

Einfluss der intraoperativen Anwendung des Hydrogels mediNiK® zur Harnsteinentfernung auf die postoperative Harnsteinanalyse

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades Dr. med.

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Carolin Jacobs

aus Koblenz

2026

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Manuel Ritter
2. Gutachter: PD Dr. Alexander Isaak

Tag der mündlichen Prüfung: 04.03.2026

Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Deutsche Zusammenfassung	5
1.1 Einleitung	5
1.1.1 Zielsetzung der Arbeit	7
1.2 Material und Methoden	7
1.2.1 Hydrogel mediNiK® (Farco Pharma GmbH)	7
1.2.2 Vorgehen	9
1.3 Ergebnisse	13
1.4 Diskussion	17
1.4.1 Limitationen der Arbeit	20
1.5 Zusammenfassung	21
1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	22
2. Veröffentlichung	27
3. Erklärung zum Eigenanteil	28
4. Danksagung	29

Abkürzungsverzeichnis

ATR	Abgeschwächte Totalreflexion
CH	Charrière
CT	Computertomographie
CYS	Cystin
DISS	Direct In-Scope-Suction
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
FANS	Flexible and Navigable Suction
FT-IR	Fourier-Transformations-Infrarotspektroskopie
HS	Harnsäure
HS-Dihydr	Harnsäure-Dihydrat
KAP	Karbonatapatit
STRU	Struvit
URS	Ureterorenoskop
WED	Weddellit
WHE	Whewellit

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Mit einer Prävalenz von 4,7 % zählt die Urolithiasis zu den häufigen Erkrankungen in Deutschland (Hesse et al., 2003). Mit steigendem Lebensalter nimmt die Prävalenz zu. In der Altersgruppe ≥ 65 beträgt sie hierzulande 9,5%, so dass die Urolithiasis bisweilen auch den Volkskrankheiten zugerechnet wird (Fisang et al., 2015; Hesse et al., 2003).

Global betrachtet zeigen sich epidemiologische Unterschiede. Vor allem westliche Länder mit hohem Lebensstandard wie Schweden, Kanada und die USA weisen hohe Prävalenzen bis 15% auf (Hesse et al., 2003; Sánchez-Martín et al., 2007; Stamatelou et al., 2003). In den vergangenen Jahrzehnten wurde in den westlichen Ländern ein Prävalenzanstieg verzeichnet. In Deutschland stieg die Prävalenz zwischen 1979 und 2001 relativ um 17,5% (Hesse et al., 2003; Sánchez-Martín et al., 2007; Scales et al., 2012; Stamatelou et al., 2003). Als Gründe werden veränderte Lebensgewohnheiten, Umweltfaktoren, eine verbesserte Diagnostik und eine unzureichende Rezidivprophylaxe aufgeführt (Fisang et al., 2015; Hesse et al., 2003). Analog ist in den letzten Jahrzehnten eine deutliche Zunahme der Harnsteinoperationen zu verzeichnen. Die Anzahl hat in Deutschland von 2005 bis 2016 um 270% zugenommen (Heers et al., 2022).

Die zunehmende Anzahl an Interventionen stellt nicht nur eine individuelle Belastung für den Patienten dar, sondern birgt auch nicht unerhebliche intra- und postoperative Risiken. So treten in knapp 3% aller Ureterorenoskopien Verletzungen am Harnleiter auf und in etwa 1% kommt es perioperativ zu Fieber/Urosepsis (Geavlete et al., 2006).

Die Urolithiasis ist eine rezidivierende Erkrankung. Sie muss oft als Symptom einer zugrunde liegenden metabolischen Grunderkrankung betrachtet werden. Je nach Risikoprofil werden Rezidivraten bis 50% beschrieben (Skolarikos et al., 2024). Etwa 10% der Patienten erleiden mehrere Rezidive (Fisang et al., 2015, Hesse et al., 2003, Skolarikos et al., 2024). Die deutsche S2K Leitlinie Urolithiasis empfiehlt eine Einteilung in Hochrisiko- und Niedrigrisikopatienten*innen, auf deren Grundlage die

Rezidivprophylaxe (Metaphylaxe) angepasst wird. Diese Risikostratifizierung basiert neben einer allgemeinen Basisdiagnostik auf der Harnsteinanalyse (Knoll et al., 2016). Sie wird bei jedem ersten Steinereignis, im Falle eines Wiederauftretens unter Metaphylaxe, eines schnellen Steinrezidivs oder eines Steinrezidivs nach einer langen steinfreien Zeit empfohlen.

Diese risikoadaptierte Metaphylaxe kann das Rezidivrisiko auf etwa 10% senken (Siener, 2006). Volkswirtschaftlich könnte eine optimierte Risikoprophylaxe in Deutschland eine Kostenersparnis von 178 Mio. Euro jährlich ermöglichen (Strohmaier, 2006).

In der Diskussion um neue Wege und Techniken zur Rezidivrisikoreduktion sind in jüngerer Zeit die residuellen Konkreme nach Intervention in den Fokus gerückt. Kleinste Fragmente können aufgrund der Anzahl und Größe oft nicht mechanisch mittels Zange oder Körbchen entfernt werden. Sie werden intraoperativ zurückgelassen in der Annahme, dass sie spontan abgehen (Kang et al., 2016). Allerdings stellen residuelle Steinfragmente einen unabhängigen Risikofaktor der Rezidivsteinbildung dar (Abufaraj et al., 2022). Die verbliebenen Fragmente können erneut zu größeren Fragmenten aggregieren oder als Nidus für die Bildung größerer Steine dienen (Buchholz et al., 1997; Kang et al., 2007; Osman et al., 2005).

Daher wurden bereits in der Vergangenheit intraoperative Techniken beschrieben, die auf die vollständige Entfernung auch kleinster Konkreme abzielten. So wurde autologes Blut verwendet, das in das Steinbett eingebracht wurde. Nach der Koagulation wurde das Blut zusammen mit den adhärensten Steinfragmenten entfernt (Cloutier et al., 2014, Traxer et al., 2005). Dieses Vorgehen hat sich in der Praxis allerdings nicht etabliert.

Eine neuere Methode zur vollständigen Entfernung auch kleinster Steinfragmente ist der Einsatz von Hydrogelen (Schoeb et al., 2017). Diese Substanzen werden intraoperativ in das Nierenbeckenhohlraum eingebracht, gelieren dort und schließen Steinfragmente und Steinstaub ein. Das gelierte Gel kann dann einschließlich der gebundenen Steinanteile extrahiert werden.

