

**Die Veränderung der intestinalen Oxalatabsorption
gemessen mittels des [¹³C₂]Oxalatabsorptionstests
bei Patienten nach Anlage einer Ileumneoblase im
Vergleich zu Morbus Crohn-Patienten mit
Darmresektion**

**Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn**

**vorgelegt von Friederike Barbara Ernst
aus Frechen
2005**

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

1.Gutachter: Prof. Dr. A. Hesse

2.Gutachter: Prof. Dr. K. von Bergmann, Abteilung für klinische Pharmakologie

Tag der mündlichen Prüfung: 09.12.2005

Aus der Urologischen Universitätsklinik der Universität Bonn

Abteilung für Experimentelle Urologie

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Druck:

to

Dr Ben Haneman A.M. †

MB. B.S. FRACP

Consultant Physician and Feuilletonist

A thank-you to my very much appreciated mentor in personal as well as career affairs.

Ein Dankeschön an meinen überaus geschätzten Mentor, sowohl in persönlichen als auch in berufsbezogenen Angelegenheiten.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	13
1	Einleitung
14	
2	Zielsetzung der Arbeit
16	
3	Literaturübersicht
18	
3.1	Oxalsäure
18	
3.2	Pathogenese der Calciumoxalat-Steine
24	
3.3	Hyperoxalurie
26	
3.4	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)
28	
3.4.1	Morbus Crohn als Beispiel einer CED
29	
3.4.2	Therapie des Morbus Crohn
30	
3.4.3	Prävalenz der Urolithiasis bei Patienten mit Morbus Crohn und in der Normalbevölkerung
31	
3.5	Radikale Zystektomie und Möglichkeiten der Harnableitung
32	
3.5.1	Die Ileumneoblase nach Hautmann als orthotoper Blasenersatz
35	
3.5.2	Funktionelle Ergebnisse der Ileumneoblase und Komplikationen
37	
3.5.3	Metabolische Komplikationen der Ileumneoblase
39	
4	Eigene Untersuchungen
43	
4.1	Der [¹³ C ₂]Oxalatabsorptionstest
43	
4.2	Material und Methoden
44	
4.2.1	Untersuchungskollektiv
44	
4.2.2	Oxalatkapsel
47	
4.2.3	Standardkost und Getränkeplan
47	
4.2.4	Teilnahmebedingungen
49	
4.2.5	Probensammlung
50	
4.3	Laboruntersuchungen
51	
4.4	Messung des [¹³ C ₂]Oxalats mittels GC/MS
55	
4.5	Berechnungen und statistische Auswertung
59	

5	Ergebnisse	61
5.1	Oxalatabsorption	61
5.1.1	Gruppe der Probanden	61
5.1.2	Gruppe der Morbus Crohn-Patienten	61
5.1.3	Gruppe der Ileumneoblase-Patienten	62
5.1.4	Vergleich der mittleren Oxalatabsorptionswerte der 3 Gruppen	63
5.2	Oxalsäureausscheidung	63
5.2.1	Oxalatausscheidung der Probandengruppe	64
5.2.2	Oxalatausscheidung der Morbus Crohn-Patientengruppe	64
5.2.3	Oxalatausscheidung der Ileumneoblase-Patientengruppe	65
5.2.4	Vergleich der mittleren Oxalatausscheidungen zwischen den 3 Gruppen an Tag 1 und Tag 2	66
5.3	Oxalatabsorption in Abhängigkeit von der Ileumresektion	67
5.3.1	Oxalatabsorption in Abhängigkeit von der Ileumresektion bei Morbus Crohn-Patienten	67
5.3.2	Oxalatabsorption in Abhängigkeit von der Ileumresektion bei Ileumneoblase-Patienten	70
5.4	Auftreten postoperativer Komplikationen	71
5.4.1	Auftreten postoperativer Komplikationen bei den Morbus Crohn-Patienten	71
5.4.2	Auftreten postoperativer Komplikationen bei den Ileumneoblase-Patienten	72
5.4.3	Untersuchung auf Unabhängigkeit der Variablen mit dem χ^2 -Test	73
5.5	Vergleich der Oxalatabsorptionswerte des hier gemessenen Kollektivs mit der Referenzgruppe	75
5.5.1	Mittelwerte der Oxalatabsorption in dem hier gemessenen Probandenkollektiv	75
5.5.2	Mittelwerte der Oxalatabsorption in der Referenzgruppe	75
5.5.3	Vergleich der mittleren Oxalatabsorptionswerte der Probanden und der Referenzgruppe	76
5.6	Veränderung der allgemeinen Harnparameter und AP(CaOx)-Indices der Testteilnehmer	76

6	Diskussion	81
6.1	Oxalsäureabsorption	82
6.2	Oxalatausscheidung	87
6.3	Abhängigkeit der Oxalatabsorption von der Darmresektion	90
6.4	Postoperative Komplikationen	94
6.5	Die Oxalatabsorptionswerte der Probanden im Vergleich zu der Referenzgruppe	102
6.6	Allgemeine Harnparameter und AP(CaOx)-Indices	104
7	Zusammenfassung	112
8	Literaturverzeichnis	114
9	Anhang	128
10	Danksagung	134
11	Lebenslauf	135

Abbildungsverzeichnis

		Seite
Abbildung 1	Vereinfachte Stoffwechselwege des Oxalats nach Williams und Wandzilak 1989	19
Abbildung 2	Erweiterter Oxalsäuremetabolismus (nach Richardson), Hautmann 1983	20
Abbildung 3	Gastrointestinale Resorption von Oxalat nach Williams und Wandzilak 1989	22
Abbildung 4	Verschiedene Möglichkeiten der Harnableitung nach Lampel und Thüroff 1998b (a-f)	34
Abbildung 5	a) Prinzip der antimesenterialen Schlitzung nach Resektion des Darmsegmentes, nach Hautmann 1987 b) Präparation des entnommenen Darmsegmentes für die spätere Neoblase mit ileo-urethraler Anastomosenvorbereitung, nach Hautmann 1987	36
Abbildung 6	Darstellung der mittleren Oxalatabsorptionen bei den drei Untersuchungsgruppen, getrennt nach Ileumneoblase-Patienten, Morbus Crohn-Patienten und gesunden Probanden	63
Abbildung 7	Vergleich der mittleren Oxalsäureausscheidungen an beiden Tagen, getrennt nach Ileumneoblase-Patienten, Morbus Crohn-Patienten und Probanden	66
Abbildung 8	Abhängigkeit der Oxalatabsorption von der Ileumresektion bei der gesamten Morbus Crohn-Patientengruppe	68
Abbildung 9	Abhängigkeit der Oxalatabsorption von der Ileumresektion bei den 8 Morbus Crohn-Patienten mit Resektion	69

Abbildung 10	Abhängigkeit der Oxalatabsorption von der Darmresektion bei den 5 Morbus Crohn-Patienten mit Ileum- und Colonresektion	69
Abbildung 11	Abhängigkeit der Oxalatabsorption von der Ileumresektion bei der gesamten Ileumneoblase-Patientengruppe	71
Abbildung 12	Vergleich der mittleren Oxalatabsorptionswerte der Probanden und der Referenzgruppe	76

Tabellenverzeichnis

		Seite
Tabelle 1	Prävalenz des Harnsteinleidens bei Patienten mit Morbus Crohn in verschiedenen Ländern der Welt	32
Tabelle 2	Schematische Darstellung des Oxalat-Absorptionstests mit Angabe der Zeiten und der Urinsammelfraktionen	43
Tabelle 3	Spezifische Parameter zur Beschreibung des Patientenkollektivs mit Ileumneoblase (n=6)	45
Tabelle 4	Spezifische Parameter zur Beschreibung des Patientenkollektivs mit Morbus Crohn (n=9)	46
Tabelle 5	Spezifische Parameter zur Beschreibung des gesunden Vergleichskollektivs (n=12)	46
Tabelle 6	Getränkeplan für den Oxalat-Absorptionstest mit Angabe der Zeiten und Art der Flüssigkeitszufuhr	47
Tabelle 7	Speiseplan für den Oxalat-Absorptionstest mit Angabe der genauen Einnahmezeiten, sowie der Art und Menge der Speisen, gültig für beide Tage	48
Tabelle 8	Energiegehalt, Hauptnährstoffe und Calcium-, Magnesium- und Oxalatgehalt des Standardkostplans	49
Tabelle 9	Sammelfraktionen des Oxalat-Absorptionstests über 24h an zwei aufeinanderfolgenden Tagen	50
Tabelle 10	Zu bestimmende Harnparameter und ihre Bestimmungsmethoden	52
Tabelle 11	Referenzbereiche und Grenzwerte gemessener Harnparameter, modifiziert nach Hesse et al. 1994 und Hesse et al. 2002	52

Tabelle 12	Verwendete Chemikalien und Reagenzien zur Aufarbeitung der Urinproben für den [¹³ C ₂]Oxalatabsorptionstest	53
Tabelle 13	Kennzahlen des GC/MS-Gerätes	58
Tabelle 14	Mittlere Oxalatabsorption der Probanden, getrennt nach Männern und Frauen und für die Gesamtgruppe	61
Tabelle 15	Mittlere Oxalatabsorption der Morbus Crohn-Patienten, getrennt nach Männern und Frauen und für die Gesamtgruppe	62
Tabelle 16	Mittlere Oxalatabsorption der Ileumneoblase-Patienten, getrennt nach Männern und Frauen und für die Gesamtgruppe	62
Tabelle 17	Mittlere Oxalatausscheidung der Probanden an beiden Tagen, getrennt nach Männern und Frauen und für die Gesamtgruppe	64
Tabelle 18	Mittlere Oxalatausscheidung der Morbus Crohn-Patienten an beiden Tagen, getrennt nach Männern und Frauen und für die Gesamtgruppe	65
Tabelle 19	Mittlere Oxalatausscheidung der Ileumneoblase-Patienten an beiden Tagen, getrennt nach Männern und Frauen und für die Gesamtgruppe	65
Tabelle 20	Einzelauflistung der Morbus Crohn-Patienten mit Resektionslängen und Absorption	68
Tabelle 21	Einzelauflistung der Ileumneoblase-Patienten mit Resektionslängen und Absorption	70
Tabelle 22	Einzelauflistung der Morbus Crohn-Patienten unter Angabe der Darmresektionslängen, des postoperativen Zeitraumes und der manifesten Folgekomplikationen	72

Tabelle 23	Einzelauflistung der Ileumneoblase-Patienten unter Angabe der Darmresektionslängen, des postoperativen Zeitraumes und der manifesten Folgekomplikationen	73
Tabelle 24	Darstellung der beobachteten Häufigkeiten von Komplikationen nach Darmresektion bei Morbus Crohn-Patienten und Ileumneoblase-Patienten in Form einer Kreuztabelle	73
Tabelle 25	Darstellung der erwarteten Häufigkeiten von Komplikationen nach Darmresektion bei Morbus Crohn-Patienten und Ileumneoblase-Patienten nach dem Statistikprogramm von SPSS in Form einer Kreuztabelle	74
Tabelle 26	Mittelwerte der Oxalatabsorption in der Referenzgruppe, getrennt nach Männern und Frauen und für die Gesamtgruppe	75
Tabelle 27	Ausscheidung der allgemeinen Harnbestandteile an Tag 1 und Tag 2. Harnbestandteile in [mmol/l], Volumen in [l/24h]. Standardabweichung in Klammern () dargestellt	77
Tabelle 28	Mittlere AP(CaOx)-Indices der drei Gruppen an Tag 2	79

Abkürzungsverzeichnis

d	Tag (24 Stunden)
GC/MS	Gaschromatograph/Massenspektrometer
h	Stunde
kJ bzw. kcal	Kilo-Joule bzw. Kilo-Kalorien
kPa	Kilo-Pascal
l	Liter
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmol	Millimol
μmol	Mikromol
μCi	Mikrocurie
n	Stichprobenumfang
p	Signifikanzniveau
r	Korrelationskoeffizient
SD	Standardabweichung
U/min	Umdrehungen pro Minute

1. Einleitung

Epidemiologische Studien haben gezeigt, von welcher zentraler Bedeutung das Harnsteinleiden ist, vor allem in industrialisierten Ländern [Hesse und Siener 1997]. Schon in den sechziger Jahren wurden in einer Morbiditätsstudie 1% der Männer und 0,6% der Frauen als Harnsteinbildner erfasst [Vahlensieck et al. 1980].

Einer Studie von Hesse et al. 2003 zufolge, zeigen neuere Zahlen, dass in der Bundesrepublik Deutschland mittlerweile eine Prävalenz von 4,7% vorliegt (Anzahl der Personen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt an einem bestimmten Ort an einer bestimmten Erkrankung leiden), bei einer Inzidenz von 1,47% (Anzahl der Neuerkrankungen einer bestimmten Population in einer bestimmten Gegend im Laufe einer bestimmten Zeit). Die Tendenz ist steigend.

Bei diesen Zahlen lässt sich durchaus der Vergleich zu einer Volkskrankheit ziehen, wie zum Beispiel dem Diabetes Mellitus. Auch hier steigen Behandlungskosten immer weiter an, und es ergeben sich volkswirtschaftliche Ausfälle. Es ergibt sich also zwingend die Notwendigkeit von Metaphylaxeprogrammen zur Rezidivsenkung von Steinepisoden [Hesse 2002].

Calciumoxalatsteine machen rund drei Viertel aller Steine aus, die im Rahmen der Urolithiasis (Harnsteinleiden) eine Rolle spielen, wobei sie vor allem in Zusammenhang mit der großen Gruppe erworbener metabolischer Störungen auftreten [Stark und Hesse 2000]. Die Ätiologie ist multifaktoriell: es spielen sowohl nieder- und hochmolekulare Substanzen im Harn, die entweder als Promotoren oder Inhibitoren wirken, als auch genetische, konstitutionelle oder ernährungsbedingte Faktoren eine Rolle [Vahlensieck 1987]. Auch eine Medikamenteneinnahme, sowie das Vorhandensein von erkrankungsbedingten Stoffwechselstörungen, etwa eine Maldigestion oder Malabsorption bestimmter Stoffe, können sich auf die Zusammensetzung der Harnparameter und damit auf die Steinentwicklung auswirken.

Die übrigen 25% aller Harnsteine setzen sich zusammen aus den Harnsäuresteinen (Dihydrate und Urate), den Phosphatsteinen (Struvit, Carbonapatit und Brushit) und den selteneren Zystin-, Xanthin- und Ammoniumuratsteinen. Ätiologisch liegen diesen Steinarten vor allem diätetisch bedingte Harn-pH-Schwankungen, angeborene Stoffwechselstörungen oder rezidivierende Infektionen des Urogenitaltraktes zugrunde.

Aufgrund ihrer Häufigkeit und ihres recht spezifischen Entstehungsmechanismus nehmen die Calcium-Oxalat-Harnsteine in dieser Studie eine herausragende Rolle an.

Ganz entscheidend für die Entstehung von Calcium-Oxalat-Steinen ist die Oxalsäure. Oxalat ist ein Stoff, der zum einen als Endprodukt verschiedener Stoffwechselfvorgänge endogen synthetisiert wird, und zum anderen mit der Nahrung aufgenommen wird, um dann im Darm teilweise absorbiert zu werden. Die Ausscheidung erfolgt faecal und renal nach der Absorption.

Wird nun vermehrt Oxalat absorbiert, so resultiert eine Hyperoxalurie, welche scheinbar der wesentliche Faktor bei der Entstehung der Calcium-Oxalat-Urolithiasis ist [Robertson und Hughes 1993].

Es ist bekannt, dass Patienten mit Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, so beispielsweise der Morbus Crohn, eine erhöhte Oxalatabsorption aufweisen. Aber auch Resektionen verschiedenen langer Abschnitte des Dün- und Dickdarmes aus anderen Gründen führen zu Abweichungen in der Menge des absorbierten Oxalates [Andersson et al. 1978].

Die Frage ist nun, ob wir mit den bisherigen Kenntnissen Risikogruppen herausstellen können, die aufgrund einer Hyperabsorption von Oxalat zu der Bildung von Harnsteinen neigen.

2. Zielsetzung der Arbeit

Die Calciumoxalat-Nephrolithiasis tritt unter den Bedingungen einer gesteigerten Oxalsäureausscheidung im Urin auf. Ursache hierfür können eine erhöhte körpereigene Oxalsäureproduktion (endogenes Oxalat), eine erhöhte exogene Oxalatzufuhr oder eine gesteigerte gastrointestinale Oxalatabsorption sein.

Die Quantifizierung von Oxalsäure im Urin ist bei verschiedenen Patientengruppen heutzutage eine Routineuntersuchung geworden. Die Oxalsäure konnte jedoch lange Zeit nicht hinsichtlich des Ursprungs (endogen oder exogen) differenziert werden.

Von der Experimentellen Urologie der Urologischen Klinik und dem Labor für stabile Isotopen der Medizinischen Klinik der Universität Bonn wurde ein Oxalat-Absorptionstest entwickelt, bei dem das exogene Oxalat mit dem stabilen, nicht-radioaktiven Kohlenstoffisotop ^{13}C markiert ist. Dieser Test erlaubt es, den Stellenwert der intestinalen Absorption von ingestiertem Oxalat beim einzelnen Patienten herauszustellen, ohne Patient und Personal radioaktiver Strahlung oder unphysiologisch hohen Oxalatsdosen auszusetzen. Er ist dabei aber einfach anzuwenden und mehrmals wiederholbar.

Wir wissen durch die Untersuchung eines großen Kollektivs von gesunden Probanden, dass der Bereich einer physiologischen Absorption von Nahrungsoxalat in einem Bereich von 2 bis 20% mit einer hohen interindividuellen und einer hohen intraindividuellen Varianz schwankt [von Unruh et al. 2002].

Bei der Gruppe der Patienten mit Morbus Crohn ist eine enterale Hyperabsorption von Nahrungsoxalat mehrfach nachgewiesen worden, die in der Störung der funktionellen oder anatomischen Integrität des Darmes begründet ist.

Die Abteilung der Experimentellen Urologie der Urologischen Klinik der Universität Bonn sieht ein wichtiges Ziel ihrer Arbeit in der Erkennung von Risikopatienten bezüglich der Harnsteinentwicklung, um diesen eine adäquate prophylaktische Therapie zukommen zu lassen.

Folglich wurde bei dieser Studie ein Kollektiv von insgesamt 12 gesunden Probanden, 9 Morbus Crohn-Patienten, bei denen bereits Harnsteine diagnostiziert wurden, und 6 Ileum-Neoblase-

Patienten mittels des [$^{13}\text{C}_2$]Oxalat-Absorptionstests auf ihre intestinale Oxalatabsorption untersucht, um die folgenden Fragen zu beantworten:

0. Liegt bei Patienten mit Ileumresektion zur Anlage einer Ileum-Neoblase ein erhöhtes Harnsteinrisiko vor?
0. In wie fern ist die Oxalatabsorption und -ausscheidung bei Ileumneoblase-Patienten gegenüber einem Normalkollektiv bzw. einem Kollektiv harnsteinbildender Morbus Crohn-Patienten verändert?
0. Finden sich Veränderungen der Absorption in Abhängigkeit von dem Resektionsort oder der Resektionslänge?
0. Entsprechen die in dieser Studie gemessenen Absorptionen der gesunden Vergleichsgruppe denen aus vorherigen Studien an gesunden Probanden?
0. Sind bei den Patienten mit Darmresektion postoperativ Diarrhöen mit den dazugehörigen Malabsorptionssyndromen aufgetreten?
0. Sind andere für eine Harnsteinentwicklung relevante Urinwerte (Ca, Mg, Citrat) bei den Patienten gegenüber dem Normalkollektiv verändert?

3. Literaturübersicht

2.0 Oxalsäure

Die Oxalsäure, auch Ethandisäure oder Kleesäure genannt, ist eine der stärkeren Dicarbonsäuren, bestehend aus zwei Kohlenstoffatomen als Grundgerüst. Ihre pK-Werte liegen bei $pK_{a1}=1,46$ und bei $pK_{a2}=4,40$.

Demnach ist das Oxalat in der Lage, zwei Protonen abzugeben und über die freien Bindungsstellen verschiedene saure und neutrale Salze, Mono- und Diester, sowie Mono- und Diamide zu bilden. Die sauren Ester der Säure sind nichtflüchtige, thermisch instabile starke Säuren, die aber stabile Salze bilden, die wiederum dazu neigen, Doppel- und Komplexsalze zu bilden.

Die freie Säure mit einem Molekulargewicht von 90 ist wenig wasserlöslich. In Verbindung mit zweifach positiv geladenen Ionen, etwa dem Ca^{2+} , bildet sich ein Calciumsalz, dessen Löslichkeit noch wesentlich geringer ist: in 100g Wasser lösen sich bei 25 °C nur noch 0,0014g Calciumoxalat.

