusätzlich zu Uratsteinen führen kann. Anhand multifaktorieller Analyse sind neben Dünndarmresektion und Diarrhoe weitere relevante Faktoren erhoben, die das Risiko der Nierensteinentwicklung im Verlauf des chronischen Darmleidens zuverlässig abschätzen können. Aus diesen sieben Faktoren wurde ein Score zur Voraussagbarkeit einer Nephrolithiasis bei bestehender M. Crohn Erkrankung eruiert.

Zur Erstellung des Scores wurden 1414 Patientenangaben eines 1998 erstellten und des darauf folgenden Jahres veröffentlichten Fragebogens ausgewertet. Der Fragebogen erschien im „Bauchredner“, dem Mitgliederjournal der Deutschen M.Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV). Grundlage dieses Fragebogens stellten anamnestische Fragen zu Alter, Geschlecht, Gewicht, Medikation, entzündliche Darmlokalisation, Stuhlverhalten, vorhandener Anus praeter, sowie Crohn-/Nierensteinerkrankung innerhalb der Familie dar. Die Auswertung der anamnestisch erfragten potenziellen Risikofaktoren wurde mittels multivariater Analyse ermittelt. Basierend auf die erstellten relevanten Risikofaktoren für M. Crohn Patienten wurde ein Risikoscore berechnet.

Als klinisch relevante Risikofaktoren bestehen das männliche Geschlecht, zunehmendes Alter, BMI < 23, chirurgische Eingriffe des Dünndarms, hohe Stuhlfrequenz, Nierensteine in der Familienanamnese und ein bis mehrere

durchgemachte HWI. Die übrigen Faktoren, wie vor allem die Medikation, Stuhlkonsistenz, betroffener Dünndarm, sowie die betroffene Dünndarmlänge konnten sich als wesentliche Einflüsse nicht durchsetzen. Zum einen mag es an der zum Teil geringen Anzahl von Patienten bezüglich dieses Faktors liegen, zum anderen ist die Beantwortung einzelner Faktoren von der subjektiven Auffassung der Patienten abhängig.

Anhand der durch die 1414 analysierten Patientendaten ermittelten Risikofaktoren konnte ein prädiktiver Score mit hoher Korrelation zwischen erwarteter und tatsächlicher Inzidenz ($p < 0,001$) entwickelt werden.

Mithilfe der sieben relevanten Risikofaktoren, die innerhalb der Anamnese zu erfahren sind, lässt sich im klinischen Alltag anhand eines simpel ablesbaren Scores das Risiko für M.Crohn Patienten ablesen im Verlauf ihrer intestinalen Grunderkrankung eine Nephrolithiasis zu entwickeln. Daraus kann sich die therapeutische Konsequenz ergeben eine präventive Maßnahme anzusteuern, die eine Erstmanifestation oder Rezidive vermeidet, was die positive Folge mit sich bringt gesundheitliche Komplikationen, Arbeitsausfall, sowie Diagnostik-, Behandlungs- und Hospitalisierungskosten zu reduzieren.