1.1.1 Zielsetzung der Arbeit

Die hohe Urolithiasis-Rezidivrate bis 50% erfordert sowohl aus Patientensicht als auch aus volkswirtschaftlichen Gründen Maßnahmen zur Rezidivrisikoreduktion. Die intraoperative Anwendung eines Hydrogels ist eine innovative Technik, um die Steinfreiheitsraten zu erhöhen und damit das Rezidivrisiko zu senken. Es wurde bisher nicht evaluiert, ob die Anwendung des Hydrogels mediNiK® (FARCO-PHARMA GmbH) die anschließende Harnsteinanalyse beeinflusst. Wir konstatieren, dass die intraoperative Anwendung von mediNiK® die postoperative Harnsteinanalyse mittels IR-Spektroskopie nicht beeinflusst.

1.2 Material und Methoden

Es handelt sich um eine verblindete, randomisierte, prospektive in-vitro Studie, die am Harnsteinanalysezentrum Bonn in Kooperation mit der Klinik und Poliklinik der Urologie und Kinderurologie der Uniklinik Bonn durchgeführt wurde.

Die Studie basiert auf der Analyse von Harnsteinen verschiedener Zusammensetzung von 78 Patient*innen vor und nach Kontakt mit dem Hydrogel mediNiK® (FARCO-PHARMA GmbH), welches komplett und herstellerkonform, partiell oder nicht ausgewaschen wurde. Die Analyse erfolgte mittels IR-Spektroskopie; die Spektren wurden abschließend miteinander verglichen.

1.2.1 Hydrogel mediNiK® (FARCO-PHARMA GmbH)

Das biokompatible Hydrogel mediNiK® besteht aus pflanzlichen Polysacchariden. Die Basis bildet ein Biopolymer-Alginat (Komponente K1, blaue Farbe). Dieses besteht aus repetitiven Einheiten der Zuckermoleküle β -D-Mannuronat (M) und α -L-Guluronat (G), die über eine (1,4)-glykosidische Bindung miteinander verbunden sind. Die Anzahl der einzelnen Monomere kann von einigen Hundert bis zu mehreren Tausend Einheiten reichen. Einzelne Regionen bestehen aus Blöcken aufeinanderfolgender M-Reste (MM...), G-Reste (GG...) und alternierenden G- und M-Resten (MGMGMG...) (Lee und

Mooney, 2012). Diese langen Ketten (GG... Blöcke) können durch die Zugabe von zweiwertigen Metallionen (Komponente K2, gelbe Farbe), wie Calcium (Ca^{2+}), physikalisch/ionisch vernetzt und damit geliert werden, wobei die jeweilige Zusammensetzung der G- und M-Blöcke eine wichtige Rolle für die physikalischen Eigenschaften des gebildeten Hydrogels spielt. So sind beispielsweise die einzelnen Blöcke des α -L-Guluronats maßgeblich für die spätere Festigkeit des gebildeten Hydrogels verantwortlich (George und Abraham, 2006).

Der physikalische Prozess der Gelbildung ohne Ausbildung chemischer Bindungen ermöglicht die Auflösung des Hydrogels durch Entfernen des zweiwertigen Metallions. Die extrahierten Konkreme können so durch Zugabe von Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) wieder ausgelöst werden.

Das biokompatible Hydrogel mediNiK® ist CE-zertifiziert und wurde bereits in verschiedenen Publikationen (Hausmann et al., 2021; Hein et al., 2016; Schoeb et al., 2017) beschrieben.



Abb. 1: Darstellung kleiner Steinfragmente. Im Rahmen der Harnsteinlithotripsie entstehen multiple kleine Fragmente, die mittels Zange oder Korbchen aufgrund ihrer Anzahl und Größe nicht entfernt werden können.



Abb. 2: Kleine Fragmente adhären im gelierten Hydrogel. Das Hydrogel kann samt der anhaftenden Konkreme in toto entfernt werden

1.2.2 Vorgehen

Die im Harnsteinanalysezentrum Bonn eingegangenen humanen Harnsteine wurden randomisiert und verblindet.

Für die Ausgangsmessung wurden die gewählten Harnsteine zunächst in der Wärmekammer getrocknet. Dadurch werden Artefakt-Wasserbanden im Rahmen der Messung vermieden. Sodann wurde eine repräsentative Probe des Harnsteins (mit Kern und Schale-Anteil) entnommen, gemörsert, homogenisiert und mittels Fourier-Transformations-Infrarotspektroskopie (FT-IR) in abgeschwächter Totalreflexion (ATR) Technik analysiert (PerkinElmer „Spectrum two“, Softwareversion 10.7.2, PerkinElmer Inc. USA). Die Infrarotspektroskopie (IR-Spektroskopie) ist ein vibrationsspektroskopisches Verfahren zur Identifikation chemischer Substanzen

anhand ihrer charakteristischen molekularen Schwingungen. Das Messprinzip beruht darauf, dass Moleküle infrarote Strahlung bei für sie typischen Wellenzahlen absorbieren. Diese Absorption führt zu charakteristischen Banden im IR-Spektrum, die funktionellen Gruppen und Bindungstypen zugeordnet werden können. Jeder Harnsteinbestandteil weist ein spezifisches und reproduzierbares Bandenmuster auf, das eine qualitative und semiquantitative Bestimmung der Steinzusammensetzung erlaubt.

Bei der ATR-Technik wird die Probe direkt auf einen IR-transparenten Kristall (z. B. Diamant) aufgelegt. Das IR-Licht wird innerhalb des Kristalls totalreflektiert und dringt dabei als evaneszentes Feld wenige Mikrometer in die Probe ein.

Die Auswertung der Spektren erfolgte durch Vergleich der gemessenen Absorptionsbanden mit bekannten Referenzbanden der unterschiedlichen Harnsteinmaterialien.

Die IR-Analysespektren umfassen einen Wellenlängenbereich von 450 bis 4000 cm^{-1} . Die Harnsteinbefundung anhand des charakteristischen IR-Analysespektrums erfolgte durch die Laborleitung. Bei Vorliegen eines Mischsteins wurden die einzelnen Komponenten in Abstufungen (semiquantitativ) in 5%-Schritten angegeben.

Nach der Ausgangsmessung wurden die Konkreme in Kontakt mit dem Hydrogel mediNiK® gebracht. Die Anwendung des Hydrogels erfolgte nach Herstellerangabe, analog dem praktischen Vorgehen im OP:

Es wurden 0,1 g bis 0,2 g der vorliegenden Konkreme mit einer Größe von ≤ 1 mm mit 0,3 mL bis 0,5 mL der Komponente K1 (blaue Farbe) in Kontakt gebracht und anschließend 2 bis 3 mL der Komponente K2 (gelbe Farbe) hinzugegeben. Nach ca. 3 Minuten gelieren die beiden Komponenten zu einem Hydrogelklumpen, an dem die Konkreme haften.