Gerade diese schwere Löslichkeit ist ausschlaggebend für die Pathologie des Calciumoxalat-Harnsteinleidens beim Menschen. Die Calciumoxalatsteine finden sich als Monohydrat (Whewellit, weitaus häufiger) und als Dihydrat (Weddellit) [Hautmann und Lutzeyer 1987].

Vorkommen

Die Oxalsäure ist eine der häufigsten Pflanzensäuren und findet sich vor allem in dem Sauerklee (*Oxalis acetosella*), auch in verschiedenen Samen, Gräsern, Blättern, Wurzeln und Rinden vieler Pflanzen. Die größten Oxalat-Lieferanten unter den Lebensmitteln und Getränken sind Rhabarber, Spinat, Schokolade und schwarzer Tee.

Kleine Mengen von Oxalat finden sich auch immer in Blut und Harn von Mensch und Tier. Dort entstammen sie dem Stoffwechsel von Glycin, Ascorbinsäure und Xylit. Die vom Menschen im Urin physiologisch ausgeschiedene Menge Oxalat beträgt 0,15-0,5 mmol/d [Falbe und Regitz 1995].

Oxalatmetabolismus

Dieser Unterpunkt gibt eine grobe Übersicht über die Wege, auf denen Oxalat dem Körperpool zugeführt wird, über seine Absorption und seine Ausscheidungswege.

Grundsätzlich wird unterschieden zwischen dem endogen synthetisierten Oxalat und dem von aussen mit der Nahrung zugeführten Oxalat, welches wiederum nur zu einem kleinen Teil im Gastrointestinaltrakt absorbiert wird.

Formal gesehen handelt es sich bei dem endogenen, in der Leber synthetisierten Oxalat um ein Stoffwechselendprodukt ohne wesentliche Funktion im menschlichen Organismus. Die gesamte Oxalsäure wird unverändert über die Nieren ausgeschieden, wobei das exogene Oxalat bei niedrigem Oxalatgehalt der Nahrung hiervon nur ungefähr 10% ausmacht.

Endogene Synthese des Oxalates

Die Leber stellt den Hauptsyntheseort der Oxalsäure dar. Die hohe Dichte verschiedener Enzyme und die Anhäufung der Vorläuferstoffe in diesem Organ schaffen hierfür gute Bedingungen. Als wesentliche Vorläufer der endogen hergestellten Oxalsäure gelten die Ascorbinsäure und die Glyoxyl- bzw. die Glykolsäure, die auch in der Abbildung 1 zu sehen sind:

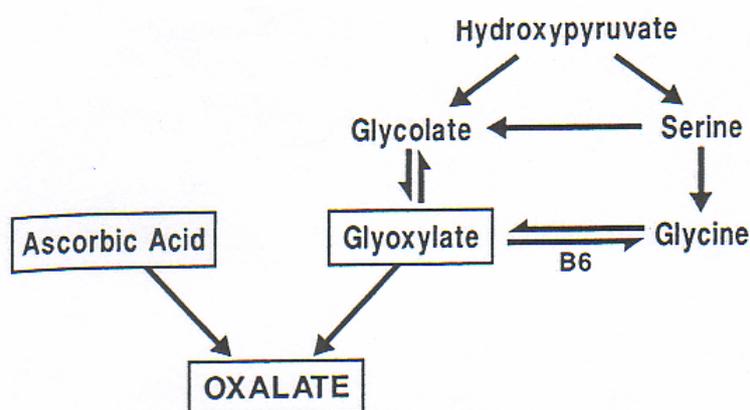


Abbildung 1: Vereinfachte Stoffwechselwege des Oxalats nach Williams und Wandzilak 1989.

1. Die Ascorbinsäure

Verschiedene Autoren, so etwa Hautmann und Lutzeyer 1987, Hesse 1982 und Williams und Wandzilak 1989 sind sich einig, dass etwa 10 bis maximal 50% des im Urin wiedergefundenen Oxalates aus der Oxidation von Ascorbinsäure (Vitamin C) zu Oxalat entsteht. Beteiligt an dieser Konversation unter Verwendung der ersten beiden Kohlenstoffatome des Vitamin C ist wohl die 2,3-Diketogluonsäure. Es scheint sich dabei jedoch um einen Prozess zu handeln, der bei niedrigen Ascorbinsäurekonzentrationen sättigbar ist. So fanden Williams und Wandzilak keine Zunahme des Oxalates im Urin nach einer sehr großen oralen Gabe von Ascorbinsäure. Andere Studien, zum Beispiel die von Chalmers und Mitarbeitern führten zu widersprüchlichen Ergebnissen.

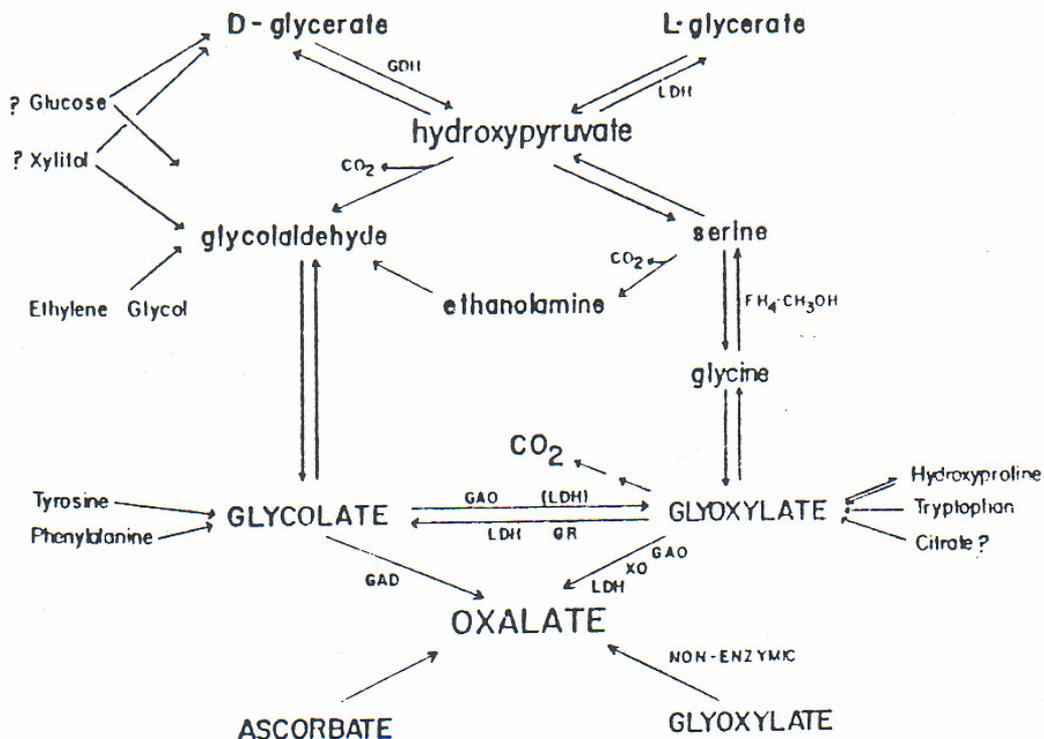


Abbildung 2: Erweiterter Oxalsäuremetabolismus (nach Richardson), Hautmann 1983

GAD: Glykolsäuredehydrogenase

GAO: Glykolsäureoxidase

GDH: Glyzeratdehydrogenase

GR: Glyoxylatreduktase

LDH: Laktatdehydrogenase

XO: Xanthinoxidase

2. Die Glyoxylsäure bzw. die Glykolsäure

In die Stoffwechselwege dieser beiden Stoffe laufen eine Menge verschiedenster Produkte ein. Dennoch sind diese Wege durch das Gleichgewicht, in dem ihre Produkte stehen, eng miteinander verbunden, wie Abbildung 2 zeigt.

In dieser Abbildung der Stoffwechselwege des Oxalates nach Richardson sieht man z.B. die verschiedenen Aminosäuren aus dem Eiweißabbau und ihren Beitrag zur Entstehung von Glyoxylat und Glykolat. Die Kohlehydrate, die Zuckeralkohole und das Ethylenglykol spielen in der Regel eine untergeordnete Rolle. Die enzymatische Umwandlung der beiden Säuren mit Hilfe der Enzyme Glykolsäureoxidase (GAO) und Glykolsäuredehydrogenase (GAD) scheint wohl den Hauptmechanismus der endogenen Oxalatsynthese auszumachen. Williams und Wandzilak schreiben diesem Mechanismus eine Bedeutung von 50 bis zu 70% zu und liegen damit leicht über dem von Hautmann und Lutzeyer angegebenen Wert von bis zu 40%.

Exogene Zufuhr von Oxalat

Wie bereits in Kapitel 3.1 erwähnt, gibt es einige Lebensmittel und Getränke mit sehr hohen Oxalatgehalten. Die meisten Lebensmittel sind jedoch arm an Oxalsäure. Die überwiegende Literatur ist sich einig, dass am Tag im Schnitt 100mg bis 1000mg Oxalat mit der Nahrung aufgenommen werden, je nach Ess- und Trinkgewohnheiten der verschiedenen Kulturen in verschiedenen geographischen Regionen. Eine ausgewogene Vollkostdiät, wie sie in Deutschland empfohlen wird, enthält ca. 100 mg Oxalat pro Tag.

Wichtig ist die Kenntnis des Oxalatgehaltes der Lebensmittel für Menschen mit Steinbildungsgefahr. Zu diesen gehören ein großer Kreis in unserer Gesellschaft, wie etwa alte Menschen (reduzierte Trinkmenge, gestörter Vitamin-D-Haushalt), Menschen mit Malabsorptionssyndromen (Calcium, Magnesium, Gallensäuren, freie Fettsäuren) oder Patienten mit gastrointestinalen Irritationen, die in einer Hyperabsorption von Oxalat resultieren [Schneider 2001]. Nähere Informationen dazu folgen in den Kapiteln 3.4 ff und 3.5 ff.

Absorption von Oxalat im Gastrointestinaltrakt

Der Oxalatverteilungsraum liegt bei Erwachsenen bei 32,5 l. Im steady-state verteilt sich in diesem Raum der gesamte Pool von ~ 3,5 mg Oxalat, der aus der endogenen Synthese in der Leber und von der passiven Diffusion aus dem Darmlumen herrührt. Mit einer Eliminationshalbwertszeit von 90 Minuten ist die turn-over-Rate des Oxalatpools sehr hoch [Hautmann und Lutzeyer 1987].

Viele Autoren [Binder 1974, Caspary 1977, Hautmann 1983, Hautmann und Lutzeyer 1987, Hesse 1982, Menon und Mahle 1982, Williams und Wandzilak 1989 und andere] berichten von der passiven, nicht-sättigbaren, freien Diffusion entlang des gesamten Magen-Darm-Traktes als dem Hauptmechanismus der Oxalatresorption aus dem Darmlumen in das Blut, entlang der gegebenen Konzentrationsgradienten, wobei dieser Prozess zwischen einer Konzentration von 10-200 mmol/l linear ist. Caspary 1977 hat weiterhin herausgefunden, dass die Absorptionsrate vom Duodenum bis zum Colon kontinuierlich zunimmt.

Fest steht, dass nur freie Oxalationen resorbiert werden können. Geht das Oxalsäure-Ion eine schwerlösliche Verbindung mit Calciumionen ein, so entstehen Komplexe, die nicht mehr nennenswert resorbiert werden können. In der Folge sinkt die gastrointestinale Absorptionsrate. Abbildung 3 beschreibt diesen Zusammenhang:

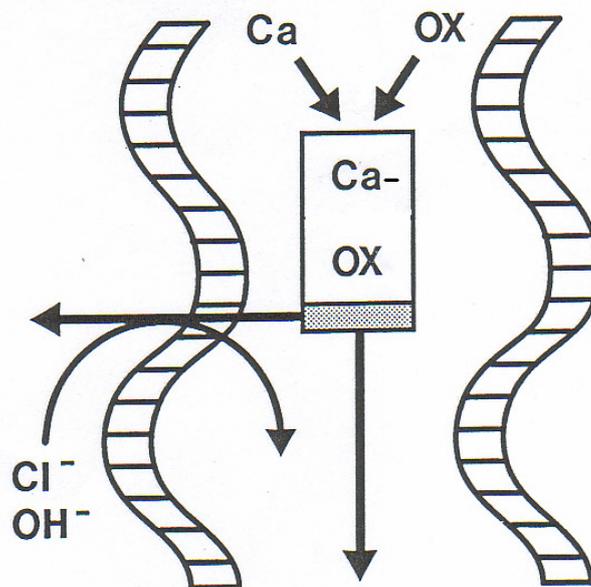


Abbildung 3: Gastrointestinale Oxalatabsorption nach Williams und Wandzilak 1989

Umgekehrt hat man in verschiedenen gastro-enterologischen Erkrankungen mit Malabsorptionssyndromen und Steatorrhö, wie etwa Morbus Crohn, chronischer Pankreatitis, diabetischer Enteropathie, Sprue, Dünndarmresektion und Leberzirrhose eine erhöhte Oxalatabsorption festgestellt [Caspary und Tönissen 1978, Smith et al. 1972], die nach der gängigen Lehrmeinung auf zwei Mechanismen beruht:

1. Fettmalabsorption

Die vermehrt anfallenden freien Fettsäuren gehen Verbindungen mit den freien intraluminalen Calciumionen ein. Diese Kalkseifen vermindern den Gehalt an komplexierungsfähigem Calcium und Oxalat kann vermehrt resorbiert werden.

2. Gestörte enterohepatische Gallensäurezirkulation

Die gestörte Gallensäurezirkulation verzögert einerseits die Resorption von freien Fettsäuren, so dass sich der oben beschriebene Mechanismus noch verstärkt. Hatch und Freel haben 1995 sogar eine wesentlich höhere Affinität des Calciums zu freien Fettsäuren als zu Oxalat beschrieben. Zum andern wird die Permeabilität des Colons für Oxalationen durch die Gallensäuren direkt erhöht, so dass auch hier vermehrt resorbiert wird.

Diese von Hofmann und anderen 1983 untersuchten Phänomene finden heute durchgehend Zustimmung.

Uneinigkeit herrscht jedoch noch auf dem Gebiet des Absorptionsmechanismus.

Entgegen den weiter oben beschriebenen Feststellungen gehen Hatch und Freel 1995 und Menon et Mahle 1982 von zusätzlichen aktiven Transportmechanismen über die Zellmembranen für Oxalat in Mensch und Tier aus. Auch Williams und Wandzilak beschreiben 1989 solche Studien. Hatch und Freel unterscheiden dabei einen passiven parazellulären Fluss und einen aktiven, energieabhängigen transzellulären Anionenaustausch, der jedoch dabei an Bedeutung hinter der passiven Diffusion zurücksteht.

Ausscheidung von Oxalsäure aus dem Körper

Es wurde bereits berichtet, dass das gesamte endogene und exogene Oxalat in Mengen von ungefähr 0,15-0,5 mmol/24h ohne jegliche Verstoffwechselung renal eliminiert wird [Williams und Wandzilak 1989].

Oxalat weist keine Eiweißbindung auf und kann so frei filtriert werden. Hierüber herrscht Einigkeit in der Literatur. Jedoch werden unterschiedliche Angaben über die weiteren Eliminationsverfahren gemacht. Diskutiert werden sowohl eine geringgradige Diffusion als auch eine Sekretion [Hesse 1982].

Hatch und Freel haben 1995 neben ihrer Entdeckung anderer aktiver Transportmechanismen für Oxalat im Darm bei Patienten mit chronischem Nierenversagen noch zusätzliche, extrarenale Eliminationsweisen für Oxalat aufgedeckt. So beschreiben sie eine deutliche Zunahme der

Oxalat-reduzierenden Mikroorganismen im Colon. Dies sehen sie, zusammen mit der aktiven Sekretion von Oxalat in das Darmlumen hinein, als einen wichtigen extrarenalen (faecalen) Eliminationsweg für Oxalat bei chronischem Nierenversagen an.

Zudem konnte für die Ausscheidung von Oxalat im Harn eine zirkadiane Rhythmik festgestellt werden. Entsprechend der Nahrungsaufnahme von Oxalat über Tag findet sich ein Maximum der Ausscheidung zwischen 14.00 und 17.00 Uhr und entsprechend ein Minimum der Ausscheidung zwischen 5.00 und 8.00 Uhr morgens [Vahlensieck et al. 1982].

Auch eine jahreszeitliche Schwankung tritt auf. Entsprechend dem Vorzug oxalathaltiger Nahrungsmittel in den Sommermonaten findet sich im Sommer der Höhepunkt der Oxalsäureausscheidung, welche mit der Steinhäufigkeit korreliert [Hautmann und Lutzeyer 1987]. Galosy et al. 1980 bieten die Theorie der gesteigerten Calciumabsorption nach Stimulation der Vitamin-D-Aktivität durch die vermehrte Sonnenlichtexposition während der Sommermonate als weitere Erklärung für die gehäufte Oxalatabsorption an.

3.2 Pathogenese des Oxalatsteins

Im Harn befinden sich zahlreiche lithogene Substanzen, deren Übersättigung zu einer Auskristallisation führen. Von Steinbildung spricht man dann, wenn diese Kristalle wachsen und aggregieren.

Bei den Calciumoxalatsteinen spielen Calcium und Oxalat die wesentliche Rolle an lithogenen Substanzen. Ihr Löslichkeitsprodukt (K_L) ist das Produkt aus der Konzentration an Kationen in der gesättigten Lösung (C_K^m) und der Konzentration an Anionen in der gesättigten Lösung (C_A^n):

$$K_L = C_K^m \cdot C_A^n$$

Diese Formel gilt für genau definierte Bedingungen wie Temperatur, pH-Wert und Volumen in dem System und weist dann einen konstanten Wert auf.

Es liegt also nahe, dass bestimmte diätetische oder medikamentöse Einflüsse sowie bestimmte Begleitstoffe des Calciumoxalates im Harn und die tägliche Trinkmenge des Patienten einen

weitreichenden Einfluss auf das Gleichgewicht haben können [Knappworst und Matouschek 1973].

Verschiedene Autoren haben in ihren Untersuchungen festgestellt, dass vor allem eine Erhöhung des Oxalatgehaltes im Urin zu einer Übersättigung des Harns führt und zwar in erheblich höherem Maße als beispielsweise eine Erhöhung der Calciumkonzentration [Borsatti 1991, Galosy et al. 1980 und Menon und Mahle 1982]. Borsatti berichtet sogar, dass eine Beziehung zwischen der Hyperoxalurie und der Anzahl der Steinepisoden pro Jahr besteht, sowie darüber hinaus zu der Anzahl der Kristalle und deren Größe.

Bei den Begleitstoffen im Harn muss man zwischen Steinbildungspromotoren (freies Calcium und freies Oxalat im Urin, in geringerem Umfang auch Harnstoff und höhermolekulare Stoffe, z.B. Proteine als Steinmatrix) und Steinbildungsinhibitoren unterscheiden. Im Wesentlichen gehören Magnesium und Citrat zu den Inhibitoren. Ihre Anwesenheit im Urin führt zu einer Bindung des Calcium in Form von Chelatkomplexen. Folglich fehlt ein größerer Anteil der Ionen, die am Löslichkeitsprodukt beteiligt sind, das Löslichkeitsprodukt wird verkleinert und es liegt weniger Kristallisation vor. Weiterhin werden das Kristallwachstum und die Aggregation unterbunden. Das Fehlen der Inhibitoren im Harn wird mittlerweile als ätiologischer Faktor zumindest bei einem Teil der Harnsteinbildner angesehen [Pak 1987]. Zu den weiteren, natürlich im Urin vorkommenden, Inhibitoren zählen Pyrophosphat, Glycosaminoglycane und Ribonucleinsäure [Lindsjö 1989].

Menon und Mahle fassen 1982 zusammen, dass Änderungen in der Oxalatexkretion zusammen mit einer Verringerung des Harnvolumens aufgrund zu geringer Flüssigkeitszufuhr die wichtigsten Kausalfaktoren darstellen, um die Wahrscheinlichkeit von Harnsteinbildung zu steigern. Im Umkehrschluss kann man folgern, dass eine ausreichende Trinkmenge pro Tag die Patienten vor der Steingenese bewahren kann. Doch gerade hier liegt das Hauptproblem der Patienten in Bezug auf ihre Compliance [Williams und Wandzilak 1989].