6 Literaturverzeichnis

1. **Adler G, Reinshagen M:** Leitlinien der DGVS: Extraintestinale Manifestationen. *z Gastroenterol* 2003; 41: 54-61
2. **Adler G:** Morbus Crohn – Colitis ulcerosa. 2.Auflage, Ulm 1996, Springer Verlag, 6-10
3. **Aerberli D, Schmid HP:** Fragmentierungsarten von Nierensteinen unter extrakorporaler Stoßwellenlithotripsie: Eine multivariate Analyse. *Journal für Urologie und Urogynäkologie* 1999; 6 (3), (Ausgabe für Österreich), 20-25
4. **Andersson H, Bosaeus I, Fasth S, Hellberg R, Hulten L:** Cholelithiasis and urolithiasis in Crohn`s disease, *Scand J Gastroenterol.* Mar. 1987 (253-6)
5. **Backman L, Nordenvall B, Hallberg D:** Difference in kidney stone incidence after three types of intestinal bypass operations *Scand J urol Nephrol Suppl.* 1980; 53: 149-157
6. **Baker PW, Coyle P, Bais R, Rofe AM:** Influence of season, age, and sex on renal stone formation in South Australia. *The Medical Journal of Australia* 1993 Sep 20;159(6):390-2
7. **Bernstein CN, Blanchard JF, Kliwer E, Wajda A:** Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: A population-based study, *American Cancer Society*, Feb. 2001, Vol. 91, Issue 4, Pages 854-862
8. **Bichler KH, Eipper E, Naber K:** Infektinduzierte Harnsteine. *Der Urologe A*, Volume 42, Number 1, Jan. 2003, Pages 47-55
9. **Bobrowski AE, Langmann CB:** Hyperoxaluria and systemic oxalosis: current therapy and future directions. *Expert opin Pharmacother*, 2006 Oct.; 7(14): 1887-96
10. **Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U, Novarini A.:** Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *The New England Journal of Medicine*, Jan. 2002 10; 346 (2): 77-84
- 10a. **Bouhnik Y, Lemann M, Mary JC :**Long-term follow-up of patients with Crohn`s disease treated with azathioprine or 6–mercaptopurine. *Lancet*, 1996, 347: 215–219
11. **Böhles H, Beifuss OJ, Brandl U, Pichl J, Akçetin Z and Demling L:** Urinary factors of kidney stone formation in patients with Crohn's disease. *Journal of Molecular Medicine*, Springer Berlin Heidelberg, Vol. 66, No.3, Feb. 1988, Pages 87-91

12. **Brignola C, Camoieri M, Bazzocchi G, Farruqgia P, Traqnone A, Lanfranchi GA:** A laboratory index for predicting relapse in asymptomatic patients with Crohn´s Disease. *Gastroenterology* 1986 Dec., 91 (6): 1490-4
- 12a. **Calkins BM, Lilienfeld AM, Garland CF, Mendeloff AI:** Trends in incidence rates of ulcerative colitis and Crohn´s Disease. *Digestive Diseases and Sciences*, Vol. 29 (10): 913-920, Oct. 1984
13. **Candhoke PS:** When is medical prophylaxis cost-effective for recurrent calcium stones? *J Urol* 2002; 168: 937-940
14. **Caspary WF, Mössner J, Stein J:** Therapie gastroenterologischer Krankheiten, S. 466-477, 2005. Springer Berlin Heidelberg
15. **Cauderella R, Rizzoli E:** Renal stone formation in patients with inflammatory disease. Journal article, 1993-1994 Unabridged Medline
16. **Cisler JJ, Buchman AL:** Intestinal adaption in short bowel syndrome. *Journal of investigative medicine*, Dez. 2005, 53 (8), 402-13.
17. **Chaussy C, Wilbert DM:** Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie heute- eine Standortbestimmung. *Urologe A*, 1997, 36: 194-199, Springer Verlag
- 17a. **Colombel JF, Dupas JL, Cortot A, Salomez JL, Marti R, Gower-Rousseau C, Capron-Chivrac D, Lerebours E, Czernichow B, Paris JC:** Incidence of inflammatory bowel disease in the Nord-Pas-de-Calais region and the Somme area of France in 1988. *Gastroenterol Clin Biol* 1990, 14 (8-9): 614-618
18. **Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer WJ:** A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993; 328: 833-838
19. **Curhan GC, Willett WC, Rimm EB and Stampfer MJ:** Family history and risk of kidney stones. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1997, Vol 8, 1568-1573
20. **Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Speizer FE and Stampfer MJ:** Body size and risk of kidney stones. *Journal of the American Society of Nephrology*, Vol 9, 1645-1652, 1998 American Society of Nephrology
21. **Deppe H, Wejda B, Dormann AJ, Huchzermeyer H:** Intestinale und extraintestinale Komplikationen bei M.Crohn und Colitis ulcerosa - Chronisch entzündliche Darmerkrankung als Systemerkrankungen. *Notfallmedizin* 2003; 29, S. 198
22. **Dignass A, Yilmaz K, Schulz RJ:** Pathophysiologie und Klinik des Kurzdarmsyndroms. *TransPlantLinc*, Heft 11, 2005