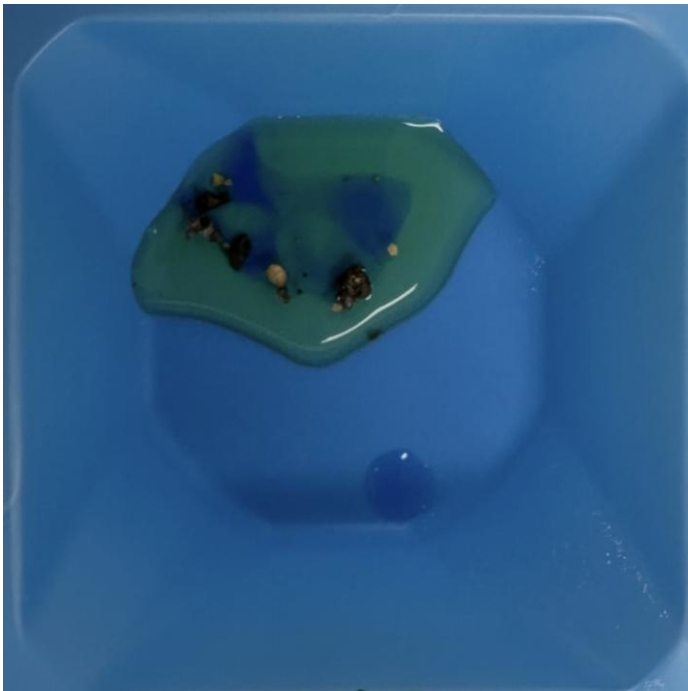


Abb. 3: Kleine Steinfragmente unter Zugabe der beiden mediNiK® Komponenten. Die Komponenten gelieren in wenigen Minuten und erlauben sodann die Entfernung samt haftender Konkremeente.

Für die Kontaktzeit der Konkremeente im Hydrogel wurde bewusst eine Dauer von 3-4 Stunden und damit deutlich länger als in der Praxis gewählt. Eine potentielle Interaktion durch Diffusion sollte so hervorgerufen werden.

Im Weiteren wurden 63 Proben gemäß der Hersteller-Anleitung mit 5 bis 10 mL einer 0,5 molaren EDTA Lösung (Na_2EDTA Dihydrat) und Wasser ausgewaschen (Gruppe 1). Weitere 5 Proben wurden nur mit EDTA gewaschen (Gruppe 2), während 10 Proben (Gruppe 3) nach der Kontaktzeit mit dem Hydrogel gänzlich nicht gewaschen wurden. Abschließend wurden die Harnsteinproben erneut in der Wärmekammer getrocknet, gemörsert und mittels FT-Infrarotspektroskopie in ATR-Technik analysiert und befundet. Die Zweit-Auswertung der gemessenen IR-Analysespektren erfolgte verblindet und standardisiert durch die Laborleitung.

Die beiden IR-Spektren im Wellenlängenbereich 450 bis 4000 cm^{-1} (vor und nach Hydrogelkontakt) wurden im letzten Schritt durch die Mess-Software (Softwareversion 10.7.2, PerkinElmer Inc. USA) in Korrelation gebracht: Die Spektren der Proben werden

nach Baseline-Korrektur und Normalisierung punktweise über die Wellenzahlachse verglichen. Die Ähnlichkeit wird mathematisch als Korrelationskoeffizient (z.B. Pearson- oder Cosinus-Korrelation) berechnet, wobei hohe Werte eine hohe Übereinstimmung der spektralen Form anzeigen.

Die statistische Analyse erfolgte mittels IBM SPSS Statistics v27. Kontinuierliche Parameter wurden in Mittelwert $\pm$ Standardabweichung erfasst, die statistische Signifikanz wurde über den ungepaarten, zweiseitigen T-Test für unabhängige Stichproben errechnet ($p < 0.05$).

Die Studie wurde von der örtlichen Ethikkommission beraten und freigegeben (361/23-EP).

1.3 Ergebnisse

Zunächst wurde das Hydrogel mediNiK® selbst spektroskopisch untersucht, um mögliche Artefaktbanden durch Hydrogelreste zuordnen zu können. Die IR-Spektroskopie dessen zeigte charakteristische Banden bei 3369, 1627, 1434, 1079, 1024 und 821 cm^{-1} (Abb. 4).

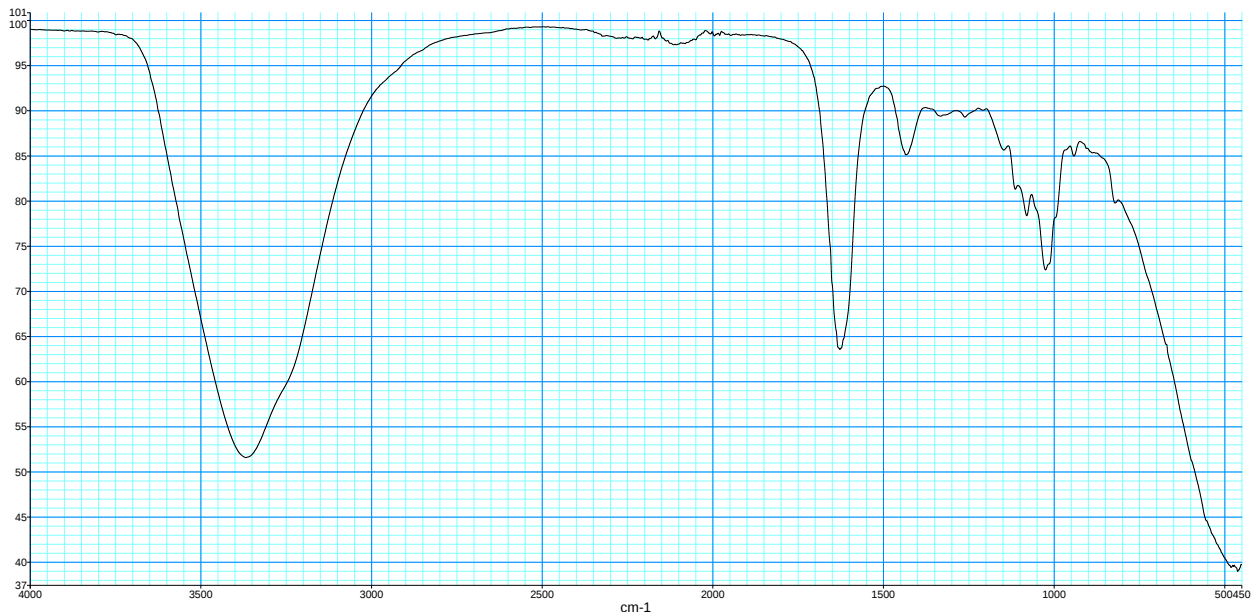


Abb. 4: IR-Analysespektrum des Hydrogels mediNiK® im Wellenlängenbereich 450 bis 4000 cm^{-1} , modifiziert nach Jacobs C et al., 2025. Es zeigen sich typische Banden bei 3369, 1627, 1434, 1079, 1024 and 821 cm^{-1} .