Eine Forschungsgruppe um Tiselius 1991 hat einen Index entwickelt, der im Hinblick auf das Calciumoxalat-Harnsteinleiden Aussagen über das Kristallisationsrisiko der lithogenen Substanzen Calcium und Oxalat im Harn zulässt. Der AP(CaOx)-Index berechnet sich wie folgt:

$$\text{AP(CaOx)} = A \cdot \text{Calcium}^{0,84} \cdot \text{Oxalat} \cdot \text{Magnesium}^{-0,12} \cdot \text{Citrat}^{-0,22} \cdot \text{Volumen}^{-1,03}$$

In diesem Produkt werden die verschiedenen inhibitorisch und promotorisch wirksamen Substanzen, die im Wesentlichen an der Steinbildung beteiligt sind, berücksichtigt und einander formal gegenüber gestellt. Andere Ionen, wie etwa Natrium, Kalium, Chlorid, Sulfat, Phosphat und Ammonium können bei diesem Index, wegen ihrer nur geringen Beteiligung an der Kristallisation, vernachlässigt werden. Der AP(CaOx)-Index ist im Gegensatz zu vorangehenden Risikoindices einfach im klinischen Routinebetrieb anzuwenden, weil ausschließlich die Bestimmung der in der Formel genannten Parameter und des Harnvolumens über einen bestimmten Zeitraum von Nöten sind [Tiselius 1991, Tiselius 1999].

Die Determinanten Calcium, Oxalat und Citrat werden in mmol pro Sammelzeitraum, das Volumen in Liter pro Sammelzeitraum angegeben. Bei dem Faktor A handelt es sich um einen Korrekturfaktor, der je nach Sammelperiode verschiedene Werte erreicht. In unserer Studie wurde der Urin über 24 h gesammelt, so dass der Faktor A = 1,9 beträgt.

Bei einer festgesetzten Flüssigkeitszufuhr von 1,5 Liter über 24 Stunden lassen sich die Werte sehr gut zum Vergleich zwischen verschiedenen Patienten und auch bei ein- und demselben Patienten im Verlauf seiner Erkrankung heranziehen, um Aussagen über das Kristallisationsrisiko zu treffen, denn die Urinübersättigung ist, wie weiter oben beschrieben, eine hinreichende Bedingung für den Beginn der Kristallisation [Tiselius 1991].

Zahlreiche Veröffentlichungen bestätigen, dass sich der AP(CaOx)-Index zur Berechnung der Übersättigung des Harns mit Calcium-Oxalat bewährt hat [Tiselius 1982, Tiselius 1989, Tiselius 1997, Tiselius 2001], auch in Hinsicht auf eine gute lineare Korrelation des Index in verschiedenen Sammelperioden sowie zwischen dem AP_{CaOx} und dem Risiko zur Calciumoxalatkristallisation in der Nacht und am Tag [Bek-Jensen und Tiselius 1998].

3.3 Hyperoxalurie

Per Definitionem spricht man von einer Hyperoxalurie, wenn die Oxalatausscheidung im Urin mehr als 0,5 mmol/24 h beträgt [Hesse 2002].

Sie kann eine exogene oder eine endogene Ursache haben. Der endogene Kausalfaktor ist die gesteigerte Synthese. Für die exogen verursachte Steigerung der Oxalatkonzentration im Urin sind mehrere Möglichkeiten anzuführen:

1. Erhöhte Zufuhr von Nahrungsoxalat.
0. Gesteigerte intestinale Absorption von Nahrungsoxalat.
0. Verminderter Abbau von Nahrungsoxalat durch Mangel an Oxalat-reduzierenden Darmbakterien.

Eine gesteigerte renal-tubuläre Elimination von Oxalsäure kann sowohl exo- als auch endogen bedingt sein.

Die formale Klassifikation der Hyperoxalurien umfasst die primäre Hyperoxalurie vom Typ 1 und 2 und die sekundäre Hyperoxalurie mit den Untergruppen „milde metabolische Hyperoxalurie“ und „enterale Hyperoxalurie“.

Die primären Hyperoxalurien (Oxalose)

Bei den primären Hyperoxalurien handelt es sich um genetisch determinierte Erkrankungen mit verschiedenen Enzymdefekten.

Typ 1: Es fehlt das Enzym Carboglykase. Typischerweise steigen die Glykolat- und die Glyoxylatwerte in der Leber an und stehen vermehrt als Substrate für die Oxalatsynthese zur Verfügung.

Typ 2: Es fehlt das Enzym D-Glycerinsäuredehydrogenase. Typischerweise bleiben die oben genannten Werte konstant oder sinken ab, jedoch wird Hydroxypyruvat angereichert, welches die Umwandlung verschiedener Substrate in Oxalat verhindert [Hesse 1982].

Die Klinik besteht aus maligner, rezidivierender Calciumoxalatsteinbildung, chronischem Nierenversagen und frühzeitigem Tod durch Urämie und ist allen primären Hyperoxalurien gemeinsam.

Die sekundären Hyperoxalurien

Die klassische sekundäre Hyperoxalurie kann durch Ethylenglykolvergiftung, Methoxyfluranarkose, Aspergillosiserkrankung, Glycinverabreichung während transurethraler Prostataresektion und exzessiver Vitamin C-Aufnahme bedingt sein. In der Klinik sind ebensolche Zustände jedoch eher selten anzutreffen.

Die milde metabolische Hyperoxalurie: Es handelt sich um eine metabolische und nicht absorptive Form der Hyperoxalurie, deren Ursache in den genannten Stoffwechselfvorgängen zu suchen ist [Lindsjö 1989]. Wobei Marangella et al. 1973 schon erste Hinweise gesehen haben, die auch hier die intestinale Hyperabsorption als plausibel erscheinen lassen.

Die enterale Hyperoxalurie: Diese Form der Hyperoxalurie tritt im Wesentlichen auf durch die intestinale Hyperabsorption des Nahrungsoxalates. Chadwick et al. beschreiben 1973 diesen Mechanismus für eine ganze Reihe gastroenterologischer Erkrankungen: Morbus Crohn und andere entzündliche Darmerkrankungen, chronisch-entzündliche Krankheiten des Pankreas und der Gallenwege, Zustand nach Dünndarm-, vor allem Ileumteilresektion und Bypasschirurgie zur Therapie einer Adipositas per magna. Hier spielen Malabsorption, insbesondere nichtabsorbierte Fett- und Gallensäuren, Steatorrhö und ein Mangel an Oxalobacter formigenes die entscheidende Rolle.

4.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)

Die Gruppe der entzündlichen Darmerkrankungen setzt sich aus der Colitis ulcerosa und dem Morbus Crohn zusammen.

Beide Erkrankungen weisen in der Bundesrepublik Deutschland eine Inzidenz von zwei bis sechs Neuerkrankungen pro Jahr auf 100.000 Einwohner auf. Der Häufigkeitsgipfel einer Neuerkrankung liegt zwischen 20 und 40 Lebensjahren, wobei bei dem Morbus Crohn insbesondere eine familiäre Häufung zu beobachten ist.

Generell tendieren die „industrialisierten Länder“ zu einer Zunahme der Erkrankungshäufigkeit der oben genannten chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

Bis heute ist die genaue Ätiologie unbekannt. Diskutiert werden Autoimmunerkrankungen, Störungen der Immunregulation auf dem Boden einer genetischen Disposition, sowie die Auslösung der Krankheiten durch eine Infektion (bedingt durch Umwelt- und Nahrungseinflüsse, Mycobacterium paratuberculosis oder Masernviren).

Es folgen jeweils drei pathogenetische Faktoren aufeinander:

1. Unbekannte Auslöser aktivieren lymphatische Zellen der Darmwand (GALT = gut-associated lymphoid tissue bzw. MALT = mucosa-associated lymphoid tissue).
2. Bildung von Entzündungsmediatoren.
3. Ausbildung lokaler Gewebsschädigungen mit Erosionen, Nekrosen und Ulzerationen.

3.4.1. Morbus Crohn als Beispiel einer CED

Synonym: Enterocolitis regionalis, Ileitis terminalis

Definition : Diskontinuierliche, segmental auftretende Entzündung der Schleimhaut und auch der tiefen Wandschichten des gesamten Gastrointestinaltraktes mit häufigster Lokalisation im terminalen Ileum und proximalen Colon.

Generell kann die schubweise auftretende Entzündung in allen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes auftreten, vom Mund bis zum Anus. Die befallenen Segmente imponieren makroskopisch durch eine transmurale Entzündung aller Wandschichten mit ödematöser und fibrotischer Verdickung bis hin zu lokalen Stenosen. Histologisch finden sich Epitheloidzellgranulome mit mehrkernigen Riesenzellen, mucöse Fissuren und Fistelbildung. Klinisch klagen die Patienten über Abdominalschmerzen mit Diarrhö (meist ohne blutige Beimengung) und Appendicitis-ähnliche Symptome, wie kolikartige Schmerzen im rechten Unterbauch, eventuell tastbare und druckschmerzhaft Resistenzen, sowie leicht erhöhte Temperaturen.

Eine Fülle extraintestinaler Manifestationen ist ebenfalls bekannt:

- Haut (Zinkmangeldermatose, selten Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum).
- Gelenke (Arthritis, ankylosierende Spondylitis, meist HLA-B27 positiv).
- Augen (Episkleritis, Iritis, Uveitis, Keratitis, etc.).
- Leber (primär sklerosierende Cholangitis, seltener bei Colitis ulcerosa).

Gewichtsverlust, bedingt durch ein Malabsorptionssyndrom, ist eine häufig bei Morbus Crohn-Patienten zu beobachtende Komplikation. Die Darmoberfläche ist, durch die ausgeprägten Entzündungsherde, nicht in der Lage, eine funktionsgerechte Resorption durchzuführen. Durch den vornehmlichen Ileumbefall treten spezifische Resorptionsstörungen auf:

- Megalöblastäre Anämie durch Störung der Vitamin B₁₂-Aufnahme.
- Chologene Diarrhö durch gestörte Gallensäurenrückresorption aus dem enterohepatischen Kreislauf mit nachfolgend erhöhtem Risiko für Cholesterin-Gallensteine (ca. 34%) und Oxalat-Nierensteine (10%). Ursachen sind hier zum einen in der Dehydratation durch große Flüssigkeitsverluste und durch die verminderte Oxalatbindung im Darm lumen zu sehen (malabsorbierte Gallensäuren stören die Fettverdauung. Die freien Fettsäuren binden an intraluminales Calcium und reduzieren so den Anteil des komplexierten und nicht-resorbierbaren Oxalats).

Darmstenosen mit Ileus und seltenen Perforationen, sowie häufig auftretende Fisteln und anorektale Abszesse sind weitere Komplikationen, die im Zusammenhang mit der Erkrankung auftreten.

Der Morbus Crohn verläuft schubweise mit häufigen Rezidiven: 30% nach einem Jahr und 40% nach zwei Jahren. Ein chronischer Verlauf liegt vor bei Persistenz der Krankheitssymptome über sechs Monate.

Aktivitätsindices, die sich aus klinischen und laborchemischen Faktoren zusammensetzen, z.B. der CDAI = Crohn's Disease Activity Index (USA) oder SAI = Severity Activity Index (Europa), haben sich zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs bewährt.

3.4.2 Therapie des Morbus Crohn

Eine ursächliche Therapie, im Sinne einer Heilung der Krankheit, konnte bis heute noch nicht entwickelt werden.

Die gängigen Therapieschemata sind auf eine Linderung der Beschwerden, einer Minderung der Komplikationsrate und der Verzögerung eines Rezidivs ausgerichtet.

Es muss unterschieden werden zwischen konservativer Therapie und chirurgisch-interventioneller Therapie.

Konservativ: Diese Behandlungsform ist vor allem auf den akuten Schub und eine chronische Aktivität ausgerichtet. Glucokortikoide hemmen die akute Entzündungsreaktion. In Einzelfällen übt Azathioprin eine mäßig immunsuppressive Wirkung zwischen den Schüben aus. Bei Colonbefall sind auch Sulfasalazin, 5-Aminosalizylsäure und Disalizylsäure geeignet.

Bei Fistelbildung ist ein Therapieversuch mit Metronidazol i.v. durchaus sinnvoll, wegen seiner bakteriziden Wirkung auf anaerobe Darmbakterien.

Weiterhin hat sich eine ausschließlich parenterale Ernährung mit Substitution der verlorengegangenen Bedarfsstoffe (Eiweiß, Kalorien, Elektrolyte, Vitamin B₁₂, fettlösliche Vitamine A, D, E, K und Calcium), neben einer psychosomatischen Hilfestellung, bewährt.

Chirurgisch: Die Rezidivrate ist bei dieser Erkrankung enorm hoch: 70% innerhalb von 15 Jahren. Diese Zahl verdeutlicht die Indikation zur Operation im Falle von Komplikationen beziehungsweise bei Therapieresistenz. Sowohl Akut- wie auch Elektiveingriffe resultieren häufig in einer Ileozökalresektion oder einer rechtsseitigen Hemicolektomie mit Resektionslängen von jeweils ca. 60 bis 80 cm Länge. Die Anastomose erfolgt dabei in aller Regel zwischen Ileum und Colon ascendens oder Colon transversum. Das Prinzip des chirurgischen Vorgehens basiert auf dem der darmerhaltenden „minimal surgery“. Eine Resektion des Entzündungsherdes heilt die Krankheit nicht und hat auch keinen Einfluß auf spätere Rezidiventwicklung, also versucht man möglichst viel des gesunden Gewebes zwischen den „skip lesions“ zu schonen. Darüber hinaus besteht ein gesicherter Zusammenhang zwischen zunehmender Resektionslänge und dem Risiko für bzw. dem Auftreten von Begleiterkrankungen wie Chole- und Urolithiasis und Malabsorptionsyndromen.

3.4.3 Prävalenz der Urolithiasis bei Patienten mit Morbus Crohn und in der Normalbevölkerung

Nach Vahlensieck et al. 1982 liegt die Prävalenz der Urolithiasis der Normalbevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland bei 4,08%. Eine Studie aus dem Jahre 2000 nach Hesse et al. 2003 benennt eine Prävalenz von 4,7%.

Die Datensammlung von Schneider 2001 zeigt für das europäische Ausland ähnliche Zahlen auf, wobei Schneider jedoch auf die Rolle der allgemeinen Ernährungssituation der Bevölkerung bei der Harnsteinentwicklung hinweist. Er beschreibt eine deutlich seltenere Manifestation von Harnsteinen während der Weltkriege und der Nachkriegszeiten sowie eine Zunahme der Harnsteinbildung in Zeiten und Ländern der Prosperität. Hesse et al. 2003 belegen mit ihrer breit angelegten Studie ebenfalls eine Zunahme sowohl der Prävalenz als auch der Inzidenz des Harnsteinleidens in der deutschen Bevölkerung in den Jahren zwischen 1979 und 2000.

Für Morbus Crohn Patienten ist eine gleichgerichtete Entwicklung belegt (1962: 6,3% gegen 1987: 12%)

Diese Daten epidemiologischer Studien deuten an, dass bei der multifaktoriellen Harnsteinpathogenese in verschiedenen Ländern mit durchaus unterschiedlichen Prävalenzquoten zu

rechnen ist. Manganiotis et al. 2001 beschreiben für Nordamerika z.B. eine Prävalenz der Steinbildung in den Harnwegen von 2-3% in der Allgemeinbevölkerung.

In der aktuellen Literatur finden sich zur Steinhäufigkeit bei Crohn-Patienten unterschiedliche Angaben, wie Tabelle 1 zeigt. Einer Studie aus Japan zufolge liegt dort die Prävalenz für Urolithiasis bei entzündlichen Darmerkrankungen im Sinne eines Crohn bei 4,7% [Sato et al. 1999]. Manganiotis et al. beschreiben 2001 für Nordamerika eine Prävalenz von bis zu 19% in der Gruppe der Morbus Crohn-Patienten. Die deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten hat in der Zeitschrift für Gastroenterologie 2003 eine Zahl von 8-19% Harnsteinprävalenz unter den Patienten mit einer Morbus Crohn-Erkrankung veröffentlicht.

Tabelle 1: Prävalenz des Harnsteinleidens bei Patienten mit M. Crohn in verschiedenen Ländern der Welt

BRD	8-19 %	Leitlinien der DGVS 2003
Nord Amerika	bis zu 19 %	Manganiotis et al. 2001
Japan	4,70%	Sato et al. 1999

3.5 Radikale Zystektomie und Möglichkeiten der Harnableitung

Die radikale Zystektomie stellt das Standardverfahren zur Therapie von muskelinvasiven Blasenkarzinomen im Sinne einer adäquaten lokalen Tumorkontrolle dar. Durch frühe Diagnosestellung, optimierte Patientenselektion und perioperative Betreuung sowie verbesserte Operationstechniken konnte die Komplikationsrate von ca. 35% vor 1970 auf unter 10% heute und die Mortalitätsrate von zuvor 20% auf etwa 2% gesenkt werden.

Für die radikale Zystektomie bestehen verschiedene Indikationen:

- Die Entfernung niederdifferenzierter oberflächlicher Tumoren / Carcinoma in Situ (CIS) nach fehlgeschlagener lokaler Therapie.
- Die kurative Therapie muskelinvasiver Blasenkarzinome ($\geq pT_2$), beziehungsweise auch fortgeschrittener Blasenkarzinome (T_{3b} , No/+) über die Organgrenzen hinweg, mit oder ohne Lymphknotenbefall, in Kombination mit adjuvanter Chemotherapie.
- Die palliative Therapie weit fortgeschrittener Blasenkarzinome (T_4 , N+) mit Infiltration der Nachbarorgane und Befall der Lymphknoten zur Verbesserung der Lebensqualität bei Tumorkomplikationen.

Die Frage nach der Form der Harnableitung in Folge der Blasenentfernung ist abhängig von individuellen physischen und psychischen Gegebenheiten des Patienten, Erfahrungen und Präferenzen des Operateurs und Art und Ausdehnung des Tumors [Lampel und Thüroff 1998].

Grundsätzlich steht eine große Zahl möglicher Verfahren zur Auswahl:

- **Die Harnleiterdarmimplantation.** Ursprünglich 1852 von Simon beschrieben, 1911 von Coffey durch eine antirefluxive Harnleiter-Darm-Anastomose modifiziert. Bei diesem Verfahren werden, wie Abbildung 4a zeigt, die Ureteren direkt in das Rectosigmoid eingepflanzt, wobei der Analsphinkter zum Erhalt der natürlichen Kontinenz genutzt wird. Die zu der Zeit noch häufig vorkommenden Komplikationen in Form von metabolischen Entgleisungen, rezidivierenden Pyelonephritiden oder Hydronephrosen, konnten durch das Prinzip des Sigma-Rectum-Pouches (Mainz-Pouch 2) (Abbildung 4b) minimiert werden. Dieses Verfahren stellt eine Neubelebung der Harnleiterdarmimplantation unter Berücksichtigung des Niederdruckprinzips durch Detubularisation dar (vgl. Kapitel 3.5.1).
- **Die inkontinenten Harnableitungen.** Hierunter werden die Conduite aus verschiedenen Darmabschnitten zusammengefasst (Abbildung 4c-d). Erstmals 1950 durch Bricker als Ileum-Conduit beschrieben und seitdem weltweit anerkannt wegen der technisch einfachen Durchführbarkeit der Operationen, bei denen die Harnleiter oral und ohne speziellen Refluxschutz an ein Darmrohr angeschlossen werden mit aboraler Stomakonfiguration ohne Kontinenzmechanismus. Der kontinuierlich tröpfelnde Urin wird dann in einem auf der Bauchhaut aufklebbaren Beutel aufgefangen. Eindeutig vorteilhaft bei dieser Technik ist die einfache Durchführbarkeit und die geringere Operationsbelastung für den Patienten, jedoch zeigen sich im Langzeit-follow-up schwerwiegende Komplikationen, wie Elongation und Abknickung des Interponats mit konsekutiver Harnstauung, die bei den Dickdarm-Conduiten (Sigma-Conduit und Transversum-Conduit) allerdings weniger ausgeprägt sind.
- **Die kontinenten Harnableitungen** sind ein sehr großes Feld. Grundlegend werden die orthotope Blasensubstitution (Abbildung 4e) und die heterotope Form der kontinenten kutanen Harnableitung unterschieden. Bei letzterer wird ein intestinales Reservoir mit einem speziellen Kontinenzmechanismus versehen, dessen trockenes Stoma entweder im Unterbauch oder kosmetisch günstiger im Nabelhauttrichter platziert wird (Abbildung 4f).

Allen Formen der kontinenten Harnableitung ist die Konstruktion eines intestinalen Reservoirs gemeinsam, welche sich jedoch durch die Wahl der verwendeten Darmabschnitte (Dünndarm, Dün- und Dickdarm, Dickdarm) und die Länge der Darmsegmente, die Konfiguration der Segmente (z. B. U-Form, S-Form, W-Form), die Art der Ureterenimplantation, bzw. des Harnleiteranschlusses, sowie durch die Art des Kontinenzmechanismus, unterscheiden [Lampel und Thüroff 1998b].