23. **Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO:** The epidemiology of inflammatory bowel disease: A large population-based study in Sweden. *Gastroenterology* 1991 Feb., 100 (2): 350-358
24. **Gary C. Curhan, Walter C. Willett, Eric B. Rimm, Donna Spiegelman, Meir J. Stampfer:** Prospective study of beverage use and the risk of kidney stones. *American Journal of Epidemiology* Vol. 143, No. 3, 240-247
25. **Gerhardt H, Seifert F, Buvari P, Vogelsang H, Reppes R:** Therapie des aktiven M. Crohn mit dem Boswellia-serrata-Extrakt H 15 *Z Gastroenterol* 2001; 39: 11-17 (Ib)
26. **Göke B:** Darmerkrankungen. In: Paumgartner G / Steinbeck G (Hrsg.): Therapie innerer Krankheiten, Springer Berlin Heidelberg, Auflage 11, 2005. 724-761
27. **Gresser U:** Diagnose und Therapie der Gicht. *Deutsches Ärzteblatt*, Jg. 100, Heft 44, 31. Okt. 2003, 2862-2864
- 27a. **Gross V, Andus T, Fischbach W:** Comparison between high dose 5-aminosalicylic acid and 6-methylprednisolone in active Crohn's ileocolitis. A multicenter randomized double-blind study. German 5-ASA Study Group. *Z Gastroenterology* 1995, 33: 581-584
28. **Hahn EG, Riemann JF:** Klinische Gastroenterologie Band 1, S.881-889 Erlangen und Ludwigshafen 1996, Thieme Verlag New York/Stuttgart
29. **Hanauer SB, Meyers S:** Management of Crohn's disease in Adults, S.559 Vol. 92, No. 4, 1997
30. **Häuser W, Lachiheb H, Grandt D:** Opioidsucht bei Colitis ulcerosa. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 299-303
31. **Herlinger K, Stange EF:** Azathioprin bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. *Coloproctology*, Urban & Vogel, Vol.22, No.4, Sep.2000, 121-129
32. **Herold G:** Gallensäureverlust-Syndrom. In: *Innere Medizin*, Heroldverlag, Köln 2004, 399
33. **Herold G:** Enterocolitis regionalis Morbus Crohn. In: *Innere Medizin*, Heroldverlag, Köln 2004, 402-405
34. **Hess B:** Pathophysiologie, Diagnostik und konservative Therapie bei Kalziumsteinen. *Therapeutische Umschau* Band 60, Bern 2003, Heft 2, Verlag Hans Huber, S. 79-87
35. **Hess B:** Diagnostische Marker bei Kalzium-Nephrolithiasis- Neues und Althergebrachtes in neuem Gewand *Schweiz Med. Wschr.* 1995; 125: 2460-2470

36. **Hesse A, Heimbach D:** Causes of phosphate stones formation and the importance of metaphylaxis by urinary acidification. *Worl J Urol* 1999; 17: 308-315
- 36a. **Hoffmann JC, Preiß JC, Autschbach F, Buhr HJ, Heuser W, Herrlinger K, Hçhne W, Koletzko S, Krieglstein CF, Kruis W, Matthes H, Moser G, Reinshagen M, Rogler G, Schreiber S, Schreyer AG, Sido B, Siegmund B, Stallmach A, Bokemeyer B, Stange EF, Zeitz M:** S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ Ergebnisse einer Evidenz-basierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zusammen mit dem Kompetenznetz Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Clinical Practice Guideline on Diagnosis and Treatment of Crohn’s Disease Results of a German Evidence-based Consensus Conference. *Z Gastroenterol* 2008; 46: 1094–1146
37. **Holtmann M, Wanitschke R, Helisch A, Bartenstein P, Galle PR, Neurath M:** Anti-TNF-Antikörper zur Therapie von chronisch entzündlichen Darmstenosen bei M.Crohn. *Z Gastroenterol* 2003; 41: 11-17
38. **Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, Bassford T, Beresford SA, Black HR, Blanchette P, Bonds DE, Brunner RL, Brzyski RG, Caan B, Cauley JA, Chlebowski RT, Cummings SR, Granek I, Hays J, Heiss G, Hendrix SL, Howard BV, Hsia J, Hubbell FA, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller LH, Langer RD, Lasser NL, Limacher MC, Ludlam S, Manson JE, Margolis KL, McGowan J, Ockene JK, O’Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Sarto GE, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Whitlock E, Anderson GL, Assaf AR, Barad D; Women’s Health Initiative Investigators:** Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med.* 2006 Feb 16; 354(7):669-83.
39. **Joly D, Rieu P, Méjean A, Gagnadoux M-F, Daudon M, Jungers P:** Treatment of cystinuria. *Pediatric Nephrology*, Springer Berlin / Heidelberg 1999: 13 (9): 945-950
40. **Kiss D, Meier R, Gyr K. Wegmann W:** Sekundäre Oxalose nach Dünndarmresektion mit Niereninsuffizienz und Oxalatvaskulopathie. *Schweiz. Med. Wschr.* 1992; 122: 854-857
41. **Knoll T, Janitzky V, Michel MS, Alken P, Köhrmann KU:** Zystinurie - Zystinsteinleiden: Aktuelle Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. *Aktuel Urol* 2003; 34: 97-101
42. **Knoll T, Trojan L, Haecker A, Michel M, Köhrmann KU, Alken P:** Interventionelle Therapie von Harnsteinen-Indikationen, Erfolgsraten u.Komplikationen. *Aktuel Urol* 2003; 34: 313-318
43. **Knudsen L, Marcussen H, Fleckenstein P, Pedersen EB, Jarnum S:** Urolithiasis in Chronic Inflammatory Bowel Disease. *Medical Dept., Devision of Gastroenterology*, 13, 1978 Copenhagen, Denmark. 433-436