Die Harnsteine wurden vor und nach dem Hydrogel-Kontakt mittels IR-Spektroskopie in ATR-Technik analysiert, befundet und die Analysespektren miteinander korreliert. In Gruppe 1 (n=63), in der das Hydrogel gemäß den Herstellervorgaben mit EDTA und Wasser ausgewaschen wurde, korrelierten beide Spektren um $0,983 \pm 0,0156$. Es wurden keine Artefaktbanden festgestellt. Die Harnstein-Befundung war vor und nach Hydrogelkontakt identisch (Tab. 1).

Tab. 1: Harnsteinbefunde in Gruppe 1 vor und nach Hydrogelkontakt. Der Harnsteinbefund wurde durch den Hydrogelkontakt nicht verändert. Die Korrelation der Spektren betrug $0,983 \pm 0,0156$. Cys=Cystin, Bru=Brushit, HS=Harnsäure, HS-Dihydr=Harnsäure-Dihydrat, Kap=Karbonatapatit, Stru=Struvit, Wed=Weddellit, Whe=Whewellit.

Befund vor Hydrogel-Kontakt	Befund nach Hydrogel-Kontakt	Korrelation der Spektren
100 Cys	100 Cys	0,98779
100 Kap	100 Kap	0,96169
80 HS, 20 HS-Dihydr	80 HS, 20 HS-Dihydr	0,98907
80 HS, 20 HS-Dihydr	80 HS, 20 HS-Dihydr	0,99117
85 Whe, 10 Wed, 5 Kap	85 Whe, 10 Wed, 5 Kap	0,99475
100 Whe	100 Whe	0,98871
90 Whe, 10 Wed	90 Whe, 10 Wed	0,9944
100 Whe	100 Whe	0,9897
70 Whe, 20 Wed, 10 Kap	70 Whe, 20 Wed, 10 Kap	0,9638
45 Wed, 35 Whe, 20 Kap	45 Wed, 35 Whe, 20 Kap	0,9815
85 Whe, 10 Wed, 5 Kap	85 Whe, 10 Wed, 5 Kap	0,9878
90 Kap, 10 Wed	90 Kap, 10 Wed	0,961
60 HS, 40 HS-Dihydr	60 HS, 40 HS-Dihydr	0,9808
85 Whe, 10 Wed, 5 Kap	85 Whe, 10 Wed, 5 Kap	0,9836
90 Stru, 10 Kap	90 Stru, 10 Kap	0,9544
85 Whe, 10 Wed, 5 Kap	85 Whe, 10 Wed, 5 Kap	0,9966
80 HS, 20 HS Dihydr	80 HS, 20 HS Dihydr	0,991
40 Wed, 50 Kap, 10 Whe	40 Wed, 50 Kap, 10 Whe	0,9814
90 Whe, 10 Wed	90 Whe, 10 Wed	0,994
60 HS, 40 HS-Diyhdr	60 HS, 40 HS-Diyhdr	0,9939
90 Whe, 10 Wed	90 Whe, 10 Wed	0,9944
90 Whe, 10 Wed	90 Whe, 10 Wed	0,9966
90 Whe, 10 Wed	90 Whe, 10 Wed	0,992
90 Whe, 10 Wed	90 Whe, 10 Wed	0,9893
70 HS, 30 HS Dihydr	70 HS, 30 HS Dihydr	0,9801
20 HS, 80 HS Dihydr	20 HS, 80 HS Dihydr	0,9662
10 Whe, 10 Brushit, 10 Wed, 70 Kap	10 Whe, 10 Brushit, 10 Wed, 70 Kap	0,952
95 Kap, 5 Wed	95 Kap, 5 Wed	0,9824
100 Cys	100 Cys	0,9971
50 Stru, 50 Ammoniumurat	50 Stru, 50 Ammoniumurat	0,9697
100 Bru	100 Bru	0,9949
20 Whe, 40 HS, 40 HS-Dihydr	20 Whe, 40 HS, 40 HS-Dihydr	0,992
20 Whe, 80 HS	20 Whe, 80 HS	0,9882
80 Kap, 20 Stru	80 Kap, 20 Stru	0,9389
70 HS, 30 HS-Dihydr	70 HS, 30 HS-Dihydr	0,9977

Befund vor Hydrogel-Kontakt	Befund nach Hydrogel-Kontakt	Korrelation der Spektren
70 HS, 30 HS-Dihydr	70 HS, 30 HS-Dihydr	0,9931
20 Wed, 10 Whe, 70 Kap	20 Wed, 10 Whe, 70 Kap	0,9614
70 Kap, 30 Urat	70 Kap, 30 Urat	0,9603
70 HS, 30 HS-Dihydr	70 HS, 30 HS-Dihydr	0,9791
80 HS, 20 HS-Dihydr	80 HS, 20 HS-Dihydr	0,9814
90 Whe, 10 Wed	90 Whe, 10 Wed	0,9964
90 Whe, 10 Wed	90 Whe, 10 Wed	0,9971
15 Whe, 85 Wed	15 Whe, 85 Wed	0,9921
100 Kap	100 Kap	0,9198
100 HS	100 HS	0,9961
100 Kap	100 Kap	0,9603
100 Kap	100 Kap	0,972
100 Kap	100 Kap	0,9757
100 Wed	100 Wed	0,9821
100 Whe	100 Whe	0,9795
100 HS	100 HS	0,9866
100 HS	100 HS	0,9969
100 Cyst	100 Cys	0,9968
100 Whe	100 Whe	0,9677
100 Cys	100 Cys	0,9961
90 Whe, 10 Wed	90 Whe, 10 Wed	0,9932
30 Kap, 70 Stru	30 Kap, 70 Stru	0,97
70 HS, 30 HS-Dihydr	70 HS, 30 HS-Dihydr	0,9949
90 Whe, 10 Wed	90 Whe, 10 Wed	0,9918
90 Whe, 10 Wed	90 Whe, 10 Wed	0,9907
90 Whe, 10 Wed	90 Whe, 10 Wed	0,9939
90 Whe, 10 Wed	90 Whe, 10 Wed	0,9956
70 HS, 30 HS-Dihydr	70 HS, 30 HS-Dihydr	0,9953