In Kapitel 3.5.1 wird am Beispiel der Ileum-Neoblase nach Hautmann die kontinente Harnableitung näher beschrieben.

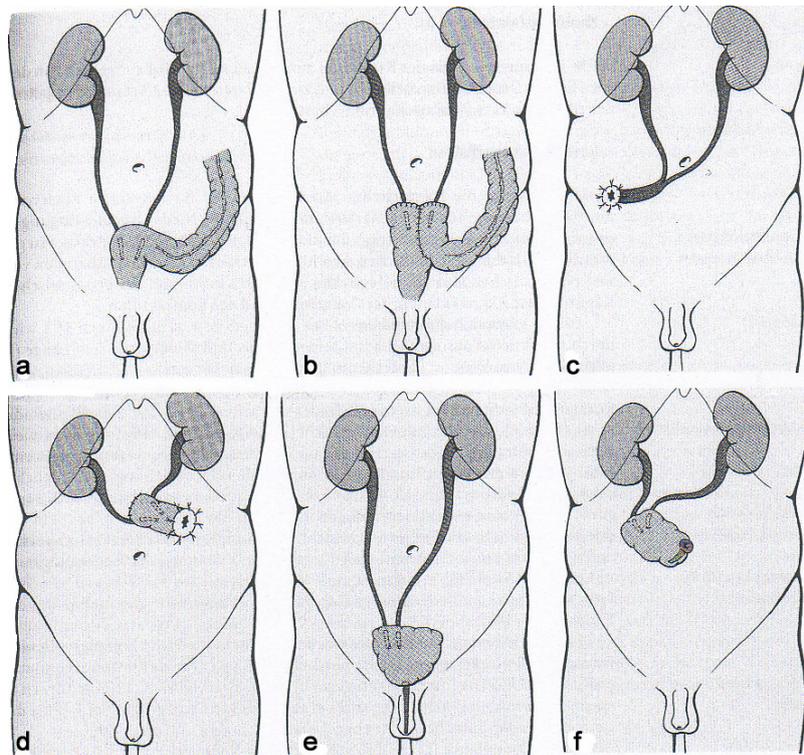


Abbildung 4: Verschiedene Möglichkeiten der Harnableitung nach Lampel und Thüroff 1998b (a-f)

- d) Harnleiterdarmimplantation (Simon, Coffey)
- e) Sigma-Rektum-Pouch (Mainz-Pouch 2)
- f) Ileum Conduit (Bricker)
- g) Transversum Conduit
- h) Orthotope Harnableitung (z.B. Ileum-Neoblase)
- i) Heterotope (kontinente kutane) Harnableitung

3.5.1 Die Ileum-Neoblase nach Hautmann als orthotoper Blasenersatz

Der orthotope Blasenersatz gilt heute, sofern die Umstände es zulassen, als Methode der Wahl zur Harnableitung nach radikaler Zystektomie.

Es haben sich konkrete Vorstellungen entwickelt, wie eine ideale Darmersatzblase auszusehen hat. Hautmann et al. formulierten 1996: „Das ideale Reservoir hat eine große Kapazität, einen niedrigen Druck, ist nicht refluxiv, hat eine wenig bis nicht absorbierende Oberfläche und erlaubt die willkürliche Miktion. Die Kontinenz wird durch den externen Sphinkter garantiert und die Miktion durch die Bauchpresse gemeinsam mit der Relaxation des externen Sphinkters bewerkstelligt“.

Hautmann ist der Erstbeschreiber der Ileumneoblase, bei der circa 60-70 cm terminalen Ileums verwandt werden, jedoch unter Belassung der Ileocöcalklappe und der letzten 20-30 cm davorliegenden Ileums. Dabei hat er sich das Prinzip von Kock zunutze gemacht: um ein Niederdrucksystem zu erhalten, wird die gerichtete Darmperistaltik durch eine longitudinale, anti-mesenteriale Schlitzung zerstört (Abbildung 5a). Nach Anordnung des geschlitzten Ileums in W- oder M- Form erhält man durch Seit-zu-Seit-Anastomose der Schenkel eine Ileum-Platte und schließlich eine kugelige Neoblase, welche an den Harnröhrenstumpf anastomosiert wird. Die Verbindung zu der Harnröhre gelingt durch Präparation eines zungenförmigen Lappens an der tiefsten Stelle des geschlitzten Ileums mit Exzision eines kleinfingerdurchgängigen Stückes für die spätere ileo-urethrale Verbindung (Abbildung 5b). Die Ureteren sind nach der Technik von Le Duc oder Camey an die Neoblase angeschlossen.

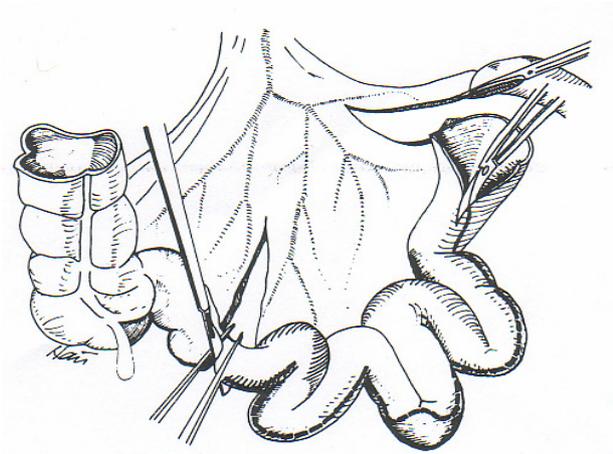


Abbildung 5a: Prinzip der antimesenterialen Schlitzung nach Resektion des Darmsegmentes (nach Hautmann 1987)

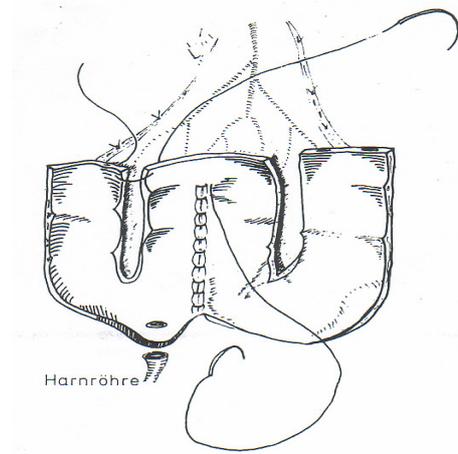


Abbildung 5b: Präparation des entnommenen Darmsegmentes für die spätere Neoblase mit Ileo-urethraler Anastomosenvorbereitung (nach Hautmann 1987)

Die Resektionsenden, von denen zuvor das Ileumsegment entnommen wurde, werden End-zu-End-anastomosiert, um die regelrechte Kontinuität des Darmes wieder herzustellen.

Hautmann et al. 1987 konnten in Studien an zunächst 11 Patienten zeigen, dass die reine Ileumneoblase im Vergleich zu anderen Formen der kontinenten Harnableitung [Kock-Pouch (Ileum, U-Form, gedoppelt), Camey (Ileum, U-Form), Mainz-Pouch (Ileozökum, S-Form) und „Le Bag“] eine Reihe definitiver Vorteile aufweist.

4. Die Ileocöcalklappe und das späterminale Ileum bleiben erhalten.
4. Die operative Technik ist einfach, sicher und zuverlässig. Sie erfordert kein Kock-Ventil, keine 180-Grad-Rotation des Reservoirs für die urethrale Anastomose und besitzt einen einfachen Antirefluxschutz.
4. Die Entwicklung einer erkennbaren Blasenersatzsensorik trat bei allen 11 Fällen auf.
4. Die Ileum-Ersatzblase hat die niedrigsten Drücke aller Reservoirs, wahrscheinlich deshalb, weil sie ausschließlich Ileum benutzt und anstelle eines schlauchförmigen Gebildes ein kugeliges Reservoir ist [Hautmann et al. 1987].

Weitere, wesentlich größer angelegte Studien [Hautmann et al. 1999, Kulkarni et al. 2002, Miller 1991 und Steiner et al. 1994] konnten diese Ergebnisse bestätigen, auch in noch kleineren Serien [Melchior et al. 1986 und Soulié et al. 2003].

Serfas 1994 beschreibt darüber hinaus noch den positiven Effekt des verbleibenden terminalen Ileums und der Ileocöcalklappe: „Ohne die Regelwirkung der Ileocöcalklappe sinken die Verweils- und Kontaktzeiten der Darminhaltsstoffe. Die Konsequenzen sind chronische Durchfälle und Malabsorptionen“. Weiterhin verweist er auf die Wichtigkeit des terminalen Ileums als fast ausschließlicher Ort der Gallensäuren-, Vitamin B 12- und Ionenresorption von Natrium, Chlorid und Wasser.

Der wohl bedeutendste Vorteil der Ileumneoblase nach Hautmann besteht in der erhaltenen Miktion via naturalis und dem ungestörten Body-Image [Petriconi et al. 1996].

3.5.2 Funktionelle Ergebnisse der Ileum-Neoblase und Komplikationen

Hautmann und Mitarbeiter haben 1999 eine große Studie abgeschlossen, bei der 363 Patienten in einem Zeitraum von 11 Jahren hinsichtlich der Komplikationen, die nach einer solchen Operation auftreten, und der funktionellen Ergebnisse der Harnableitung durch eine ileale Ersatzblase nachuntersucht wurden.

Die Neoblase weist bei geringeren Drücken eine höhere Kapazität auf als andere herkömmliche Reservoirs. In dieser Hinsicht zeigen sich gerade für die postoperative Kontinenz hervorragende Ergebnisse.

Hautmann und Mitarbeiter haben über elf Jahre hinweg urodynamische Untersuchungen durchgeführt und die Patienten zu ihrem subjektiven Befinden bei der Frage nach Kontinenz in Form eines standardisierten Fragebogens befragt. Bei Abschluß der Untersuchung nach 11 Jahren waren 95% der Patienten so weit kontinent, dass sie entweder trocken waren oder nicht mehr als eine Vorlage während des Tages sowie während der Nacht gebrauchen mußten. Hautmann et al. 1999 beschreiben das Hauptproblem in Hinsicht auf die Kontinenz während der Nacht mit dem Erschlaffen des externen Urethrasphinkters im Schlaf.

Diese Werte wurden bereits ab dem fünften postoperativen Jahr erreicht, wobei bereits ein Jahr nach dem Eingriff schon 92% der Patientenangaben, mit ihrer Kontinenzrate zufrieden zu sein. Das Harnvolumen, welches die Neblasen halten, liegt im Durchschnitt bei 768ml (330-2000ml), mit einem maximalen intravesicalen Druck von 12,3cm Wassersäule bei halber Füllung und 30cm Wassersäule bei absoluter Füllung. Der durchschnittliche Miktionsdruck liegt bei 71cm Wassersäule hervorgerufen durch Bauchpresse mit einem mittleren Restharnvolumen von 18ml. Im Schnitt liegt die Blasenentleerungsfrequenz bei 5,2 Miktionen pro Tag und 1,2 in der Nacht. Gut die Hälfte der Patienten (53,5%) gab an, die Nacht durchzuschlafen.

Weiterhin wurden eine Reihe früher (bis 3 Monate postoperativ) und später (ab 3 Monaten nach dem Eingriff) Komplikationen erfasst. Zu den häufigsten Neblasen-assoziierten Komplikationen gehörten anhaltende Urinleckage aus der ileourethralen Anastomose (6,6%) oder der ileoureteralen Anastomose (1,1%), Pyelonephritis (7,4%) und symptomatische Obstruktion der ileourethralen Anastomose (3%), davon 2,2% durch Mucustamponade bedingt.

Die Spätkomplikationen, die chirurgischer Intervention bedurften, traten in Form von ileoureteralen Stenosen (3,3%) und Neblasen-Darm-Fisteln (1,1) auf. Andere konnten endoskopisch behandelt werden: ileoureterale Strikturen (9,3%), ileourethrale Strikturen (2,2%), Mucustamponade mit Harnverhalt (3%) und Steinformation (0,8%).

Weitere operationsbedingte, aber nicht Neblasen-assoziierte Komplikationen werden hier nicht aufgelistet.

Eine Vielzahl weiterer Studien an kleineren Gruppen und in kürzeren Beobachtungszeiträumen, spiegelten ähnliche Zahlen wieder [Kulkarni et al. 2002, Soulié et al. 2003, Steiner et al. 1994].

Lampel und Thüroff 1998 weisen zudem noch auf eine weitere Spätkomplikation hin. Das ausgeschaltete Darmsegment, welches in das Reservoir umgewandelt wird, zeigt gute Adaptationsvorgänge an die neue Funktion: Morpheveränderung und damit Funktionsverlust der Mikrovilli, Abnahme der Mikrovilli- und Darmepithelzellendichte bei relativer Zunahme der Becherzellen, welches alles zusammen in einer Abnahme der resorptiven Fähigkeiten des Oberflächenepithels resultiert [Gottfried et al. 1993]. Und doch ist die Ausbildung epithelialer Neoplasien, und damit die Ausbildung von Malignomen, wahrscheinlich. Insbesondere deshalb, aber auch wegen der anderen zahlreichen Komplikationen, ist eine intensive Nachsorge obligat.

Hautmann et al. 1999 kommen in ihrer oben beschriebenen Studie zu dem Schluss, dass eine ideale, komplikationsfreie, künstliche Harnableitung nicht existiert, dass aber die Konstruktion einer ilealen Neoblase mit ihren guten Ergebnissen im Bereich der Kontinenz und dem erhaltenen Body-Image mit natürlicher Miktion und den vergleichsweise geringen, annehmbaren Komplikationsraten, im Gegensatz zu anderen Verfahren der Harnab- und Umleitung eine ausgezeichnete Methode darstellt. Diese Schlussfolgerung wird von anderen Autoren übereinstimmend bestätigt.

3.5.3 Metabolische Komplikationen der Ileumneoblase

Die Tatsache, dass Darm ursprünglich nicht als Reservoir für Urin gedacht war, lässt den Schluss zu, dass die heutigen Verfahren der Ersatzblasenkonstruktion aus verschiedenen Darmsegmenten zu zahlreichen metabolischen Störungen führen, klinisch irrelevante, aber auch lebensbedrohliche Entgleisungen eingeschlossen.

Zu den eindeutigen Risikofaktoren gehören:

- Der Darmabschnitt, der für die Rekonstruktion ausgewählt wurde.
- Die Größe der Mukosaoberfläche, die mit dem Urin in Kontakt steht.
- Die Kontaktzeit zwischen Urin und Darm (eine Funktion der Reservoirgröße).
- Die Konzentration der gelösten Stoffe im Urin, die renale Funktion, der Urin-pH und seine Osmolalität.

Anhand zweier sehr ausführlicher Literatursammlungen zu diesem Thema [Gerharz et al. 2003 und Topoll 1996] möchte ich eine kurze Übersicht über die zu erwartenden und über die erwiesenen metabolischen Komplikationen bei kontinenter Harnableitung durch die Ileum-Neoblase geben.

Es muss unterschieden werden zwischen den metabolischen Störungen, die aufgrund von Interposition des Darmes in den Harntrakt auftreten und denen, die als Folge der verminderten Resorptionsfläche nach Darmresektion auftreten.

Zu den Störungen nach Interposition gehören:

1. Elektrolytverschiebung und Säure-Basen-Haushalt

Die metabolische Acidose wird definiert durch ein Absinken des Standard Plasma Bicarbonates im Blut und tritt je nach Untersucher und Untersuchungsmethode bei bis zu 100% aller Patienten auf, vornehmlich bei Patienten mit Uretersigmoidostomie. Der pathophysiologische Mechanismus beruht auf der Absorption von Chloridionen und auf der Sekretion von Bicarbonat. (Absorption von Ammoniumchlorid, Metabolisierung zu Harnstoff in der Leber und renale Elimination. Jedoch Re-Metabolisierung zu Ammonium durch harnstoffspaltende Bakterien und Enzyme in der intestinalen Mukosa des Reservoirs. Austausch von Chlorid- gegen Bicarbonationen in der Darmmukosa zum Erhalt der Elektroneutralität.) Alkalisierende Therapie, durch orale Gabe von Bicarbonat, ist ohne wesentliche Nebenwirkungen erfolgreich.

2. Funktion der Niere

Bei etwa 20% der Patienten ist über die Jahre eine geringfügige Abnahme der glomerulären Filtrationsrate zu sehen. Diese Störung tritt seltener auf bei Patienten mit ilealen Reservoirs und wird überwiegend auf chronische Retentionen oder Infektionen durch inadäquate Katheterisierung und schlechte Compliance, uretero-ileale Stenosen und hohe Reservoirdrücke zurückgeführt.

3. Osteopathie

Eine Acidose kann zu Osteopathie führen. Zum einen über die gegenregulatorische Bicarbonatfreisetzung aus dem Knochen mit nachfolgenden Calcium- und Phosphatverlusten, zum anderen durch Beeinflussung der renalen Hydroxylase, welche Vitamin 25-OH-D₃ in 1,25-(OH)₂-D₃ umwandelt. Durch die dann gegebene Hypocalcämie entsteht ein Hyperparathyreoidismus mit weiterer Mobilisation von Knochenmineralien. Auch hier kann die orale Gabe von Bicarbonat die Knochendemineralisation vermindern. Die Untersuchung von Topoll 1996 zeigte keine solche Gefährdung des Patientengutes mit Ileumneoblase und korreliert so gut mit den Ergebnissen von Gerharz et al. 2003.

4. Mucusproduktion

Während die Dichte und Höhe der Mikrovillibesiedelung in dem intestinalen Reservoir mit der Zeit abnimmt, bleibt der Gehalt der schleimproduzierenden Becherzellen konstant oder nimmt sogar noch zu. Dies führt zu den unter 3.5.2 beschriebenen Komplikationen. Weiterhin wird die Ansammlung von Mucus als Nidus für die Steingenesse diskutiert (s. Punkt 6).

5. Infektionen

Infektionen stellen eine unausweichliche Komplikation bei Patienten mit kontinenten, katheterisierungs-pflichtigen Reservoirs dar, bei denen die Bakterienstämme spontan wechseln und somit eher Kolonisation als Infektion andeuten. Diese Probleme sind bei Neoblasen mit gutem Abschluss zur Körperaussenseite selten.

0. Urolithiasis

Urinstase und zahlreiche Fremdkörper in den intestinalen Reservoirs fungieren als Nidus für die Steinbildung: Nahtmaterial, wie Klammern und nicht-resorbierbare Fäden, aber auch die ungewohnte Schleimproduktion aus den Becherzellen der intestinalen Mukosa. Die Steininzidenz wird gesteigert und steigt weiter mit zunehmendem Zeitraum, der seit der Operation vergangen ist. Die Steine sind überwiegend mit den chronischen Infektionen assoziiert und weisen in aller Regel eine Mixtur aus Struvit, Karbonatit und Ammoniumhydrogenurat auf.

Weitere Untersuchungen ergaben für diese Patienten zudem Urease-produzierende Bakterien, hohe Calcium- und niedrige Citratwerte, sowie höhere Sättigungen von Calciumoxalat, Calciumphosphat, Brushit und Magnesiumammoniumphosphat im Urin.

Die Ursache für eine nicht-infektiöse Steinbildung ist multifaktoriell und entspricht der Theorie des Gallensäuremangels mit Fettmalabsorption und nachfolgender enteraler Hyperoxalurie, wie sie in Kapitel 3.1 beschrieben ist.

Zu den Störungen, die sich aus der verminderten Resorptionsfläche ergeben, gehören: Malabsorptionssyndrome von Gallensäuren und (fettlöslichen) Vitaminen, Maldigestion von Fetten, sekretorisch-osmotische Diarrhöen und die erhöhte Wahrscheinlichkeit von Gallen- und Harnsteingenesen.

Hervorzuheben ist die Gefahr einer Anämie durch Mangel an Bau- und Wirkstoffen, zu denen Eisen, Vitamin B₁₂ und Folsäure gehören, die entweder durch die verkürzte Passagezeit durch den Dünndarm, den Ort ihrer Resorption, oder durch die direkte Entfernung ihres einzigen Resorptionsortes (Vitamin B₁₂ – terminales Ileum) nur noch vermindert aufgenommen werden.

Der Gallensäureverlust wirkt sich auf eine Vielzahl von Elementen aus: In ihrer Abwesenheit, bzw. bei Erniedrigung ihrer Konzentration, werden die fettlöslichen Vitamine (A,D,E und K) und verschiedene Spurenelemente, wie Magnesium oder Kupfer, nur noch vermindert resorbiert. Es resultieren Blutungsneigung und Verminderung der Inhibitoren der Ionenkristallisation im Urin.

Auch die Resorption von Fettsäuren und die Micellenbildung sind gestört, was sich vor allem auf das gelöste Cholesterin in der Gallenblase auswirkt.