44. **Kocvara R, Plasgura P, Petrik A, Louzensky G, Bartonickova K, Dvoracek J:** A prospective study of non medical prophylaxis after a first kidney stone. *BJU International* (1999), 84, 393-398
45. **Krambeck AE, Gettman MT, Rohlinger AL, Lohse CM, Patterson DE, Segura JW:** Diabetes Mellitus and Hypertension Associated With Shock Wave Lithotripsy of Renal and Proximal Ureteral Stones at 19 Years of Followup. *The Journal of urology*, Vol. 175, Issue 5, May 2006, Pages: 1742-1747
46. **Kruis W:** Inflammatory bowel diseases Standards of medical treatment 2004. *Dtsch med Wochenschr* 2004; 129. 73-S75
47. **Küfer R, Neßlauer T, Volkmer B, Gschwend J.E., Hautmann R.E.:** Klinische Erfahrungen mit einem mobilen Lithotripter jüngster Generation (S.38-41) *Urologe B*, Springer Berlin/Heidelberg Vol. 41, No. 1, 2001
48. **Lochs H., Mayer M, Fleig WE, Mortensen PB, Bauer P, Genser D, Petritsch W, Raithel M, Hoffmann R, Gross V, Plauth M, Staun M, Birgher Nesje L and the European cooperative crohn´s disease Study IV group:** Prophylaxis of Postoperative Relapse in Crohn´s Disease With Mesalamine: European Cooperative Crohn`s Disease Study IV. *Gastroenterology* 2000; Vol. 118, No.2: 267-272
- 48a. **Lochs H, Adler G, Beglinger C:** Anti-TNF antibody in Crohn´s disease- status of information, comments and recommendations of an international working group. *Z Gastroenterology* 1999, 37: 509–512
49. **Lotan Y, Cadeddu JA, Roerhborn CG, Pak CY:** cost effectiveness of medical management strategies for nephrolithiasis. *J Urol* 2004; 172: 2275-2281
50. **Mahida JR, Jewell DP:** Slow-release 5-amino salicylic acid (Pentasa) for the treatment of active Crohn´s Disease. *Digestion* 1990; 45: 88-92 (Ib)
51. **Marktl W:** Physiologie der Interaktion zwischen Kalium und Magnesium. *Journal für Mineralstoffwechsel* 2003; 10 (Sonderheft 1)
52. **Mary JY, Modigliani R:** Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn`s Disease: a prospective multicentre study. *Groupe d`Etudes Therapeutiques des Affections inflammatoires du Tube Digestif (GETAID) BMJ* 1989, Vol.30, 983-989
53. **Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS, Rankin GB, Brooks RK:** Clinical features and natural history of Crohn´s disease. *Gastroenterology* 1979 Oct., 77 (4 Pt 2): 889-906
54. **Metzler J, Stange EF:** Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankung. *coloproctology*, Urban&Vogel, Vol.24, No. 5: 262-272, October 2002