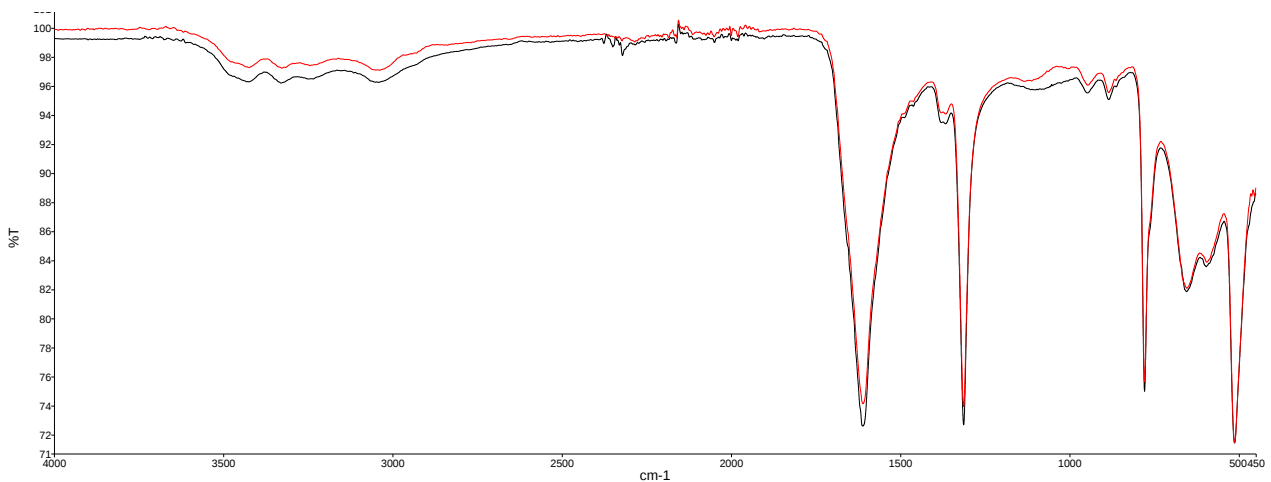


Abb. 5: FT-IR Analysespektrum vor (schwarz) und nach (rot) Anwendung des Hydrogels mediNiK® in Gruppe 1, modifiziert nach Jacobs C et al., 2025. Das Hydrogel wurde mit EDTA und Wasser ausgewaschen. Die typischen Hydrogel-Banden zeigen sich nicht, die Korrelation der beiden Kurven beträgt 0,9966. Steinzusammensetzung: 90% Whe, 10% Wed.

In Gruppe 2, in der die Harnstein-Proben nach Hydrogel-Kontakt nur mit EDTA gewaschen wurden, korrelierten die IR-Kurven mit $0,819 \pm 0,258$. In 4 von 5 Fällen waren Artefakt-Banden zu detektieren, die allerdings nicht auf das Hydrogel zurückzuführen waren und am ehesten dem EDTA zuzuordnen waren. Die Harnstein-Befundung der Spektren wurde durch diese Artefakte in Gruppe 2 nicht beeinträchtigt; der Harnsteinbefund war auch in dieser Gruppe identisch.

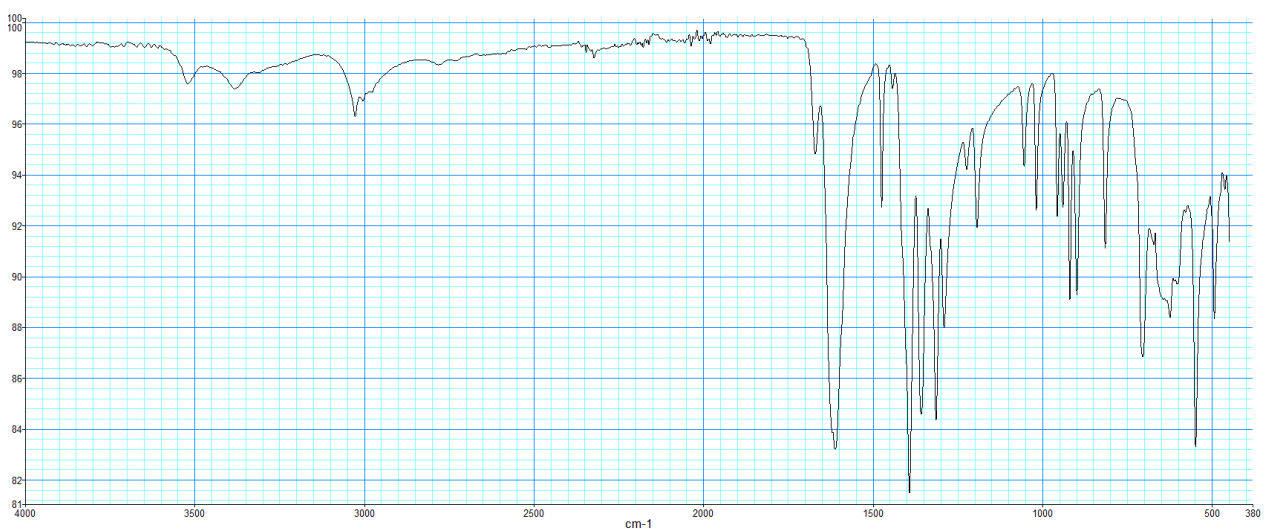


Abb. 6: FT-IR Basisspektrum des Na_2EDTA . Charakteristische Banden des EDTA sind bei 549 cm^{-1} , 1393 cm^{-1} und 1612 cm^{-1} .

In Gruppe 3 war in den Analysespektren in allen Fällen eine Überlappung mit den bekannten mediNik®-Banden (3369, 1627, 1434, 1079, 1024 und 821 cm^{-1}) zu erkennen. Die Artefaktbanden verhinderten in allen Fällen eine Harnstein-Befundung.

Gruppe 1 unterschied sich signifikant ($p < 0,001$) von den Gruppen 2 und 3. Die Gruppen 2 und 3 unterschieden sich nicht ($p = 0,997$).



Abb. 7 FT-IR Analysespektrum vor (schwarz) und nach (rot) Anwendung des Hydrogels mediNik® in Gruppe 3, modifiziert nach Jacobs C et al., 2025. Das Hydrogel wurde nicht ausgewaschen. Es zeigen sich die typischen Hydrogel-Banden bei 3369, 1627 und 1434 cm^{-1} . Korrelation der beiden Spektren 0,4956. Befund des Harnsteins vor Hydrogel-Kontakt: 100% Karbonatapatit

1.4 Diskussion

Die intraoperative Anwendung von mechanischen, ballistischen oder Laser-Lithotriptern führt zur Fragmentierung des Ursprungskonkrementes. Dabei bleiben in 25 bis 60 % der Fälle Steinreste oder Steinstaub zurück (Ghani und Wolf, 2015; Goel et al., 1984; York et al., 2019). Kleine residuelle Konkreme sind dabei aufgrund ihrer Anzahl und ihrer Größe oft schwierig zu bergen und verbleiben in situ (Kang et al., 2016). Auch kann die intraoperative Sicht, beispielsweise durch den Schneegestöber-Effekt, eingeschränkt sein und kleine Konkreme übersehen werden (Inoue et al., 2021).