Die konjugierten Gallensäuren, die bei dem verkürzten Dünndarm nicht vollständig resorbiert werden, gelangen in das Colon und werden dort gespalten und hydroxyliert. Diese Produkte verursachen einen ausgeprägten Flüssigkeits- und Elektrolyteinstrom in das Darmlumen mit laxierender Wirkung. Es folgt eine chologene Diarrhö, die schon nach Resektion von 15 cm Ileum auftreten kann.

Obwohl metabolische Komplikationen mit regelmäßiger Sicherheit nach kontinenter Harnableitung auftreten, können die daraus für den Patienten entstehenden Probleme durch sorgfältige Patientenselektion, gründliche Nachsorgeuntersuchungen und frühe Intervention minimiert werden.

Die vorangegangene Literaturbeschreibung versucht die Bedeutung der Resorptionsstörungen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und Operationen des Darmes für die Entstehung einer Hyperabsorption des Oxalats und ihre Rolle in der Genese der Calciumoxalat-Steine in vollem Umfang darzustellen. In Kapitel 4 folgen unsere eigenen Untersuchungen und Ergebnisse.

4. Eigene Untersuchungen

4.1 Der [$^{13}\text{C}_2$]Oxalat-Absorptionstest

Der Oxalat-Absorptionstest ist so aufgebaut, dass er über zwei aufeinanderfolgende Tage verläuft, in denen die Patienten bzw. Probanden sich an einen genau vorgegebenen Standardkostplan halten und den gesamten in dieser Zeit ausgeschiedenen Urin sammeln.

Tag 1 dient dabei als Kontrolltag. Da eine frei zusammengestellte Kost der Probanden zu unterschiedlichen Oxalatabsorptionen und -excretionen führt, müssen zunächst einheitliche Bedingungen hergestellt werden, um die Ergebnisse später auch vergleichen zu können. Die Standardkost dient dazu, den Patienten an einen steady state (stationärer Zustand; Zustand, in dem die Bedingungen über einen gewissen Zeitraum hinweg in etwa gleich sind) anzunähern. Unter diesen Bedingungen der einheitlichen Nahrungszufuhr bleiben die Konzentrationen und Ausscheidungen der wesentlichen Harnparameter in etwa konstant. Im folgenden kann der Urin des ersten Tages darauf verwandt werden, um eine Kalibrierungsgrade für die anschließende Analyse zu erstellen.

Tag 2 ist der eigentliche Untersuchungstag, an dem die Oxalatabsorption des Patienten/ Probanden erfasst wird. Auch an diesem Tag wird nach dem Standardplan gegessen. Darüber hinaus erhält der Patient morgens um acht Uhr eine Kapsel, die 0,368mmol (33,8mg) [$^{13}\text{C}_2$]-markierte Oxalsäure enthält. Ein Teil davon wird nach Absorption später im Urin wiedergefunden. Tabelle 2 zeigt den Ablauf des Testes schematisch.

Tabelle 2: Schematische Darstellung des Oxalat-Absorptionstests mit Angabe der Zeiten und der Urinsammelfraktionen

Tag 1	Urinsammelfraktion 1	12h: 8 bis 20 Uhr
	Urinsammelfraktion 2	12h: 20 bis 8 Uhr
Tag 2 Beginnt nach Einnahme der Oxalatkapsel um 8 Uhr morgens mit Fraktion 3	Urinsammelfraktion 3	6h: 8 bis 14 Uhr
	Urinsammelfraktion 4	6h: 14 bis 20 Uhr
	Urinsammelfraktion 5	12h: 20 bis 8 Uhr

4.2 Material und Methoden

4.2.1 Untersuchungskollektiv

Das Untersuchungskollektiv bei dieser Studie setzt sich aus drei verschiedenen Gruppen zusammen.

Von besonderem Interesse ist die Gruppe der Patienten, bei denen in einem Zeitraum von März 1998 bis Juli 2001 aus kurativen Gründen nach Bekanntwerden eines invasiven Urothel-Carcinoms der Harnblase eine Ileumneoblase angelegt wurde (zwischen 40 und 50 cm Darmresektion). Hier wurden 6 Patienten untersucht, wobei sich die Daten eines Patienten auf vorangegangene Untersuchungsergebnisse aus dem Jahre 1999 (Analyse damals durchgeführt durch Frau Klöckner, MTL der Abteilung Experimentelle Urologie der Urologischen Klinik der Universität zu Bonn) stützen, da es dem Patienten aus gesundheitlichen Gründen nicht möglich war, noch einmal persönlich an dem Test teilzunehmen.

Bei der zweiten Gruppe von Patienten handelt es sich um 9 Patienten mit manifestem Morbus Crohn mit Urolithiasis, die deshalb gezielt angesprochen wurden. Bei ihnen wurden, abgesehen von einer Ausnahme, bei der keine Darmresektion vermerkt ist, in einem Zeitraum von 1967 bis 1998 verschieden lange Abschnitte des terminalen Ileums (zwischen 40 und 70 cm) sowie in vier Fällen auch noch bis zu 40 cm Colon entnommen. Im Folgenden wird nur noch von den „Morbus Crohn-Patienten“ gesprochen. In diesen Fällen handelt es sich um die hier genannten Morbus Crohn-Patienten mit Urolithiasis.

Zum Vergleich und zur Relativierung der Ergebnisse wurde noch ein Kollektiv von 12 gesunden Probanden untersucht, die folgende Bedingungen erfüllen mussten:

4. Ein intakter Magen-Darm-Trakt zur Zeit der Untersuchung, ohne eine Vorgeschichte von gastrointestinalen Störungen oder Operationen.
5. Ein intaktes Urogenitalsystem ohne Vorerkrankungen, wie Urolithiasis oder andere Harntrakterkrankungen. Um dies zum Zeitpunkt der Testdurchführung zu gewährleisten, wurde bei allen Patienten und Probanden unmittelbar vor Testbeginn ein allgemeiner Screeningtest durchgeführt, in dem die Parameter für Leukozyten, Nitrit, pH-Wert, Protein, Glucose, Ketone, Urobilinogen, Bilirubin und Hämoglobin bestimmt wurden.

6. Ein Alter möglichst zwischen 18 und 60 Lebensjahren, ein BMI zwischen 18 und 35kg/m² sowie ein guter Allgemeinzustand und die Bereitschaft, das Testprotokoll gewissenhaft einzuhalten.

Es wurden die Oxalatabsorptionen von 12 Probanden unter Anwendung des standardisierten [¹³C₂]Oxalatabsorptionstests ermittelt (5 weibliche Probandinnen, 7 männliche Probanden). Die Probandinnen waren zwischen 23 und 51 Jahren alt (Mittelwert 29,6 ±12 Jahre) und wiesen einen BMI zwischen 20 und 34kg/m² (Mittelwert 26,4 ±5,3kg/m²) auf. Bei keiner der Probandinnen lag zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Schwangerschaft vor. Die Probanden waren zwischen 20 und 58 Jahren alt (Mittelwert 28,6 ±13 Jahre) und hatten einen BMI zwischen 22 und 30kg/m² (Mittelwert 24,1 ±2,7kg/m²). Auch die übrigen Testeinschlusskriterien wurden erfüllt.

Sämtliche Teilnehmer führten den Test einmal durch, nachdem sie ausführlich durch schriftliches Informationsmaterial sowie durch ein mündliches Gespräch über den Ablauf aufgeklärt wurden und schriftlich ihr Einverständnis festgehalten wurde. Den Patienten wurden außerdem die Materialien zur Durchführung des Tests ausgehändigt: Speise- und Getränkepläne, Essen und Getränke, Urinsammelflaschen und eine Auffangflasche sowie die Oxalatkapsel.

Die genaue Beschreibung der Kollektivparameter der Untersuchungsteilnehmer folgt in den Tabellen 3, 4 und 5.

Tabelle 3: Spezifische Parameter zur Beschreibung des Patientenkollektivs mit Ileumneoblase (n=6)

	Männlich / Weiblich	Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	BMI [kg/m²]
1	weiblich	61	160	80	31
2	männlich	66	180	76	23
3	männlich	76	190	83	23
4	männlich	62	178	90	28
5	männlich	75	180	77	24
6	männlich	51	180	82	25
Mittelwert	-	65	178	81	26
Min / max	-	51 / 76	160 / 190	76 / 90	23 / 31

Tabelle 4: Spezifische Parameter zur Beschreibung des Patientenkollektivs mit Morbus Crohn (n=9)

	Männlich / Weiblich	Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	BMI [kg/m²]
1	männlich	51	175	61	20
2	männlich	61	184	71	21
3	weiblich	37	180	58	18
4	weiblich	47	168	57	20
5	männlich	53	178	70	22
6	männlich	62	174	67	22
7	männlich	38	185	73	21
8	weiblich	50	179	70	22
9	männlich	73	178	92	29
Mittelwert	-	52	178	69	22
Min / max	-	37 / 73	168 / 185	57 / 92	20 / 29

Tabelle 5: Spezifische Parameter zur Beschreibung des gesunden Vergleichskollektivs (n=12)

	Männlich / Weiblich	Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	BMI [kg/m²]
1	Weiblich	25	170	85	29
2	männlich	22	178	70	22
3	männlich	27	172	65	22
4	Weiblich	23	165	53	20
5	Weiblich	25	160	65	24
6	Weiblich	51	165	94	34
7	männlich	58	183	99	30
8	männlich	23	185	82	24
9	männlich	29	175	75	24
10	Weiblich	24	170	72	25
11	männlich	20	193	88	24
12	männlich	21	182	92	23
Mittelwert	-	29	175	79	25
Min / max	-	20 / 58	160 / 193	53 / 100	20 / 37

4.2.2 [$^{13}\text{C}_2$]Oxalatkapsel

Die Kapsel enthält 50mg pulverförmiges Dinatriumsalz der [$^{13}\text{C}_2$]Oxalsäure, abgefüllt in einer Gelatinekapsel, welche sich im Magen auflöst und die Oxalsäure freigibt (Capsulae Operculatae, Hohenlockstedt). Über Titration mit Natriumhydroxid (Titrisol, Merck, Darmstadt) wird das Salz aus der [$^{13}\text{C}_2$]-markierten Oxalsäure gewonnen, entsprechend 33,8 mg (0,368 mmol) der [$^{13}\text{C}_2$]Oxalsäure [von Unruh et al. 1998].

Die quantitative Massenspektrometrie basiert auf einer Detektion ausgewählter spezifischer Massen und einer entsprechenden Zuordnung zu verschiedenen Stoffen. Im vorliegenden Fall ist das Oxalat zweifach mit dem stabilen ^{13}C Isotop des Kohlenstoffatoms markiert, um die molare Masse von 90 auf 92 Einheiten zu erhöhen. Auf diesem Wege kann später im Urin zwischen markiertem (absorbierten) und unmarkiertem Oxalat unterschieden werden.

4.2.3 Standardkost und Getränkeplan

Im Folgenden wird der Kostplan tabellarisch dargestellt. Tabelle 6 gibt die Anleitung zur Flüssigkeitszufuhr wieder, während Tabelle 7 sich auf die Nahrung bezieht. Geht man davon aus, dass diese Anleitungen von den Testteilnehmern genau eingehalten werden, so können individuelle Unterschiede in der Nahrung weitestgehend ausgeschlossen werden, sofern sich die Teilnehmer unter normalen Bedingungen nicht völlig anders ernähren.

Tabelle 6: Getränkeplan für den Oxalat-Absorptionstest mit Angabe der Zeiten und der Art der Flüssigkeitszufuhr

Zeit	Mineralwasser [ml]	Apfelsaft [ml]	Kaffee ohne Milch [ml]
8 ⁰⁰ bis 13 ⁰⁰	500	-	300
14 ⁰⁰ bis 19 ⁰⁰	550	250	-
ab 20 ⁰⁰	350	250	-
	$\Sigma=1400$	$\Sigma=500$	$\Sigma=300$

Tabelle 7: Speiseplan für den Oxalat-Absorptionstest mit Angabe der genauen Einnahmezeiten, sowie der Art und Menge der Speisen, gültig für beide Tage

Mahlzeit	Einnahmezeit	Speiseplan
Frühstück	9.00 Uhr	2 Brötchen (50g) 10 g Margarine 25 g Erdbeerkonfitüre 30 g Fleischwurst
1. Zwischenmahlzeit	11.00 Uhr	1 Müsliriegel (25 g) 1 Banane (150 g)
Mittagessen	14.00 Uhr	60 g Putengeschnetzeltes 140 ml feine Basilikum-Sahnesauce 120 g Buttergemüse 120 g Spätzle
2. Zwischenmahlzeit	17.00 Uhr	1 Apfel (150 g) 1 Fruchtojoghurt 3,5% Fett (150 g)
Abendessen	20.00 Uhr	2 Scheiben Weizenmischbrot 10 g Margarine 30 g Salami 17 g Frischkäse 1 Tomate (50 g) 1 Apfel (150 g)
Spätmahlzeit	22.00 Uhr	1 Scheibe Weizenmischbrot 5 g Margarine 17 g Frischkäse 1 Tomate (50 g)

Mittels der Herstellerangaben für das Mittagessen, der Werte aus der Nährwerttabelle für verzehrfertige Speisen des AID 1990 [Bognár 1990] und des Computerprogramms PRODI 4.4 expert konnte die Zusammensetzung der Standardkost genau berechnet werden. Bei dem Mittagessen handelt es sich um ein tiefgefrorenes Menü, in Einzelportionen abgepackt, hergestellt von der Firma Apetito AG, Rheine.

Tabelle 8 zeigt den Energiegehalt, die Hauptnährstoffe, sowie den Calcium-, Magnesium- und den Oxalatgehalt der aufgenommenen Nahrung, so wie sie berechnet wurden. Insgesamt entspricht dieser Speiseplan den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung aus

dem Jahre 1995, wobei jedoch zu beachten ist, dass die aufgenommene Menge an Magnesium etwa das Doppelte der ausgesprochenen Empfehlung ausmacht.

Tabelle 8: Energiegehalt, Hauptnährstoffe und Calcium-, Magnesium- und Oxalatgehalt des Standardkostplanes

Energie [kcal] / [kJ]	2599/10889
Protein [g]	84
Fett [g]	95
Kohlehydrate [g]	343
Calcium [mg]	741
Magnesium [mg]	750
Oxalat [mg]	63

Die Hochdruckflüssigkeitschromatographie-Enzymreaktor-Methode (HPLC-ER) dient zur Bestimmung des Oxalats, welches in der Nahrung enthalten ist. Hierbei handelt es sich um eine Kombination aus chromatographischer Trennung, enzymatischer Umsetzung und anschließender elektrochemischer Detektion [Hönow et al. 1997 und Hönow 1998].

4.2.4 Teilnahmebedingungen

Gesucht wurden gesunde Probanden, wobei die Gesundheit der Nieren, der ableitenden Harnwege und des Darmes von besonderer Bedeutung sind. Um akute Erkrankungen oder Veränderungen des Harnstatus zur Zeit der Testdurchführung ausschließen zu können, führen die Patienten unmittelbar vor Testbeginn den Schnelldiagnostest Combur 9 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim) durch. Bei diesem Neunfach-Teststreifen werden Leukozyten, Nitrit, pH-Wert, Eiweiß, Glucose, Keton, Urobilinogen, Bilirubin und Erythrozyten im Harn erfasst.

Der Test selber wird von den Teilnehmern ambulant durchgeführt, nachdem sie an den letzten drei Tagen vor dem Test keinen Alkohol zu sich genommen haben und auch in der letzten Woche vor dem Test keine Medikamente mehr eingenommen haben.

In dieser Untersuchung werden (neben den Probanden) Patienten untersucht, die eine Erkrankung des Darmes haben, bzw. an diesem operiert wurden. Ein Teil dieser Gruppe konnte auf seine Medikation nicht verzichten. Ein Einfluss dieser Wirkstoffe auf das Testergebnis wird jedoch nicht erwartet. Von den übrigen Teilnehmern wurden die oben genannten Punkte eingehalten.

Genehmigt wurde der Oxalat-Absorptionstest von der Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät. Es liegt von jedem Teilnehmer eine schriftliche Einverständniserklärung vor.

4.2.5 Probensammlung

Insgesamt werden von den Testteilnehmern zwei 24h-Urine gesammelt, die jedoch in fünf Sammelfraktionen unterteilt werden. Tag 1 beinhaltet zwei Fraktionen, jeweils zu 12 h, beginnend morgens um acht Uhr und endend am nächsten Morgen um acht Uhr. Am zweiten Tag wird der Urin in drei Fraktionen gesammelt: 6 h, 6 h und 12 h, ebenfalls von acht Uhr morgens bis zum Morgen des nächsten Tages. Aufgeschlüsselt findet sich das Sammelschema in der untenstehenden Tabelle 9.

Tabelle 9: Sammelfraktionen des Oxalat-Absorptionstests über 24h an zwei aufeinanderfolgenden Tagen

	Fraktion	Sammelzeitraum	HCl [ml]
Kontrolltag (Tag 1)	1	8 – 20 Uhr	30
	2	20 – 8 Uhr	30
Testtag (Tag 2)	3	8 – 14 Uhr	15
	4	14 – 20 Uhr	15
	5	20 – 8 Uhr	30

Die Sammelflaschen werden den Probanden ausgehändigt. Sie bestehen aus Polyethylen und haben ein Fassungsvermögen von je zwei Litern. Etikettiert werden die Flaschen mit ablösbaren Aufklebern, auf denen die Flaschen jeweils von römisch eins bis fünf durchnummeriert sind und auf denen die Sammelperioden sowie der Zusatz verzeichnet sind. Weiterhin wird der Proband noch einmal darauf hingewiesen, die Zeiten genau einzuhalten und am Ende einer jeden

Sammelphase noch einmal bewusst die Blase in die jeweilige Flasche zu entleeren. Sammelfehler sollten auf diese Art und Weise minimiert werden.

Den Urinsammelflaschen wird je nach Länge der Sammelperiode eine Menge von 15 oder 30 ml 25%iger Salzsäure zugegeben. Einerseits wird der Urin hierdurch konserviert, zum anderen wird so der pH-Wert des Urins unter 2 gehalten; ein Wert, bei dem bereits im Harntrakt gebildete Calciumoxalat-Kristalle wieder in Lösung gehen [Hodgkinson 1974]. Zudem wird die Bildung von Oxalat aus Ascorbinsäure unterbunden [Hesse et al. 1988]. Die Inhibition des Bakterienwachstums wird erreicht durch die kühle Lagerung des Urins sowie durch die Salzsäure selbst. Um zu verhindern, dass der Proband in direkten Kontakt mit der Salzsäure kommt, wird eine zusätzliche Auffangflasche von einem Liter Fassungsvermögen (ohne Salzsäure) ausgehändigt.

4.3 Laboruntersuchungen

Urinverarbeitung und Volumenmessung

Unmittelbar nach Beendigung des Testes wird der gekühlte Urin abgefüllt. Von den Fraktionen 1 und 2 wird zunächst das Volumen notiert, gefolgt von der pH-Messung mittels eines Indikatorstäbchens (Acilit pH 0-6, Firma Merck). Anschließend führt man die beiden Fraktionen zusammen und poolt sie zu einem 24h-Urin, in dem mit einer Tauchspindel (einem Urometer) das spezifische Gewicht gemessen wird. Aus dem Gesamturin der ersten 24 Stunden werden nun 1,2 ml in jeweils fünf Eppendorfgläser pipettiert. Diese Aliquote sind für die Messung am GC/MS gedacht. Weitere vier Eppendorfröhrchen und zwei Monovetten werden für die Routinediagnostik abgefüllt. Tabelle 10 zeigt die zu analysierenden Harnparameter. Gesonderte 100 ml des gepoolten Urins von Tag 1 werden in einem Kautexfläschchen bei -20°C eingefroren, um für eventuelle Nachuntersuchungen zu Verfügung zu stehen. Ähnlich verfährt man mit den übrigen Fraktionen. Auch hier werden zunächst für jede Fraktion einzeln die Volumina und der pH-Wert bestimmt und notiert. Dann werden von jeder der drei Fraktionen jeweils 1,0 ml in fünf verschiedene Eppendorfgläser übertragen, bevor man wieder den Rest der verschiedenen Fraktionen zu einem 24h-Urin sammelt. Nach Bestimmung des spezifischen Gewichtes werden auch hier wieder vier Eppendorfröhrchen und zwei Monovetten für die Routineharnanalytik bereitgestellt sowie die 100 ml in das Kautexfläschchen abgefüllt. Der übrige Urin wird verworfen.