55. **Müller SC, Hofmann R, Köhrmann K-U, Hesse A:** Epidemiologie, instrumentelle Therapie und Metaphylaxe des Harnsteinleidens. Deutsches Ärzteblatt, Jg. 101, Heft 19, 7.Mai 2004
56. **Nightingale JM:** The short-bowel syndrome. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1995 June; 7 (6): 514-20
57. **Odze R:** Diagnostic problems and advances in inflammatory bowel disease. Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc, 2003, Vol. 16, n°4, 347-358
58. **Oßwald H:** Nephrolithiasis. In: Paumgartner G / Steinbeck G (Hrsg.): Therapie innerer Krankheiten, Springer Berlin Heidelberg Auflage 11, 2005, 666-670
59. **Pannek J:** Urologische Notfälle. Intensiv 2002; 10: 113-118
60. **Pardi DS, Tremaine W:** Renal and Urologic Complications of Inflammatory Bowel Disease. The American Journal of Gastroenterology, Vol. 93, No.4, 1998 Pages 504,506-507
61. **Parks JH, Coe FL:** An increasing number of calcium oxalate stone events worsens treatment outcomes. Kidney International, June 1994; 45 (6): 1722-1730
62. **Pearle MS:** Prevention of nephrolithiasis. Current Opinion in Nephrology & Hypertension. 10(2): 203-209, March 2001
63. **Pearle MS, Roehrborn CG, Pak CY:** Metaanalysis of randomized trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. J Endourol 1999; 13: 679-685
64. **Pechere-Bertschi A, Stalder A:** Die Nierenkolik. Primary Care 2003; 3: 607-612
65. **Pera A, Bellando P, Caldera D, Ponti V, Asteqiano M, Barletti C, David E, Arriqoni A, Rocca G, Verme G:** Colonoscopy in inflammatory bowel disease Gastroenterology Jan. 1987; 92 (1), 181-185
66. **Ramzan NN, Nizar N, Leighton JA, Shapiro MS:** Clinical significance of granuloma in Crohn's disease. Crohn's and Colitis Foundation of America Inflammatory bowel disease 8 (3): 168-173, May 2002
67. **Reißmann A, Fleig W:** Therapie des Morbus Crohn entsprechend den aktualisierten Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. ZaeFQ Schwerpunkt Gastrointestinale Erkrankungen (2002) Halle-Wittenberg 96: 233-238, Urban Fischer-Verlag

- 68. Rinnab L, Hautmann RE, Straub M:** Alkalicitrate in der Urologie. Eine Standortbestimmung. *Urologe A* 2004; 43: 429-439
- 69. Rubio CA, Befrits R:** Colorectal adenocarcinoma in Crohn's disease, A retrospective study in: *Disease of the colon and rectum*, Springer New York, Sep. 1997, Vol. 40, No. 9 Pages 1072-1078
- 70. Schalhorn A, Heinemann V:** Manual Supportive Maßnahmen und symptomorientierte Therapie. In: *Klinische Pharmakologie in der Onkologie*, 2001 Tumorzentrum München S. 131-132
- 71. Schneider HJ:** Urolithiasis: Ethiology – Diagnosis, S.277,278 Berlin Heidelberg 1985, Springer-Verlag
- 71a. Schölmerich J, Stange EF:** Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Standards und Ausblickin der medikamentösen Behandlung. *Der Internist* 2001, 42: 533–543
- 72. Schreiber S, Schottelius A:** Chronisch entzündliche Darmerkrankungen in: *Pathophysiologie*. Kiel und Würzburg, März 2000, Springer Verlag
- 73. Schreiber S, Stange E:** Morbus Crohn und Colitis ulcerosa- Von der Immunpathogenese zur Therapie: Schlusswort. *Deutsches Ärzteblatt* 95, Ausgabe 6, 06.02.1998, S.A-293
- 74. Schreiber S, Stange EF:** Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: Neue Erkenntnisse zur Immunpathogenese. *Deutsches Ärzteblatt* 94, Ausgabe 19, Mai 1997, Seite A-1268, B-1058, C-986
- 75. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M:** Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *BMJ*, Vol 39, 690-697, 1996
- 75a. Singleton JW, Hanauer S, Gitnick GL:** Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results for a 16-week trial. *Gastroenterology* 1993, 104: 1293–1301
- 75b. Stange EF, Schreiber S, Raedler A:** Therapie des Morbus Crohn. *Z Gastroenterol* 1997, 35: 541–554
- 76. Stein J:** Ernährung, Nutrition, Leitlinien der DGVS. *Z Gastroenterol* 2003; 41: 62-68
- 77. Straub M, Hautmann RE:** Prävention der Nephrolithiasis. *Der Urologe A*, Springer Berlin/Heidelberg, Vol. 43, No. 4, April 2004
- 78. Straub M, Befolo-Elo J, Hautmann R, Brändle E:** Alkali citrates reduce urinary oxalate excretion-a new quality for metaphylaxis. *Urologe A* 2004; 43 (Suppl 1): 36