Die postoperative Steinfreiheit wird in den Studien unterschiedlich evaluiert - sonographisch, klinisch oder CT-morphologisch; entsprechend liegen die berichteten Steinfreiheitsraten weit auseinander. So werden Steinfreiheitsraten für ureterorenoskopische Steinsanierungen von 38,3 bis 75% angegeben (Ghani und Wolf, 2015; Goel et al., 1984; York et al., 2019). Keller et al. (2021) definieren die Grenze von Konkrement zu Harnstein-Staub bei Partikeln $\leq 250 \mu\text{m}$. Diese Partikel sollen grundsätzlich durch einen 3,6Ch. Arbeitskanal eines modernen Ureterorenoskops (URS) aspiriert werden können.

Zurückgelassene Konkremente oberhalb dieser Grenze persistieren oft im Hohlraum. Kang et al. (2016) konnten zeigen, dass nur bei 40% der Patienten mit residuellen Konkrementen $\leq 1\text{mm}$ und nur bei 25% der Patienten mit residuellen Konkrementen $\leq 3\text{mm}$ innerhalb von 2 Jahren ein Spontanabgang nachgewiesen werden kann.

Residuelle Steinfragmente stellen einen unabhängigen Risikofaktor der Steinbildung dar (Abufaraj et al., 2022). Physikochemische Wechselwirkungen führen zum Rezidiv (Buchholz et al., 1997; Kang et al., 2007; Osman et al., 2005).

Harnstein-Rezidivraten bis 50% sind aufgrund der individuellen Belastung für die Patienten und der volkswirtschaftlichen Belastung nicht zu tolerieren (Geavlete et al., 2006, Skolarikos et al., 2015; Strohmaier et al., 2006).

Daher zielen neue OP-Techniken auf die radikale und vollständige Entfernung auch kleiner Restfragmente ab.

Unter der Begrifflichkeit "Flexible and Navigable Suction (FANS)" werden Harnleiterschleusen mit flexibler Spitze beschrieben. Sie können in die Kelche vorgeschoben werden und die Aspiration von Steinstaub während der Lithotripsie ermöglichen. Größere Fragmente werden entfernt, indem das URS unter Aspiration in die Schleuse zurückgezogen wird (Gauhar et al., 2023). Eine ähnliche, aber alternative Technik ermöglicht die Aspiration von Steinstaub über den Arbeitskanal des URS. Diese Technik wird als "Direct In-Scope-Suction (DISS)" beschrieben (Chan et al., 2025; Yildirim et al., 2025).

Die berichteten Steinfreiheitsraten zwischen 46,6-80% sind derzeit aber noch unbefriedigend und zeigen, dass die Techniken auf Aspirationsbasis noch optimiert werden müssen (Gauhar et al., 2024; Yildirim et al. 2025).

Die Anwendung von autologem Blut zwecks Entfernung kleinster Fragmente fand aufgrund des Risikos einer Kolik durch nicht entfernte Koagel, einer längeren OP-Zeit und einer eingeschränkte OP-Sicht keinen Einzug in die Praxis (Dees, 1954; Cloutier et al., 2014; Traxer et al., 2005).

Ein ähnliches Prinzip verfolgt die jüngste Anwendung von Hydrogelen (Hausmann et al., 2021; Schoeb et al., 2017). Diese Substanzen werden intraoperativ über das Endoskop in das Hohlsystem eingebracht, gelieren dort und können samt des adhärensten Steinmaterials entfernt werden. Amiel et al. (2022; 2023) evaluierten die Anwendung und Sicherheit des Hydrogels mediNiK® in einer randomisierten, multizentrischen Studie und verglichen sie mit der Standard-URS-Prozedur. Es zeigten sich keine Sicherheitsbedenken in der Anwendung. In der Hydrogelgruppe (n=23) konnten 1716 Steine (74,61 Steine pro Patient) ≤ 1 mm entfernt werden. In der Standard-URS-Gruppe (n=17) wurden 209 Steine. ≤ 1 mm (12,29 Steine pro Patient) entfernt. Dadurch konnte gezeigt werden, dass durch die Anwendung von mediNiK® deutlich mehr Konkremente ≤ 1 mm entfernt werden können. Steinfreiheitsraten mittels postoperativer Computertomographie (CT)-Kontrolle liegen allerdings bislang nicht vor.

Neue intraoperative Techniken zur vollständigen Steinsanierung sind sehr zu begrüßen. Sie dürfen aber nicht die postoperative Harnsteinanalyse beeinflussen. Die Harnsteinanalyse ist Grundlage der metabolischen Diagnostik und individuellen Metaphylaxe (Knoll et al., 2016)

Nach regelhaftem Auswaschen des Hydrogels mediNiK® gemäß Herstellervorgabe mit EDTA und Wasser zeigten die IR-Analysespektren vor und nach Hydrogel-Kontakt eine hohe Korrelation von 0.983 ± 0.0156 . Die Harnsteinbefundung blieb identisch. Bei unvollständigem Auswaschen mit EDTA zeigten sich zwar Artefaktbanden, die allerdings die Harnsteinbefundung nicht beeinflussten. Ohne Auswaschen zeigten sich die typischen Hydrogel-Banden, die eine Befundung der IR-Analysespektren unmöglich machten.

Es wurde unsererseits bewusst eine in-vitro Kontaktzeit mit dem Hydrogel mediNiK® von 3-4h gewählt, die deutlich länger war als intraoperativ üblich, um verzögernde Einflüsse auf die postoperative Harnsteinanalyse auszuschließen. Spezifische, systematische Stabilitätsexperimente zur zeitabhängigen chemischen oder spektroskopischen Veränderung des Hydrogels unter in-vitro-Bedingungen liegen nicht als publizierte Daten vor. Jedoch zeigen sich in unserem Beobachtungszeitraum keine physikochemischen Veränderungen des Hydrogels, die zu einer Veränderung der Absorptionsbanden führen.

Es ist notwendig, dass das Auswaschen des Hydrogels nach Herstellervorgabe im OP, spätestens im Harnsteinlabor, erfolgt.

Dann ist die postoperative Harnsteinanalyse mittels IR-Spektroskopie unverändert. Mögliche Artefaktbanden im Falle einer unvollständigen Auswaschung müssen den Harnsteinlaboren bekannt sein, um sie zweifelsfrei zuordnen zu können.

1.4.1 Limitationen der Arbeit

Aufgrund der technischen Grenzen und kleinen Größe des vorliegenden Steinmaterials war es uns nicht möglich, aus dem identischen Steinmaterial vergleichende Spektren aus Gruppe 1, 2 und 3 mit der Ausgangsmessung zu erstellen. Die Abbildungen 5 und 7 beziehen sich daher auf verschiedene Harnsteine als Ausgangsmaterial.