Tabelle 10: Zu bestimmende Harnparameter und ihre Bestimmungsmethoden

Parameter	Bestimmungsmethode
Natrium, Kalium, Calcium	Ionenselektive Elektrode
Magnesium	Xylidid-Blau-Reaktion
Phosphat anorganisch	Phosphat-Molybdad-Reaktion
Sulfat anorganisch	Nephelometrie
Kreatinin	Jaffé-Reaktion
Oxalat	GS/MS und Oxalatoxydase (enzymatisch)
Citronensäure	Citratlyase (enzymatisch)

Um Messgrößen interpretieren zu können, ist es wichtig eine Folge von Parametern zu betrachten und die Referenzwerte zu kennen, zu denen man die gemessenen Werte in Relation setzen kann. Erst dann ist es möglich, krankheitswertige Zustände zu erkennen und zu deuten. Weiterhin kann man erste Hinweise auf die Entstehung der Krankheit, in diesem Fall das Harnsteinleiden, und eventuell auch ihrer Therapie ableiten [Hesse et al. 1999].

Die Referenzbereiche und Grenzwerte für die Harnparameter sind in Tabelle 11 abgebildet.

Tabelle 11: Referenzbereiche und Grenzwerte gemessener Harnparameter [modifiziert nach Hesse 2002]

Messgröße	Referenzbereich	Grenzwerte für Therapiebeginn
24-h-Harnvolumen [l/d]	1,5 – 2,0	<2,0
Spezif. Gewicht [mg/cm³]	1.005 – 1.030	>1.010
pH-Wert	5,8 – 6,8	Steinart-abhängig
Natrium [mmol/d]	150 – 220	-
Kalium [mmol/d]	30 – 90	-
Calcium [mmol/d]	0,25 – 7,5	>5,0 (>8,0 Hypercalciurie)
Magnesium [mmol/d]	1,50 – 7,50	<3,0
Anorg. Phosphat [mmol/d]	16 – 48	<35
Sulfat [mmol/d]	15 – 25	-
Harnsäure [mmol/d]	2,38 – 4,48	>4,0
Kreatinin [mmol/d]	13 – 18 (m) ; 7 – 13 (w)	-
Citronensäure [mmol/d]	2,08 – 4,16	<2,5
Oxalat [mmol/d]	<0,50	>0,50

Chemikalien und Reagenzien

Es folgt eine tabellarische Aufstellung aller bei der Aufarbeitung des zu messenden Urines verwendeten Chemikalien und Reagenzien:

Tabelle 12: Verwendete Chemikalien und Reagenzien zur Aufarbeitung der Urinproben für den [$^{13}\text{C}_2$]Oxalatabsorptionstest

Produkt	Hersteller
n-Decan 99%	Sigma-Aldrich, Steinheim
Ethylacetat	Merck KgaA, Darmstadt
Helium 99,999%	Linde, Höllriegelskreuth bei München
[2- ^{13}C]Malonsäure	Aldrich, Steinheim
MBDSTFA (N-Methyl- <i>tert.</i> -butyldimethylsilyl-trifluoracetamid)	Macherey-Nagel GmbH Co.KG, Düren
[$^{13}\text{C}_2$]Oxalsäure	Promochem, Leipzig
Salzsäure, 25% p.a.	Merck KgaA, Darmstadt
Stickstoff, flüssig	Linde, Höllriegelskreuth bei München
Wasser „BAKER ANALYZED“	Mallinckrodt Baker B.V., Deventer, Holland

Aufarbeitung für die GC/MS-Analytik

Pro Aufarbeitung können die Urine zweier Probanden verarbeitet werden, um dann direkt hintereinander gemessen zu werden. Dazu werden je ein Aliquot der Fraktionen 1-5 jedes Probanden in einem lauwarmen Wasserbad aufgetaut. Währenddessen können die drei mal 30 Eppendorfgefäße, die benötigt werden, fortlaufend nummeriert werden. Das erste und das dritte Röhrchen werden außerdem mit dem Namen des jeweiligen Patienten oder Probanden versehen.

Es wird damit begonnen, 100 μl der entsprechenden Urinfraktion in alle Eppendorfgefäße zu pipettieren: Die ersten acht Röhrchen werden mit den Fraktionen eins plus zwei, dem Leerurin, versehen. Es folgen drei Röhrchen der Fraktion drei, zwei der Fraktion vier und noch mal zwei der Fraktion fünf. Die ersten 16 Eppendorfgefäße mit dem Leerurin beider Teilnehmer verwendet man zur Erstellung der Kalibrierungsgraden, indem man Oxalat-Stammlösung in aufsteigenden Konzentrationen zugibt.

Die Stammlösung liegt mit 0,5 mmol/l [$^{13}\text{C}_2$]Oxalat vor. Durch Verdünnung mit jeweils 0,5 ml Wasser werden Konzentrationen von 4,6 mg/l, 9,2 mg/l und 18,4 mg/l erreicht, von denen 40 μl jeder Konzentration jeweils zwei Proben jeden Leerurins zugegeben werden. Für den Leerwert

werden 40 µl Wasser zu den übrigen zwei Proben jeden Urins pipettiert, damit das Volumen der wässrigen Phase gleich ist.

Aus demselben Grund erhalten die Gefäße 17 bis 30 ebenfalls 40 µl Wasser, in denen sich der Urin des zweiten Tages mit der ausgeschiedenen markierten Oxalsäure befindet.

Den letzten Zusatz zu allen Reaktionsgefäßen stellt eine 0,5 mmolare [2-¹³C] Malonsäurelösung dar, von der 30 µl in jedes Gefäß pipettiert werden. Die Malonsäure ist der Oxalsäure strukturell sehr ähnlich und bietet sich so als interner Standard an.



Oxalsäure



Malonsäure

Die beiden Dicarbonsäuren sind strukturell und chemisch so ähnlich, dass eine Überprüfung der Probenverarbeitung und des analytischen Messsystems erreicht wird.

Im folgenden werden allen Proben 200 µl einer mit Evans Blue angefärbten, 25%igen Salzsäure und 1 ml Ethylacetat hinzugegeben. Das Ethylacetat dient als Extraktionsmittel, während die Anfärbung das Sichtbarwerden der Phasengrenze zwischen der wässrigen und der organischen Phase erleichtert. Mit Hilfe des Gerätes Vortex Genie 2 werden die Proben eine Minute geschüttelt, dann zwei weitere Minuten in einer gekühlten Zentrifuge bei 10.000 U/min (6.000 g) zentrifugiert.

Im nächsten Schritt werden 500 µl der oberen organischen Ethylacetatphase in ein neues Eppendorfgefäß pipettiert. Hier folgt die „Waschung“ mit wiederum 50 µl angefärbter Salzsäure. Es wird noch einmal, wie oben beschrieben, geschüttelt und zentrifugiert. So kann man weitestgehend den Harnstoff aus der organischen Phase entfernen, da dieser durch Streuionen den Malonsäurepeak des internen Standards bei der eigentlichen Messung stört.

Wiederum pipettiert man 250 µl der Ethylacetatphase in ein neues Gefäß. Diesen letzten Satz der 30 Reaktionsgefäße friert man mit flüssigem Stickstoff ein und trocknet sie anschließend für 90 Minuten unter Vakuum in einem Exsikkator.

Im letzten Schritt werden den Proben 100 µl n-Decan und 20 µl MBDSTFA-Derivatisierungsreagenz zugegeben.

Um die Derivatisierung des gesamten Probenmaterials zu erreichen, lässt man die Proben bei Normaldruck in einem gegen Luftfeuchtigkeit geschützten Exsikkator ruhen. In dem Exsikkator befindet sich eine Schale mit Kieselgel, welches den Wasserdampf adsorbiert. Anderenfalls kristallisiert das MBDSTFA mit Wasser zu *tert.*-Butyldimethylsilanol.

Für die Analyse im GC/MS werden die Proben in Autosampler Vials mit 100 µl Inserts umpipetiert und mit Caps dicht verschlossen.

3.3 Messung des [¹³C₂]Oxalats mittels GC/MS

Prinzip der Gaschromatographie

Das Verfahren der Gaschromatographie (GC) wird angewendet zur Trennung flüchtiger Stoffe, indem man sie durch ein langes dünnes Rohr strömen lässt, in dem sich eine fixierte stationäre Phase befindet, in der bestimmte Komponenten des Gasgemisches verschieden lange zurückgehalten werden. Transportiert wird die eingespritzte Probe mit dem Inertgas Helium, welches hier die mobile Phase darstellt.

Prinzip der Trennung ist entweder eine Lösung oder eine Adsorption der einzelnen Komponenten der Probe durch die stationäre Phase, wobei das Wirken der stationären Phase als Löse- oder Absorptionsmittel abhängig von den chemischen Eigenschaften der einzelnen Komponenten ist. Je nachdem strömen die Komponenten der zu analysierenden Probe schneller oder langsamer mit dem Trägergas an der stationären Phase vorbei und kommen entsprechend früher oder später an dem am Ende der Säule gelegenen Detektor an.

Injektion

Die Probenflüssigkeit wird mit Hilfe einer Injektionsspritze (Mikroliterspritze: Gesamtvolumen 10 µl) durch eine dichte Gummimembran (das Septum) in den thermostabilisierten Injektor eingespritzt, wobei die Probe möglichst schnell aufgetragen werden soll. Nach Verdampfung werden die Komponenten mit dem Heliumstrom in die Kapillarsäule eingebracht.

Trennsäulen und stationäre Phase

Bei der Gaschromatographie muss bei der stationären Phase zwischen einem Feststoff und einer viskosen Flüssigkeit unterschieden werden. Beide Varianten sind möglich. Die

Adsorptions-Chromatographie (GSC, englisch für „Gas Solid Chromatography“) bezeichnet die Variante mit der stationären Phase als Feststoff. Werden hingegen nichtflüchtige, viskose, Flüssigkeiten gebraucht, so spricht man von Gas-Flüssigkeits-Verteilungschromatographie (GLC, englisch für „Gas Liquid Chromatography“).

Weiterhin unterscheidet man:

- a) die Gaschromatographie mit gepackten Säulen und
- b) die Gaschromatographie mit Kapillarsäulen

Bei dem hier angegebenen Absorptionstest haben wir Kapillarsäulen verwendet, die aus reinem Siliciumdioxid mit einem thermostabilen Kunststoffmantel bestehen und so weitestgehend als bruchsticher gelten.

Säulentemperatur/Trennung

Die Temperatur der Säule kann so genau programmiert werden, dass während der Analyse für jede Gaskomponente der optimale Siedepunkt eingestellt werden kann. Die vollständige Trennung des Probengemisches wird dann in einem einzeln stehenden Peak sichtbar [Matissek et al. 1992].

Prinzip der Massenspektrometrie

Bei den Detektoren gibt es mehrere Messprinzipien. Eines davon stellt die Massenspektrometrie dar. Bei diesem Verfahren werden Ionen entsprechend ihrem Verhältnis von Masse zu Ladung (m/z) aufgetrennt und elektrisch als Ionenstrom registriert.

Das Massenspektrometer selbst besteht aus drei Teilen: der Ionenquelle, in der der Ionenstrom erzeugt wird, dem Analysator, in dem die Trennung vollzogen wird, und dem Sekundärelektronen-Vervielfacher, der schließlich die Ionen auffängt und registriert. Weiteres Zubehör sind eine Datenanlage und Pumpen zur Erzeugung des obligatorischen Vakuums.

Bei dieser Messung wurde ein Quadrupol-Massenspektrometer verwendet, mit vier konzentrisch parallel zueinander angeordneten, runden Stabelektroden. An die jeweils gegenüberliegenden Elektroden legt man eine Gleichspannung U an, die aber von einer hochfrequenten Wechselspannung $V \cdot \cos \omega t$ überlagert wird. Der ankommende Ionenstrahl wird dann, durch das sich im Inneren der Stabelektroden befindliche Hochfrequenzfeld, in eine massenabhängige Schwingung gebracht. Je nach der Masse der Ionen variiert die Schwingungsamplitude. Bleibt die Amplitude klein, können die Ionen das System passieren und in den Auffänger gelangen. Bei

größerer Amplitude treffen die Ionen auf die Stäbe auf und werden eliminiert. Durch Variation der Wechsel- und Gleichspannungswerte kann das Massenspektrum durchfahren werden.

In der Ionenquelle wird unter Hochvakuum ein Ionenstrahl erzeugt, der zu der im Untersuchungsmaterial enthaltenen Substanzmenge proportional ist. Die am weitesten verbreitete Ionisationstechnik ist die Elektronenstoß-Ionisation, bei der das Probenmaterial mit von einem glühenden Heizdraht ausgesandten Elektronen beschossen wird. Nach Durchlaufen des Quadrupols treten die Ionen durch den Kollektorspalt, um schließlich auf den Sekundärelektronen-Vervielfacher zu treffen, wo sie dann Ladungen freisetzen, die zunächst in analoge Spannungen und zuletzt in digitale Signale umgewandelt werden. Die Auswerteeinheit gibt die Signale als Peak wieder. Die Retentionszeit ist ausschlaggebend für die qualitative Beurteilung des Probenanteils. Die quantitative Auswertung erfolgt über die Flächen-/Höhenermittlung des Computerprogrammes [Falbe und Rebitz 1995].

Das [$^{13}\text{C}_2$]-markierte Oxalat wurde mit einem gekoppelten System aus Gaschromatograph und Massenspektrometer (GC/MS) analysiert. Die Tabelle 13 gibt die genauen Kennzahlen des GC/MS wieder.

Messung des [$^{13}\text{C}_2$]Oxalates

Die Programmierung des Autosamplers sieht vor, dass die Probe dreimalig gemischt wird, bevor 1 μl injiziert und danach die Spritze sechs mal mit n-Decan gespült wird. Helium (99,999%) wurde als Trägergas für eine Fused Silica-Kapillare eingesetzt. Um zu gewährleisten, dass die Probe unmittelbar nach dem Einspritzen verdampft und mit dem Trägergas in die Säule geleitet wird, wird die Injektortemperatur auf 260°C gehalten.

Die Einstellung des Temperatur- und Druckprogrammes wurde so vorgenommen, dass bestmögliche Peakhöhen und -trennungen resultieren (Tabelle 13).

Tabelle 13: Kennzahlen des GC/MS-Gerätes

Autosampler	Shimadzu AOC-20
GC	Shimadzu GC-17A
Träger-Gas (mobile Phase)	Helium 99,999%
Injektor	Splitt/Splittless; es wurde nach 0,7 Minuten gesplittet
Injektordruck	100 kPa
Injektortemperatur	260°C
Trennsäule (stationäre Phase)	DB-XLB; 30m*0,25mm I.D., 0,25µm film thickness; max. Temperatur: 340°C
GC-Ofen- Temperaturprogramm	Initial: 130°C (0,7 min) Erhitzen: 25°C/min Isotherm: 205°C (1,7 min) Erhitzen: 30°C/min Isotherm: 290°C (3,8 min)
Druckprogramm	Gesamtdauer: 12,11 min Initial: 100kPa (0,7 min) Erhöhen: 8,0 kPa/min Isobar: 125 kPa (1,7 min) Erhöhen: 9,7 kPa/min Isobar: 152 kPa (3,8 min)
MS	Shimadzu GCMS-QP5000
Massenzahlen	[¹² C ₂] Oxalsäure: 261,1 (m/z) [¹³ C ₂] Oxalsäure: 263,1 (m/z) [2- ¹³ C] Malonsäure: 276,1 (m/z)
Detektortemperatur	280°C
Computer	Turtle, P III 750 MHz
Software	Workstation GCMSsolution software for GCMS- QP5000 Series

Bei der Starttemperatur von 130°C verlassen das Lösungsmittel und die leichtflüchtigen Stoffe die Säule. Durch Hochfahren der Temperatur auf 205°C werden die Oxalsäure- und die Malonsäurederivate eluiert. Eine weitere Erhöhung der Temperatur auf 290°C eluiert auch die schwerflüchtigen Stoffe.

Die Kathode zur Elektronenstoß-Ionisation bleibt ausgeschaltet, während das Lösungsmittel noch eluiert wird (solvent delay). Im weiteren Verlauf entstehen durch den Beschuss mit Elektronen (70eV) die $(M-57)^+$ Ionen (M-*tert.*-butyl Radikal) aus den Bis-(*tert.*-butyl-dimethylsilyl)-Derivaten in der Ionenbox. Im Anschluss werden die Massen (m/z) 261,1 für Oxalat, 263,1 für zweifach markiertes Oxalat nach 4,293 Minuten und die Masse (m/z) 276,1 für Malonsäure nach 4,93 Minuten bestimmt.

3.3 Berechnungen und statistische Auswertung

Berechnung der Urinwerte

Aus den gemessenen Konzentrationen wurden für alle bestimmten Harnparameter, durch Multiplikation mit dem entsprechenden Harnvolumen, die Ausscheidung pro Tag (24 h) berechnet. Am Testtag (Tag 2) wurde aus der Summe der drei Einzelfractionen die Tagesgesamtausscheidung ermittelt.

Die ^{13}C -Wiederfindung wurde als Index der intestinalen Absorption von exogenem Oxalat angenommen. Die gemessenen Werte wurden als prozentualer Anteil der mit der Kapsel gegebenen Dosis ausgedrückt.

Umrechnungsfaktoren

In dieser Arbeit wird die Oxalsäure in mmol angegeben. In der Literatur wird jedoch des öfteren die Einheit mg verwendet. Es folgen die Umrechnungsfaktoren:

unmarkierte Oxalsäure:	1 mmol = 90 mg
markierte Oxalsäure:	1 mmol = 92 mg

Statistik

Für die statistische Auswertung der gemessenen Ergebnisse wurde das Computerprogramm SPSS[®] für Windows 11.0 verwendet.

Es lagen sehr kleine Stichproben vor und es wurden nicht-parametrische Tests zur Berechnung des Signifikanzniveaus benutzt.

Für die unverbundenen Stichproben (Vergleich der unterschiedlichen Patientengruppen und der Probandengruppe) wurde der U-Test nach Mann und Whitney angewandt. Fragestellungen, bei denen verbundene Stichproben betrachtet werden (z.B. Werte derselben Patienten an verschiedenen Tagen), wurden mit dem Test nach Wilcoxon berechnet. Ein Vergleich von Mittelwerten der Gruppen untereinander wurde mittels des T-Tests für unverbundene Stichproben bei gleichen Varianzen durchgeführt.

Unter Punkt 5.4.3 wird die Häufigkeitsverteilung des Merkmals postoperative Komplikationen in den verschiedenen Patientengruppen mittels des χ^2 -Tests nach Pearson, bzw. nach Fischers exaktem Test analysiert.

Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Ein eventueller linearer Zusammenhang zwischen zwei Parametern wurde mittels des empirischen Korrelationskoeffizienten $[r]$ nach Pearson berechnet. Ein Wert von 0 zeigt das Fehlen einer Korrelation an. Werte bis 0,5 dürfen als geringe Korrelation und Werte über 0,5 als hohe Korrelation gewertet werden. Bei signifikanter Korrelation wird das Signifikanzniveau angegeben.

Die Ergebnisse dieser Studie werden als arithmetischer Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) angegeben.

5. Ergebnisse

5.1 Oxalatabsorption

5.1.1 Gruppe der Probanden

Aufgrund der Tatsache, dass es sich um sehr kleine Stichproben mit relativ homogenen Ergebnissen handelt, und da eine korrekte Testdurchführung aller Teilnehmer dieser Gruppe gewährleistet ist, wurden alle Tests ausgewertet.

Tabelle 14: Mittlere Oxalatabsorption der Probanden, getrennt nach Männern und Frauen und für die Gesamtgruppe

	Männer (n=7)	Frauen (n=5)	Gesamt (n=12)
Absorption [%]	8,13	11,6	9,57
Min	4,7	4,5	4,50
Max	16,1	16,2	16,20
SD	4,20	4,55	4,51

Die Oxalatabsorption (Tabelle 14) beträgt unter Standardbedingungen im Mittel bei den Männern 8,13% und bei den Frauen 11,6%. Der Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,203$).

Die Gesamtgruppe hat eine mittlere Absorption von 9,57%.

5.1.2 Gruppe der Morbus Crohn-Patienten (mit Urolithiasis)

Auch hier wurden alle 9 Tests ausgewertet.

Tabelle 15: Mittlere Oxalatabsorption der Morbus Crohn-Patienten, getrennt nach Männern und Frauen und für die Gesamtgruppe

	Männer (n=6)	Frauen (n=3)	Gesamt (n=9)
Absorption [%]	27,70	12,23	22,54
Min	14,30	6,40	6,40
Max	42,80	23,10	42,80
SD	10,90	9,42	12,50

Tabelle 15 zeigt für die 9 Crohn-Patienten eine mittlere Oxalatabsorption von 22,54%. Bei den Frauen beträgt der Mittelwert 12,23% und bei den Männern 27,7%. Dieser Unterschied ist, aufgrund der hohen Standardabweichung und der kleinen Patientenzahl, nicht signifikant ($p = 0,076$), obwohl ein großer Unterschied zwischen den Mittelwerten besteht. Ein Unterschied in dem Ausmaß der Darmresektionslängen kann zwischen Frauen und Männern nicht ausgemacht werden.