- 79. Strohmaier WL:** Volkswirtschaftliche Aspekte de Harnsteinleidens und der Harnsteinmetaphylaxe. Urologe A 2000; 39: 166-170
- 80. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, Becketl JM, Best WR, Kern F Jr, Singleton JW:** National cooperative Crohn`s disease study: resaults of drug treatment. Gastroenterology, 1979 Oct., 77 (4 Pt 2): 847-69
- 81. Tanagho E, Aninch JM:** Smith Urologie, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg 1992, 339-341
- 81a. Targan SR, Hanauer SB, van Deventern SJ:** A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn`s disease. Crohn`s Disease cA2 Study Group. N Engl J Med 1997, 337: 1029–1035
- 82. Thoeny HC, Hoppe H:** Native Spiral-CT bei Urolithiasis: Indikation, Durchführung und Interpretation. Fortschr Röntgenstr 2003; 175: 904-910
- 83. Trinchieri A:** Epidemiological trends in urolithiasis: impact on our health care systems. Urological Research, Springer Berlin/Heidelberg, Vol. 34, No.2, April 2006, 151-156
- 84. Tuma J, Hess B:** Nephrolithiasis, Epidemiologie, Pathophysiologie, Vorgehen bei Nierenkolik, bildgebende Diagnostik. Schweiz Med. Forum, Nr. 41, Oktober 2001, S. 1019-1024
- 85. Uribari J, Oh MS, Carroll HJ:** The first kidney stone. Annals of internal medicine, 1989 Dec., 111 (12): 1006-1009
- 86. Vanderhoof JA, Langnas AN:** Short bowel syndrome in children and adults Gastroenterology, Vol. 113, Issue 5, Pages 1767-1778, Nov. 1997
- 87. Vij DR, Mahesh K:** Medical Applications Of Lasers Springer Verlag, Febr. 2002, 228
- 88. Vilien M, Dahlerup JF, Munck LK, Norregard P, Gronbaek K, Fallingborg J:** Randomized controlled azathioprine withdrawal after more than two years treatment in Crohn`s disease: increased relapse rate the following year. Alimentary pharmacology and therapeutics ISSN 0269-2813, 2004, Vol.19, n°11 pp. 1147-1152
- 89. Wendt-Nordahl G, Alken P, Knoll T:** Harnsteinleiden medikamentöse Therapie und Metaphylaxe. Arzneimitteltherapie 24. Jahrgang, Heft 1, 2006
- 89a. Wilbert DM, Heininger A:** Urosepsis: Aktueller Stand der Therapie. Aktuel Urol 2000; 31: 413-418
- 89b. Wittig BM, Zeitz M:** Zytokin und Antizytokintherapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Dtsch. Med. Wschr. 2001, 126: 552–558

90. **Yuan CY, Juang YB, Juan CC, Tseng CH:** Hyperoxaluria, Nephrolithiasis, Nephrocalcinosis and Renal Failure after massive resection of the small intestine: report of a case. J Formosan Med Assoc 1992, Vol. 91, No. 9, 917-20
91. **Zetkin M, Schaldach H:** Lexikon der Medizin 16. Auflage, Wiesbaden 1998, Ullstein Medical Verlag 1231-1234

7 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.