Der Hersteller ist der Frage der Isolierung von Steinfragmenten nach Anwendung des Hydrogels mediNiK® bereits nachgegangen und schlägt eine mechanische Isolierung mit anschließender Wasser-Ausspülung oder alternativ eine Hydrogel-Auflösung mittels Chelatbildners (z.B. EDTA) vor. Der mögliche Einfluss auf die postoperative Harnsteinanalyse mittels IR-Spektroskopie wurde vom Hersteller bisher nicht evaluiert. Nach Vorliegen unserer Studienergebnisse sollte die Vorgabe des Herstellers zur Isolierung der Steinfragmente angepasst werden. Ein Auswaschen mit EDTA und Wasser ist obligat, um Artefakte in der postoperativen Harnsteinanalyse mittels IR-Spektroskopie zu vermeiden. Eine ausschließlich mechanische Isolierung ist für eine artefaktfreie Harnsteinanalyse mittels IR-Spektroskopie nicht ausreichend.

1.5 Zusammenfassung

Die Urolithiasis zählt mit einer Prävalenz von etwa 4,7% in Deutschland zu den häufigen Krankheiten. Sowohl volkswirtschaftliche Gründen als auch mögliche intra- und postoperative Komplikationen erfordern es, das Auftreten eines Harnsteinrezidivs zu vermeiden (Geavlete et al., 2006; Strohmaier et al., 2006).

Die intraoperative Anwendung von ballistischen, mechanischen oder lasergestützten Lithotriptern im Rahmen der Harnstein-Operation führt zu kleinsten residuellen Steinfragmenten, die aufgrund ihrer Anzahl und Größe oft nicht entfernt werden können. Diese Residuen werden in jüngster Zeit als Mitursache von Harnstein-Rezidiven angesehen (Abufaraj et al., 2022). Die intraoperative Anwendung des Hydrogels mediNiK® (FARCO-PHARMA GmbH) kann signifikant mehr kleinste Steinfragmente entfernen als das konventionelle Vorgehen (Amiel et al., 2022; 2023). Die postoperative Harnsteinanalyse als Basis der individuellen Metaphylaxe darf allerdings durch diese Anwendung nicht gefährdet werden. Es wurde bislang nicht untersucht, ob die Anwendung des Hydrogels mediNiK® die postoperative Harnsteinanalyse mittels IR-Spektroskopie beeinflusst.

Wir konnten zeigen, dass es nach Kontakt der Harnsteine mit dem Hydrogel mediNiK® über 3-4h zu keinen Artefaktbanden in der IR-Spektroskopie kommt, solange die Auswaschung des Hydrogels und des EDTA nach Vorgabe des Herstellers erfolgt. Die Korrelation des IR-Spektrums vor und nach Kontakt mit dem Hydrogel, gefolgt von regelhafter Auswaschung, betrug $0,983 \pm 0,0156$. Die Harnsteinbefundung vor und nach Hydrogel-Kontakt war identisch. Die mediNiK®-Banden in der IR-Spektroskopie müssen den Harnsteinlaboren bekannt sein, um mögliche Artefakte bei unzureichender Auswaschung zuordnen zu können.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Abufaraj M, Al Karmi J, Yang L. Prevalence and trends of urolithiasis among adults. *Curr Opin Urol* 2022; 32: 425–432

Amiel T, Straub M, Grunwald I. First in-human application of a novel hydrogel for the removal of residual kidney stone fragments. *Eur Urol Open Sci* 2022; 39: 145-146

Amiel T, Straub M, Neisius A, Netsch C, Secker A, Fisang C, Grunwald I. On the way to residue-free stone fragment removal after ureteroscopic laser lithotripsy Significance of the hydrogel method. *Eur Urol* 2023; 83: 1545-1550

Buchholz NP, Meier-Padel S, Rutishauser G. Minor residual fragments after extracorporeal shockwave lithotripsy: spontaneous clearance or risk factor for recurrent stone formation? *J Endourol* 1997; 11: 227-232

Chan MC, Gauhar V, Koh SH, Panthier F, Ventimiglia E, De Coninck V, Moretto S, Madden A, Shrestha A, Cho SY, Emiliani E, Kar Kei Yuen S, Herrmann TRW, Somani B, Traxer O, Keller EX, Kwok JL. Direct-in-scope suction with a 5.1Fr large working channel ureteroscope: what stone dust size for effective evacuation during laser lithotripsy? An in vitro analysis by PEARLS and section of EAU Endourology. *World J Urol* 2025; 43: 198-210

Cloutier J, Cordeiro ER, Kamphuis GM, Villa LL, Letendre J, La Rosette JJ, Traxer O. The glue-clot technique: a new technique description for small calyceal stone fragments removal. *Urolith* 2014; 42: 441–444

Dees JE. Coagulum pyelolithotomy. *Trans Am Assoc Genitourin Surg* 1954; 46: 115–120

Fisang C, Anding R, Müller SC, Latz S, Laube N. Urolithiasis-an interdisciplinary diagnostic, therapeutic and secondary preventive challenge. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 83-91

Gauhar V, Chew BH, Traxer O, Tailly T, Emiliani E, Inoue T, Tiong H, Chai CA, Lakmichi MA, Tanidir Y, Bin Hamri S, Desai D, Biligere S, Shrestha A, Soebhali B, Keat WOL, Mohan VC, Bhatia TP, Singh A, Saleem M, Gorelov D, Gadzhiev N, Pietropaolo A, Galosi AB, Ragoori D, Teoh JYC, Somani BK, Castellani D. Indications, preferences, global practice patterns and outcomes in retrograde intrarenal surgery (RIRS) for renal stones in adults: results from a multicenter database of 6669 patients of the global FLEXible ureteroscopy Outcomes Registry (FLEXOR). *World J Urol* 2023; 41: 567-574

Gauhar V, Traxer O, Castellani D, Sietz C, Chew BH, Fong KY. Could Use of a Flexible and Navigable Suction Ureteral Access Sheath Be a Potential Game-changer in Retrograde Intrarenal Surgery? Outcomes at 30 Days from a Large, Prospective, Multicenter, Real-world Study by the European Association of Urology Urolithiasis Section. *Eur Urol Focus* 2024; 10: 975-982

Geavlete P, Georgescu D, Niță G, Mirciulescu V, Cauni V. Complications of 2735 retrograde semirigid ureteroscopy procedures: a single-center experience. *J Endourol* 2006; 20: 179-185

George M, Abraham TE. Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs: alginate and chitosan--a review. *J Control Release* 2006; 114: 1–14

Ghani KW, Wolf JS. What is the stone-free rate following flexible ureteroscopy for kidney stones? *Urology* 2015; 12: 363

Goel AK, Vaidyanathan S; Rao MS, Rao CS, Nath PS, Suryaprakash B. Vesicopyelostomy in a pelvic kidney with uretero-pelvic junction obstruction and multiple renal calculi (a case report). *J Postgrad Med* 1984; 30: 241–243

Hausmann T, Becker B, Gross A, Netsch C, Rosenbaum CM. Novel Biocompatible Adhesive to Remove Stone Dust: Usability Trial in a Kidney Model. *J Endourol* 2021; 35: 1223–1228

Heers H, Stay D, Wiesmann T, Hofmann R. Urolithiasis in Germany: Trends from the National DRG Database. *Urol Int* 2022; 106: 589-595