4.1.1 Gruppe der Ileumneoblase-Patienten

Alle 6 Messungen wurden ausgewertet. Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse, ebenfalls nach Frauen und Männern getrennt.

Tabelle 16: Mittlere Oxalatabsorption der Ileumneoblase-Patienten, getrennt nach Männern und Frauen und für die Gesamtgruppe

	Männer (n=5)	Frau (n=1)	Gesamt (n=6)
Absorption [%]	8,98	7,90	8,80
Min	5,10	-	5,10
Max	12,40	-	12,40
SD	3,37	-	3,05

Für die Männer wurde eine mittlere Oxalatabsorption von 8,98% gemessen, die Frau wies einen Wert von 7,9% auf. In der Gesamtgruppe ergibt sich somit eine mittlere Oxalatabsorption von 8,8%. Ein signifikanter Unterschied zu den Probanden und Crohn-Patienten liegt nicht vor ($p = 0,785$).

4.1.2 Vergleich der mittleren Oxalatabsorptionswerte der 3 Gruppen

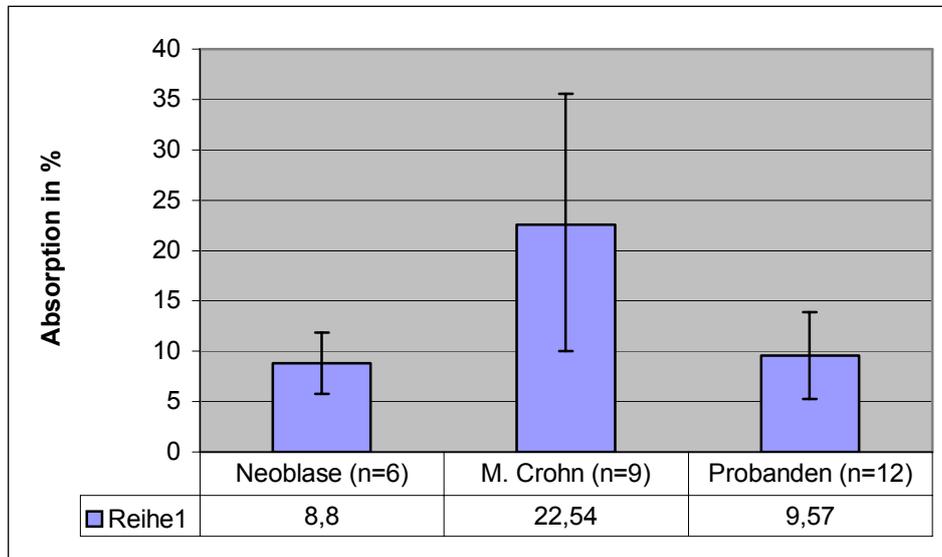


Abbildung 6: Darstellung der mittleren Oxalatabsorptions bei den drei Untersuchungsgruppen, getrennt nach Ileumneoblase-Patienten, Morbus Crohn-Patienten und den gesunden Probanden (Linie = Mittelwert \pm Standardabweichung)

Abbildung 6 stellt die Ergebnisse der Mittelwertvergleiche der drei Gruppen hinsichtlich der Oxalatabsorption graphisch dar. Augenscheinlich gibt es einen deutlichen Unterschied zwischen den Crohn-Patienten und den übrigen Gruppen, der rechnerisch signifikant ist:

Zwischen den Ergebnissen der Neoblase-Patienten und der Morbus Crohn-Patienten gibt es einen signifikanten Unterschied ($p = 0,022$).

Der Vergleich der Neoblase-Patienten mit der Gruppe der gesunden Vergleichsprobanden zeigt jedoch keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,711$).

Ein signifikanter Unterschied ($p = 0,03$) findet sich jedoch wieder im Vergleich der Mittelwerte der Morbus Crohn-Patienten mit der Probandengruppe.

4.0 Oxalsäureausscheidung

Sowohl bei den Patienten als auch bei den Probanden wurde aus dem 24-Stunden-Urin des 1. Tages (Leerurin) und des 2. Tages (Testtag) die Oxalatausscheidung mittels GC/MS gemessen.

4.1.0 Oxalatausscheidung der Probandengruppe

Tabelle 17: Mittlere Oxalatausscheidung der Probanden an beiden Tagen, getrennt nach Männern und Frauen und für die Gesamtgruppe

	Tag 1			Tag 2		
	Männer (n=7)	Frauen (n=5)	Gesamt (n=12)	Männer (n=7)	Frauen (n=5)	Gesamt (n=12)
Ausscheidung [mmol/d]						
Min	0,42	0,36	0,39	0,35	0,30	0,33
Max	0,29	0,26	0,26	0,25	0,23	0,23
SD	0,51	0,51	0,51	0,45	0,42	0,45
	0,11	0,13	0,13	0,10	0,09	0,11

Bei den 12 Probanden (Standardkost) beträgt die mittlere Oxalatausscheidung bei den Männern am 1. Tag 0,42 mmol/24h und bei den Frauen 0,36 mmol/24h. Am 2. Tag beobachtet man eine geringe Abnahme der Ausscheidung: 0,35 mmol/24h bei den Männern und 0,30 mmol/24h bei den Frauen.

Der Unterschied der Ausscheidungen zwischen Männern und Frauen an Tag 1 und Tag 2 ist allerdings nicht statistisch signifikant: Tag 1: $p = 0,272$; Tag 2: $p = 0,392$.

Vergleicht man die Abnahme der Oxalsäureausscheidung unter den Männern von Tag 1 auf Tag 2, so findet sich kein signifikanter Unterschied: $p = 0,148$. Anders ist es bei den Frauen. Hier ist die Abnahme der Oxalsäureausscheidung vom 1. auf den 2. Tag mit $p = 0,032$ signifikant. Für die Gesamtgruppe der Probanden bleibt die verminderte Ausscheidung von Tag 1 auf Tag 2 signifikant: $p = 0,027$.

4.1.0 Oxalatausscheidung der Morbus Crohn-Patientengruppe

Die männlichen Morbus Crohn-Patienten weisen am 1. Tag einen Mittelwert von 0,92 mmol/24h Oxalatausscheidung auf. Die Frauen scheiden an Tag 1 mit einem Mittelwert von 0,44 mmol/24h etwas weniger Oxalat aus.

Tabelle 18: Mittlere Oxalatausscheidung der Morbus Crohn-Patienten an beiden Tagen, getrennt nach Männern und Frauen und für die Gesamtgruppe

	Tag 1			Tag 2		
	Männer (n=6)	Frauen (n=3)	Gesamt (n=9)	Männer (n=6)	Frauen (n=3)	Gesamt (n=9)
Ausscheidung [mmol/d]						
	0,92	0,44	0,76	0,74	0,34	0,61
Min	0,25	0,29	0,29	0,36	0,26	0,26
Max	1,54	0,53	1,54	1,32	0,4	1,32
SD	0,65	0,12	0,63	0,48	0,07	0,54

Bei beiden Geschlechtern ist, wie bei den Probanden, ein Rückgang der Oxalatausscheidung am 2. Tag zu beobachten: Die Männer scheiden im Mittel nur noch 0,74 mmol/24h aus und die Frauen 0,34 mmol/24h. Weder der Unterschied der Oxalatausscheidung von Tag 1 auf Tag 2 in der Gesamtgruppe ($p = 0,418$), noch bei den Männern ($p = 0,542$) oder den weiblichen Crohn-Patienten ($p = 0,107$) ist statistisch signifikant.

Auch der Vergleich der Ausscheidungen zwischen männlichen und weiblichen Patienten ist an beiden Tagen nicht signifikant ($p > 0,05$).

4.1.0 Oxalatausscheidung der Ileumneoblase-Patientengruppe

Tabelle 19: Mittlere Oxalatausscheidung der Ileumneoblase-Patienten an beiden Tagen, getrennt nach Männern und Frau und für die Gesamtgruppe

	Tag 1			Tag 2		
	Männer (n=5)	Frau (n=1)	Gesamt (n=6)	Männer (n=5)	Frau (n=1)	Gesamt (n=6)
Ausscheidung [mmol/d]						
	0,40	0,36	0,39	0,35	0,28	0,34
Min	0,18	-	0,18	0,22	-	0,22
Max	0,52	-	0,52	0,59	-	0,59
SD	0,17	-	0,17	0,19	-	0,19

Die Mittelwerte der Oxalatausscheidung liegen an Tag 1 bei 0,40 mmol/24h und an Tag 2 bei 0,35 mmol/24h für die Männer und bei 0,36 mmol/24h an Tag 1 und 0,28 mmol/24h an Tag 2 für die Frau. Dies bedeutet wiederum eine Abnahme der Oxalatausscheidung von Tag 1 auf Tag 2, wenn auch nur eine leichte.

An Tag 1 ist der Unterschied der Oxalsäureausscheidungen von Männern und Frauen nicht signifikant ($p = 0,380$). Auch nicht an Tag 2: $p = 0,770$. Für die Gesamtgruppe nimmt die Ausscheidung vom ersten auf den zweiten Tag nicht in signifikantem Maße ab: $p = 0,345$. Getrennt nach beiden Geschlechtern liefert diese Betrachtung ebenfalls keine statistisch signifikanten Werte (Männer: $p = 0,500$; Frau: $p = 0,157$).

5.2.4 Vergleich der mittleren Oxalatausscheidungen zwischen den 3 Gruppen an Tag 1 und Tag 2

Abbildung 7 zeigt die mittleren Oxalatausscheidungen in mmol/24h für die einzelnen Gruppen an Tag 1 und am Testtag. Die Signifikanzniveaus der Abnahme der Oxalatausscheidungen für die drei Gesamtgruppen sind unter den Punkten 5.2.1-3 bereits angegeben. Hier soll nun der Vergleich der Oxalsäureausscheidungen an den beiden Tagen zwischen den einzelnen Gruppen erfolgen:

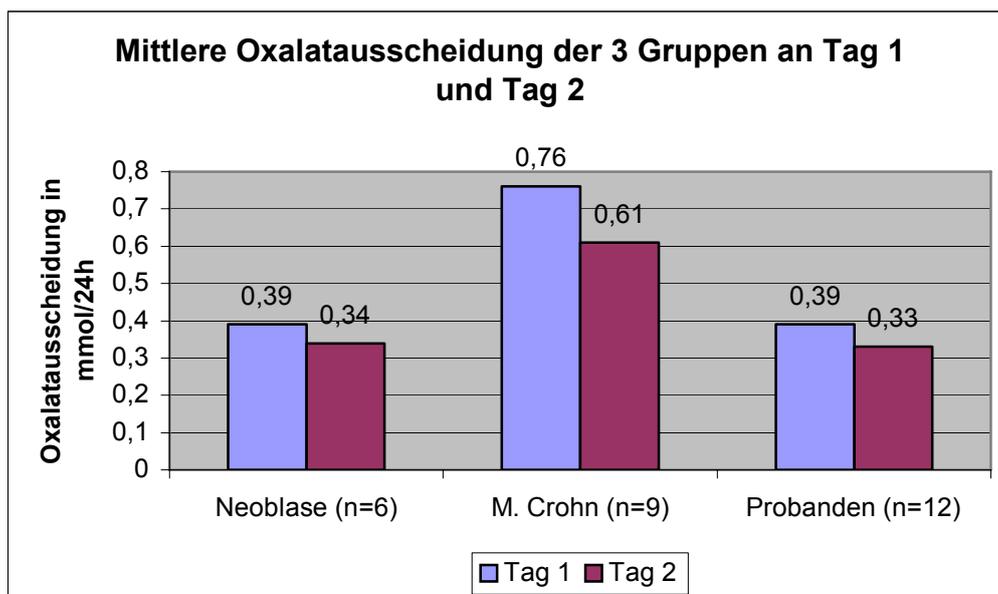


Abbildung 7: Vergleich der mittleren Oxalsäureausscheidungen an beiden Tagen, getrennt nach Ileumneoblase-Patienten, Morbus Crohn-Patienten und Probanden

Tag 1:

Die Probanden weisen einen statistisch signifikanten Unterschied in der mittleren Oxalsäureausscheidung zu den Crohn-Patienten auf ($p = 0,016$), während der Unterschied zwischen Morbus Crohn-Patienten und der Gruppe der Patienten mit Ileumneoblase nicht signifikant ist ($p = 0,088$). Allerdings ist die Standardabweichung für die Crohn-Gruppe sehr hoch (0,47 mmol/d). Der Vergleich zwischen den Probanden und den Neoblase-Patienten liefert ebenfalls kein signifikantes Ergebnis ($p = 0,988$). Die mittleren Oxalatausscheidungen liegen sehr dicht beieinander (Probanden: 0,396 mmol/d; Neoblase-Patienten: 0,395 mmol/d).

Tag 2:

Auch hier weisen die Probanden eine signifikante Differenz in der mittleren Oxalatausscheidung zu den Morbus Crohn-Patienten auf, mit einem Signifikanzniveau von $p = 0,016$. Zwischen den Crohn- und den Ileumneoblase-Patienten ist der Unterschied auch an Tag 2 nicht mehr signifikant: $p = 0,102$. Auch hier ist die Standardabweichung in der Crohn-Gruppe sehr hoch (0,36 mmol/d), was als Erklärung dienen könnte. Wiederum finden sich am Testtag (Tag 2) sehr ähnliche Werte für die mittlere Oxalsäureausscheidung bei den Probanden und den Patienten mit Ileumneoblase. Es resultiert ein Signifikanzniveau von $p = 0,881$.

4.1 Oxalatabsorption in Abhängigkeit von der Ileumresektion

Insgesamt wurden 15 Patienten (9 Morbus Crohn-Patienten und 6 Ileumneoblase-Patienten) zu dieser Fragestellung untersucht.

5.3.1 Oxalatabsorption in Abhängigkeit von der Ileumresektion bei Morbus Crohn-Patienten

Acht der neun M. Crohn-Patienten sind in unterschiedlichem Ausmaße ileumreseziert (Bereich von 40-70 cm, Mittelwert 57,5 cm). Eine Patientin ist bisher nicht reseziert worden (MCrFE3). Fünf der Patienten sind zusätzlich colonreseziert. Diese Patienten sind, bis auf einen, der mit einer Ileoszendostomie (ca. 15 cm Colonresektion; MCrFE4) versorgt wurde, hemicolektomiert worden, was einer Dickdarmresektion von ca. 30-40 cm entspricht. Bei den Ileumresektionen in der Gruppe der Morbus Crohn-Patienten handelt es sich ausnahmslos um das terminale Ileum bis unmittelbar proximal der Ileocöcalklappe. Sollte zusätzlich hemicolektomiert worden sein, so

wurde auch die Ileocöcalclappe entfernt. Es folgt eine End-zu-End-Anastomose zwischen Dünn- und Dickdarmsegment mit künstlichem Kontinenzmechanismus. Die Einzelauflistung der Patienten erfolgt in Tabelle 20 sowie im Anhang VI:

Tabelle 20: Einzelauflistung der M. Crohn-Patienten mit Resektionslängen und Oxalatabsorptionsen

Patient	Ileumresektion [cm]	Colonresektion [cm]	Absorption [%]
MCrFE1	60	-	42,8
MCrFE2	60	30	27,2
MCrFE3	-	-	4,6
MCrFE4	50	15	6,3
MCrFE5	60	40	12,5
MCrFE6	40	40	24,9
MCrFE7	70	-	18,7
MCrFE8	60	-	23,1
MCrFE9	60	40	35,4
Mittelwert	57,5	33	22,5

Fasst man alle 9 Patienten zusammen, so ergibt sich zwischen Ileumresektion und Oxalatabsorption eine Korrelation von $r = 0,43$ auf einem nicht signifikanten Niveau von $p = 0,254$.

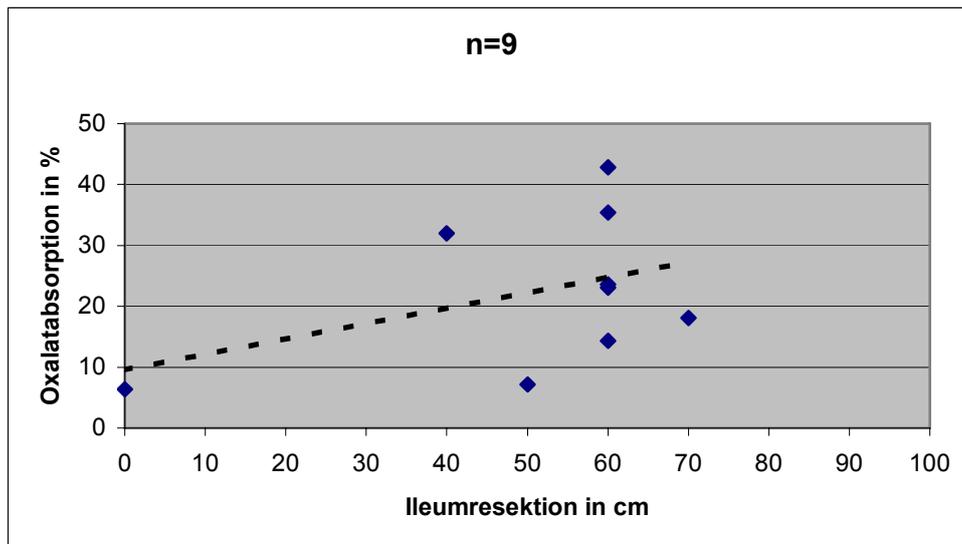


Abbildung 8: Abhängigkeit der Oxalatabsorption von der Ileumresektion bei der gesamten Morbus Crohn-Patientengruppe

Betrachtet man die Gruppe erneut, jedoch unter Aussparung der Patientin ohne Resektion, so ändert sich die Korrelation auf einen Wert von $r = -0,04$. Dieser Zahlenwert liegt sehr nahe bei $r = 0$, so dass quasi keine Korrelation vorliegt. Dieses Ergebnis ist auf einem Niveau von $p = 0,897$ ebenfalls nicht signifikant.

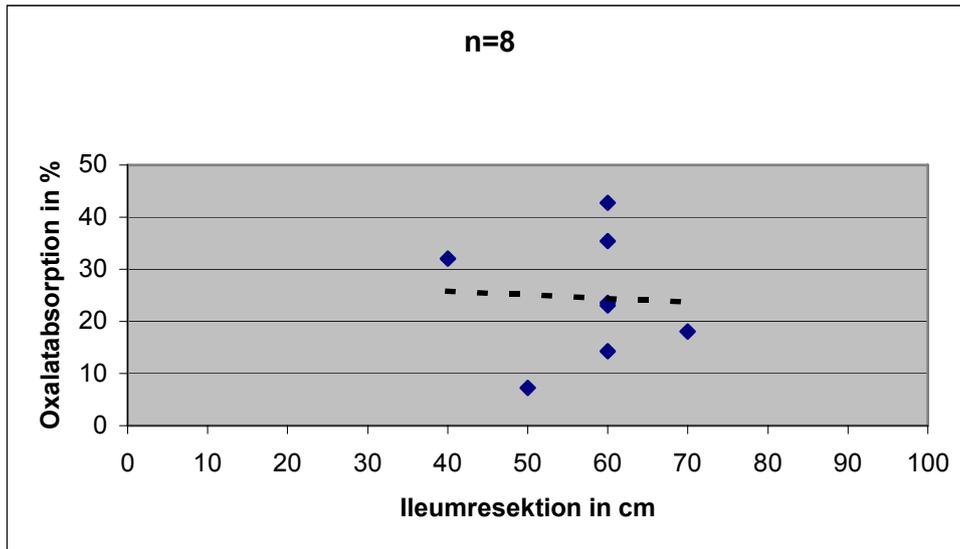


Abbildung 9: Abhängigkeit der Oxalatabsorption von der Ileumresektion bei den 8 Morbus Crohn-Patienten mit Resektion

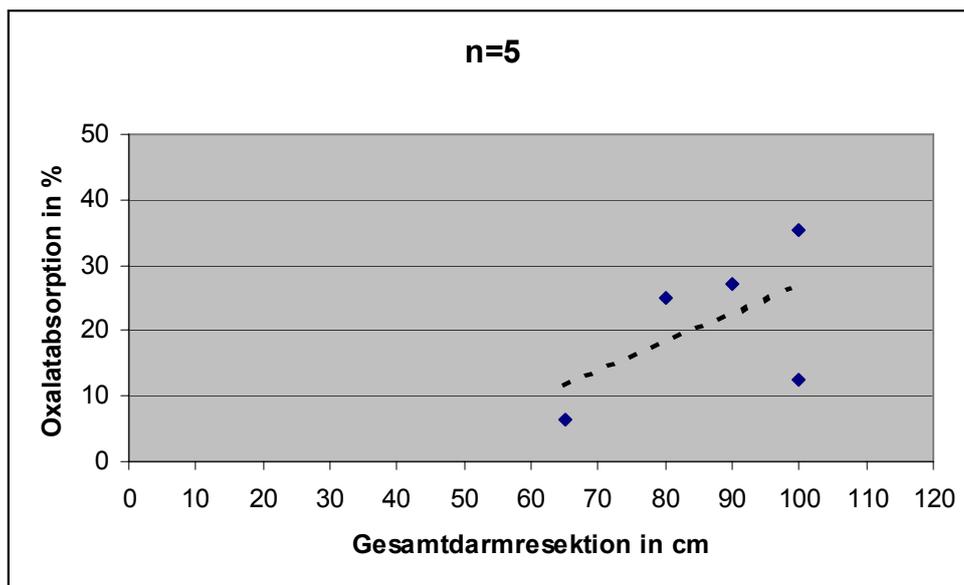


Abbildung 10: Abhängigkeit der Oxalatabsorption von der Darmresektion bei den 5 M. Crohn-Patienten mit Ileum- und Colonresektion

Untersucht man hingegen nur die 5 Patienten, die sowohl ileum- als auch colonreseziert sind (Gesamtdarmresektion von 65-100 cm, Mittelwert 87 cm), so ergibt sich wiederum eine Korrelation zwischen Oxalatabsorption und Darmresektion von $r = 0,56$. Auch dieses Ergebnis ist mit $p = 0,323$ nicht signifikant.