Hein S, Schoenthaler M, Wilhelm K, Schlager D, Thiel K, Brandmann M. Novel Biocompatible Adhesive for Intrarenal Embedding and Endoscopic Removal of Small Residual Fragments after Minimally Invasive Stone Treatment in an Ex Vivo Porcine Kidney Model: Initial Evaluation of a Prototype. *Journal Urol* 2016; 196: 1772–1777

Hesse A, Brändle E, Wilber D, Köhrmann KU, Alken P. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. *Eur Urol* 2003; 44: 709-713

Inoue T, Okada S, Hamamoto S, Fujisawa M. Retrograde intrarenal surgery: Past, present, and future. *Investig Clin Urol* 2021; 62: 121–135

Kang DE, Maloney MM, Haleblan GE, Springhart WP, Honeycutt EF, Eisenstein EL. Effect of medical management on recurrent stone formation following percutaneous nephrolithotomy. *J Urol* 2007; 177: 1785-1788

Kang M, Son H, Jeong H, Cho MC, Cho SY. Clearance rates of residual stone fragments and dusts after endoscopic lithotripsy procedures using a holmium laser: 2-year follow-up results. *World J Urol* 2016; 34:1591-1597

Keller EX, Coninck V, Doizi S, Daudon M, Traxer O.: What is the exact definition of stone dust? An in vitro evaluation. *World J Urol* 2021; 39: 187-194

Knoll T, Bach T, Humke U, Neisius A, Stein R, Schönthaler M, Wendt-Nordahl G. S2k guidelines on diagnostics, therapy and metaphylaxis of urolithiasis. *Urologe A* 2016; 55: 904-922

Lee KY, Mooney D. Alginate: properties and biomedical applications. *Prog Polym Sci* 2012; 37: 106–126

Osman MM, Alfano Y, Kamp S, Haecker A, Alken P, Michel MS, Knoll T. 5-year-follow-up of patients with clinically insignificant residual fragments after extracorporeal shockwave lithotripsy. *Eur Urol* 2005; 47: 860-864

Sánchez-Martín FM, Millán RF, Esquena FS, Segarra TJ, Rousaud BF, Martínez-Rodríguez R, Villavicencio MH. Incidencia y prevalencia de la urolitiasis en España: Revisión de los datos originales disponibles hasta la actualidad. *Actas Urol Esp* 2007; 31: 511–520

Scales CD, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 2012; 62: 160–165

Schoeb DS, Schoenthaler M; Schlager D, Petzold R, Richter K, Grunwald I. New for Old-Coagulum Lithotomy vs a Novel Bioadhesive for Complete Removal of Stone Fragments in a Comparative Study in an Ex Vivo Porcine Model. *J Endourol* 2017; 31: 611–616

Siener R, Hesse A. Modern general metaphylaxis of stone disease. New risks, new evidence, new recommendations. *Urologe A* 2006; 45: 1392-1398

Skolarikos A, Somani B, Neisius A, Jung H, Petřík A, Tailly T, Davis N, Tzelves L, Geraghty R, Lombardo R, Bezuidenhout C, Gambaro G. Metabolic Evaluation and Recurrence Prevention for Urinary Stone Patients: An EAU Guidelines Update. *Eur Urol* 2024; 86: 343-363

Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney Int* 2003; 63: 1817–1823

Strohmaier WL. Economic aspects of evidence-based metaphylaxis. *Urologe A* 2006; 45: 1406-1409

Traxer O, Dubosq F, Chambade D, Sèbe P, Sylvestre S, Haab F. Comment éviter l'accumulation de fragments lithiasiques dans le calice inférieur au cours de l'urétérorénoscopie. *Progres en urologie. J Urol (Paris)* 2005; 15: 540–543

York NE, Zheng M; Elmansy HM, Rivera ME, Krambeck AE, Lingeman JE. Stone-free Outcomes of Flexible Ureteroscopy for Renal Calculi Utilizing Computed Tomography Imaging. *Urol* 2019; 124: 52–56

Yildirim Ü, Uslu M, Ezer M, Erdoğan Ç, Kocaaslan R, Sarica K. Comparison of flexible ureteroscopic suction techniques: efficacy and safety of flexible and navigable access sheath (FANS) vs. direct in-scope suction (DISS) in the management of 2-3 cm lower pole renal stones. *Urolithiasis* 2025; 19: 53-75

Yildirim Ü, Uslu M, Ezer M, Erdoğan Ç, Kocaaslan R, Sarica K. Comparison of flexible ureteroscopic suction techniques: efficacy and safety of flexible and navigable access sheath (FANS) vs. direct in-scope suction (DISS) in the management of 2-3 cm lower pole renal stones. *Urolithiasis* 2025; 19: 53-75

2. Veröffentlichung

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

Jacobs C, Winterhagen FI, Ritter M, Grunwald I, Stein J, Latz S. Postoperative urinary stone analysis-influence of the hydrogel retrieval method on stone analysis. World J Urol 2025; 43: 466

<https://doi.org/10.1007/s00345-025-05831-x>

3. Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde in der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie unter Betreuung von Univ.-Prof. Dr. med. Manuel Ritter in Kooperation mit dem Harnsteinanalysezentrum unter Leitung von Dr. med. Stefan Latz durchgeführt.

Die Planung und Konzeption der Arbeit erfolgte durch mich und wurde meinerseits mit Prof. Dr. rer. nat. Ingo Grunwald (Hochschule Bremen, Fakultät 5), Dr. med. Stefan Latz (Harnsteinanalysezentrum Bonn) und PD Dr. med. Johannes Stein (Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Uniklinik Bonn) abgestimmt.

Die Erfassung, Randomisierung und präanalytische Vorbereitung der untersuchten Proben erfolgte eigenständig. Die labortechnische Versuchsdurchführung im Harnsteinanalysezentrum Bonn erfolgte durch mich (nach Einarbeitung von Dr. med. Philipp Lossin, Harnsteinanalyszentrum Bonn). Die Befundung der Infrarotspektren erfolgte gemeinsam mit Dr. Stefan Latz. Die statistische Auswertung erfolgte durch Dr. med. Isabelle Winterhagen (Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Uniklinik Bonn), die Schlussfolgerung und wissenschaftliche Einordnung gemeinsam mit Dr. med. Isabelle Winterhagen, Prof. Dr. rer. nat. Ingo Grunwald, Univ.-Prof. Dr. med. Manuel Ritter und PD Dr. med. Johannes Stein. Die Original-Publikation wurde in Zusammenarbeit von Dr. Isabelle Winterhagen und mir abgefasst.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

4. Danksagung

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Manuel Ritter für die Übertragung und Begleitung dieses Themas sowie bei meinem Betreuer PD Dr. med. Johannes Stein und dem Laborleiter Dr. med. Stefan Latz für die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.