5.3.2 Oxalatabsorption in Abhängigkeit von der Ileumresektion bei Ileumneoblastenpatienten

Alle 6 der Ileumneoblasten-Patienten sind ausschließlich ileumreseziert zur Anlage der Ersatzblase (Bereich von 40-50 cm, Mittelwert 45 cm). Es handelt sich jeweils um das terminale Ileum bis ca. 20 cm proximal der Ileocöcalklappe. Es folgt die End-zu-End-Anastomose der beiden Dünndarmresektionsenden ohne Kontinenzmechanismus. Die Einzelaufstellung der Patienten erfolgt in Tabelle 21 und Anhang VII.

Bei gleichzeitiger Betrachtung aller 6 Patienten ergibt sich für die Korrelation zwischen Oxalatabsorption und Ileumresektion ein Wert von $r = -0,12$ auf einem nicht signifikanten Niveau von $p = 0,821$ (Abbildung 11).

Tabelle 21: Einzelaufstellung der Ileumneoblasten-Patienten mit Resektionslängen und Absorption

Patient	Ileumresektion [cm]	Absorption [%]
NeoFE1	50	7,9
NeoFE2	50	5,1
NeoFE3	40	11,6
NeoFE4	50	12,4
NeoFE5	40	10,1
NeoFE6	40	5,7
Mittelwert	45	8,8

Aus dem sehr kleinen Wert für die Korrelation und aus der Abbildung 11 wird ersichtlich, dass es sich bei der Gruppe der Patienten mit Ileumneoblase um keine Korrelation zwischen Absorption und Resektionsausmaß handelt.

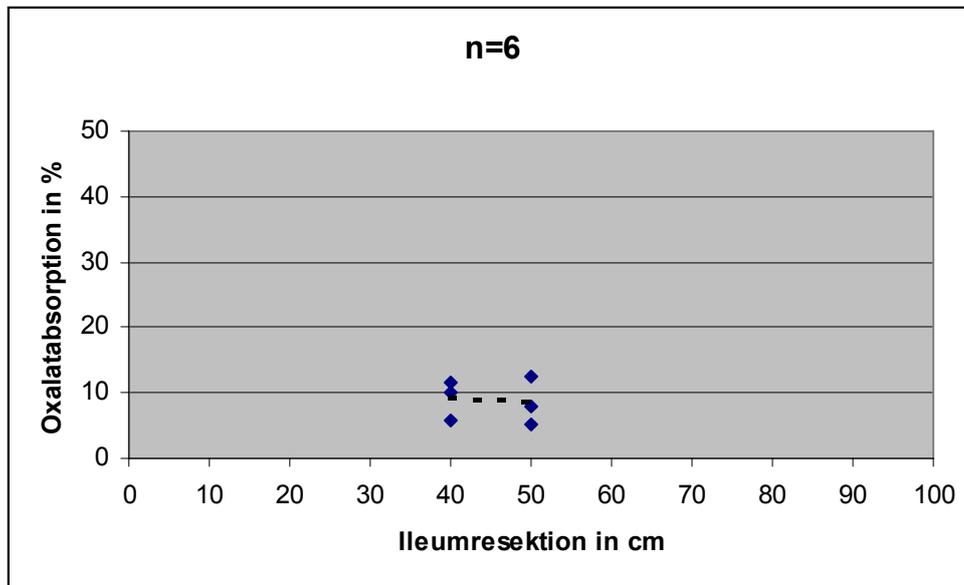


Abbildung 11: Abhängigkeit der Oxalatabsorption von der Ileumresektion bei der gesamten Ileumneoblase-Patientengruppe ($r = -0,12$, $p = 0,821$)

4.1 Auftreten postoperativer Komplikationen

5.4.1 Auftreten postoperativer Komplikationen bei den Morbus Crohn-Patienten

Häufig beobachtete Komplikationen nach Darmresektionen sind das Neuauftreten von Harnsteinen und Diarrhöen. Die Patienten der Morbus Crohn-Gruppe weisen solche Erscheinungen auf. Tabelle 22 und Anhang VI listet die Patienten und die bei Ihnen aufgetretenen Komplikationen auf:

Tabelle 22: Einzelaufstellung der Morbus Crohn-Patienten unter Angabe der Darmresektionslängen, des postoperativen Zeitraumes und der manifesten Folgekomplikationen

Patient	Ileumresektion [cm]	Colonresektion [cm]	Zeitraum seit Operation [Jahre]	Anzahl Steine seit Operation	Diarrhöen pro Tag
MCrFE1	60	0	10	50	10
MCrFE2	60	40	16	10	5
MCrFE3*	-	-	-	1	1
MCrFE4	50	15	19	20	4
MCrFE5	60	40	19	2	4
MCrFE6	40	40	9	6	2
MCrFE7	70	0	10	1	2
MCrFE8	60	0	13	2	2
MCrFE9	60	40	7	17	5

* Die Patientin wurde bisher nicht reseziert, weist aber aufgrund eines funktionellen Darmverlusts (chron. Entzündung) Diarrhöen auf und hat bereits einen Stein gebildet.

Laut Anamnese wies keiner der Patienten mit Darmresektion Harnsteine vor dieser Operation auf. Eine Ausnahme bildet hier Patientin MCrFE3. Diese Patientin bildete einen Stein, ohne reseziert worden zu sein. Die massive Ausprägung der chronischen Entzündung führt zu einem funktionellen Verlust an Resorptionsfläche, welcher einer chirurgischen Resektion gleichzusetzen ist. Diarrhöen traten nur im akuten Schub, im Zusammenhang mit der entzündlichen Darm-erkrankung, auf und ließen sich medikamentös gut beherrschen. Die oben angegebenen Diarrhöen treten nun als Komplikationen chronisch auf. Alle Patienten berichten, dass sich die Beschwerden, in der oben angegebenen Form, postoperativ mit einer Latenz von 5-10 Jahren manifestiert haben bzw. seit Auftreten der chronischen Entzündung (Patientin MCrFE3).

5.4.2 Auftreten postoperativer Komplikationen bei den Ileumneoblase-Patienten

Bei den Neoblase-Patienten liegen die Ileumresektionen zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 2 und 5 Jahren zurück (genaue Zeitangaben siehe Anhang VII). Keiner der Patienten

wies im Vorfeld der Operation die in Frage kommenden Komplikationen auf. Alle Patienten unterziehen sich seit dem Eingriff sorgfältiger Nachsorgeuntersuchungen, in deren Verlauf bisher keine solche Beschwerden aufgetreten sind.

Tabelle 23: Einzelaufstellung der Ileumneoblase-Patienten unter Angabe der Darmresektionslängen, des postoperativen Zeitraumes und der manifesten Folgekomplikationen

Patient	Ileumresektion [cm]	Colonresektion [cm]	Zeitraum seit Operation [Jahre]	Anzahl Steine seit Operation	Diarrhöen pro Tag
NeoFE1	50	-	3	-	-
NeoFE2	50	-	2	-	-
NeoFE3	40	-	4	-	-
NeoFE4	50	-	4	-	-
NeoFE5	40	-	5	-	-
NeoFE6	40	-	5	-	-

5.4.3 Untersuchung auf Unabhängigkeit der Variablen mit dem χ^2 -Test

Tabelle 24: Darstellung der beobachteten Häufigkeiten von Komplikationen nach Darmresektion bei Morbus Crohn-Patienten und Ileumneoblase-Patienten in Form einer Kreuztabelle.

Patienten	Komplikationen		
	ja	nein	Σ
M. Crohn (n=9)	9	0	9
Neoblase (n=6)	0	6	6
Σ	9	6	15

Tabelle 24 stellt die Variablen in Form einer Kreuztabelle dar, deren (beobachteten) Häufigkeiten auf Unabhängigkeit untersucht werden sollen. Hier war zu prüfen, ob das Auftreten von Komplikationen bei den Neoblase-Patienten ebenso ausgeprägt ist wie bei den Patienten mit Morbus Crohn.

Das Statistikprogramm von SPSS gibt die Anzahl der erwarteten Häufigkeiten an Komplikationen für die beiden Patientengruppen vor. Diese werden in Tabelle 25 dargestellt:

Tabelle 25: Darstellung der erwarteten Häufigkeiten von Komplikationen nach Darmresektion bei Morbus Crohn-Patienten und Ileumneoblase-Patienten nach dem Statistikprogramm von SPSS in Form einer Kreuztabelle

Patienten	Komplikationen		
	ja	nein	Σ
M. Crohn (n=9)	5,4	3,6	9,0
Neoblase (n=6)	3,6	2,4	6,0
Σ	9,0	6,0	15,0

Nach Berechnung der beobachteten Häufigkeiten (s. Tabelle 24) ergibt sich für den X^2 -Test ein Wert von 15,00 auf einem Signifikanzniveau von $p = 0,000$.

Da aber 3 der 4 Zellen wegen der kleinen Stichprobengröße eine erwartete Häufigkeit unter 5 haben (Tabelle 25), muss zusätzlich noch der Fischers Exakte Test (Sonderform des X^2 -Tests bei sehr kleinen Stichproben und folglich sehr geringen erwarteten Häufigkeiten) durchgeführt werden [Bühl und Zöfel 1998]. Diese Untersuchung liefert wie erwartet dasselbe Ergebnis, denn unsere Crohn-Patienten hatten allesamt Komplikationen, die in dem hier untersuchten Kollektiv nicht normalverteilt sind.

5.5 Vergleich der Oxalatabsorptionswerte des hier gemessenen Kollektivs mit der Referenzgruppe

5.5.1 Mittelwerte der Oxalatabsorption bei dem hier gemessenen Probandenkollektiv

Unter Punkt 5.1.1 sind in Tabelle 14 die Mittelwerte der Oxalatabsorption der Probandengruppe, getrennt nach Männern und Frauen, aufgelistet.

5.5.2 Mittelwerte der Oxalatabsorption bei der Referenzgruppe

Von Unruh et al. 2003 haben durch die Messung von 120 gesunden Probanden (60 Männer und 60 Frauen zwischen 18 und 60 Jahren in gutem Allgemeinzustand und ohne bisherige Anamnese von Harnwegserkrankungen) mittels des standardisierten [¹³C₂]Oxalatabsorptionstests einen Referenzbereich physiologischer Oxalatabsorptionen erstellt, der weiteren vergleichenden Studien als Grundlage dient.

Tabelle 26 zeigt die Ergebnisse dieser Untersuchung als Mittelwerte:

Tabelle 26: Mittelwerte der Oxalatabsorption bei der Referenzgruppe, getrennt nach Männern und Frauen und für die Gesamtgruppe

	Männer (n=60)	Frauen (n=60)	Gesamt (n=120)
Absorption [%]	8,2	7,8	8,0
Min	1,8	1,7	1,7
Max	18,5	20,0	20,0
SD	4,5	4,4	4,4

Die mittlere Oxalatabsorption liegt bei den Männern bei 8,2%, bei den Frauen beträgt sie 7,8%. Somit ergibt sich für die Gesamtgruppe eine durchschnittliche Oxalatabsorption von 8,0%. Auf einem Signifikanzniveau von $p = 0,662$ ist der Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Probanden nicht signifikant.

5.5.3 Vergleich der mittleren Oxalatabsorptionswerte der Probanden und der Referenzgruppe

Die Differenz zwischen den Oxalatabsorptionsmittelwerten von den hier gemessenen Probanden zu der Referenzgruppe, gemessen durch von Unruh et al. 2003, ist mit $p = 0,239$ nicht signifikant.

Die Berechnung der Korrelation dieser beiden Variablen ist nicht sinnvoll, da ihr Zusammenhang nicht linear ist und der Korrelationskoeffizient als Maß für die Stärke ihres Zusammenhangs damit gegen null tendiert [Bühl und Zöfel 1998].

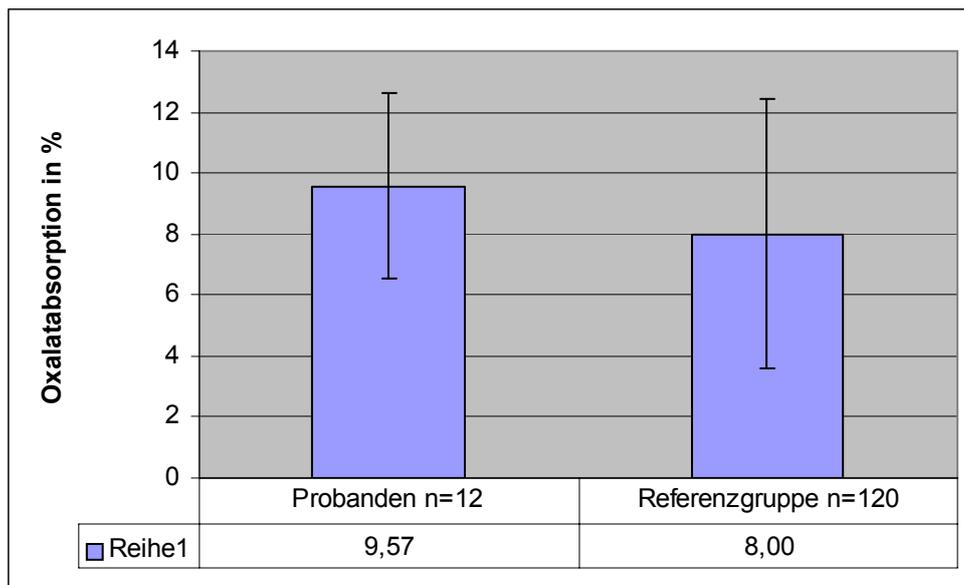


Abbildung 12: Vergleich der mittleren Oxalatabsorptionswerte der Probanden und der Referenzgruppe (Linie = Mittelwert \pm Standardabweichung)

5.6 Veränderungen der allgemeinen Harnparameter und AP(CaOx)-Indices der Teilnehmer

Beide 24h-Urine des ersten und des zweiten Tages der Patienten und Probanden wurden routinemäßig auf die in Tabelle 27 dargestellten Harnparameter untersucht: Die Harnbestandteile sind in mmol/24h angegeben, das Volumen in l/24h und die Standardabweichung in Klammern genannt. Alle Einzelwerte finden sich im Anhang I, II und III.

Tabelle 27: Ausscheidung der analysierten Harnbestandteile an Tag 1 und Tag 2. Harnbestandteile in mmol/24h, Volumen in l/24h. Standardabweichung in Klammern () dargestellt.

	Ileumneoblastepatienten (n=6)		Morbus Crohn-Patienten (n=9)		Probanden (n=12)	
	Tag 1	Tag 2	Tag 1	Tag 2	Tag 1	Tag 2
Volumen	2,52 (0,67)	2,69 (1,44)	2,53 (0,71)	2,53 (0,72)	2,33 (0,49)	2,29 (0,51)
Natrium	144 (65,53)	135 (55,67)	98 (20,62)	96 (48,64)	162 (60,97)	162 (50,12)
Kalium	60,8 (19,04)	56,3 (21,43)	53,0 (22,76)	49,0 (23,10)	57,0 (20,66)	56,0 (12,78)
Calcium	4,91 (2,76)	4,24 (1,52)	2,86 (1,51)	2,53 (1,48)	3,51 (1,38)	3,51 (1,43)
Magnesium	4,98 (1,47)	4,62 (1,28)	3,14 (1,73)	2,99 (1,70)	4,44 (0,89)	5,24 (1,85)
Phosphat	28,9 (11,04)	25,2 (8,47)	29,4 (21,72)	25,18 (8,47)	24,6 (7,61)	24,73 (9,65)
Sulfat	19,5 (8,10)	18,6 (9,01)	16,3 (11,39)	14,4 (10,16)	19,9 (5,13)	17,1 (4,50)
Kreatinin	13,5 (4,72)	11,7 (3,15)	14,8 (7,62)	13,5 (7,10)	13,1 (2,93)	14,1 (3,74)
Citrat	1,77 (1,21)	2,03 (1,24)	0,97 (0,79)	1,02 (0,85)	3,67 (1,07)	3,85 (1,53)
Oxalat	0,39 (0,17)	0,34 (0,19)	0,76 (0,63)	0,61 (0,54)	0,39 (0,13)	0,33 (0,11)

Volumen: Das Harnvolumen liegt bei allen drei Gruppen und an beiden Tagen im Normbereich (>1,5 l). Die Ausscheidungen liegen für die Ileumneoblaste-Patienten in einem ähnlichen Bereich wie für die Morbus Crohn-Patienten. Beide Patientengruppen weisen, im Gegensatz zu den Probanden, an beiden Tagen keinen signifikanten Unterschied in der Menge des ausgeschiedenen Harns auf (M. Crohn zu Probanden, Tag 1: $p = 0,451$; M. Crohn zu Probanden, Tag 2: $p = 0,389$; Neoblaste zu Probanden, Tag 1: $p = 0,496$; Neoblaste zu Probanden, Tag 2: $p = 0,387$). Bei allen Testteilnehmern waren die Trinkmengen während des Tests identisch.

Natrium: In Bezug auf diesen Wert liegen die Probanden an beiden Tagen im Normbereich (150-220 mmol/d). Die Ileumneoblaste-Patienten liegen in einem ähnlichen, statistisch nicht sig-

nifikant abweichenden, Bereich (Tag 1: $p = 0,569$; Tag 2: $p = 0,318$), knapp unterhalb der Normgrenze. Der Natriumgehalt im Harn der Crohn-Patienten beträgt, im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen, nur etwa die Hälfte dieser Menge. Dieser Unterschied ist mit $p = 0,007$ an beiden Tagen signifikant.

Kalium: Hier liegen die Werte für alle drei Gruppen an beiden Tagen wieder relativ dicht beieinander und allesamt im Normbereich: 30-90 mmol/d. Die Differenzen zwischen den Probanden und den beiden Patientengruppen sind an beiden Tagen nicht signifikant (p jeweils $>0,05$).

Calcium: Auch in diesem Fall werden die physiologischen Werte (0,25-7,5 mmol/d) von keinen der drei untersuchten Gruppen über- bzw. unterschritten, jedoch weichen die Werte der drei Gruppen an beiden Tagen weit von einander ab: Die Patienten mit Ileumneoblase scheiden an beiden Tagen jeweils ca. 1/3 mehr Calcium aus als die Probanden. Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant: Tag 1: $p = 0,167$; Tag 2: $p = 0,326$. Die Crohn-Patienten scheiden hingegen an beiden Tagen ca. 1/4 bis 1/3 weniger Calcium aus als die Probanden. Auch diese Differenz ist nicht signifikant (Tag1: $p = 0,318$; Tag 2: $p = 0,142$).

Magnesium: Die Magnesiumausscheidungen aller drei Untersuchungsgruppen liegen innerhalb des Normbereichs von 1,5-7,5 mmol/d. Die Ileumneoblase-Patienten liegen mit ihren Ausscheidungen in etwa im Bereich der Probanden. Es ist an beiden Tagen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu erkennen: $p = 0,337$ an Tag 1 und $p = 0,474$ an Tag 2. Die Gruppe der Morbus Crohn-Patienten scheidet jedoch an beiden Tagen ca. 1/3 weniger Magnesium aus als die Probanden. Für Tag 1 ergibt sich ein Signifikanzniveau von $p = 0,036$ und an Tag 2 von $p = 0,010$. Damit sind die Abweichungen nach unten statistisch signifikant.

Phosphat: Auch hier weicht keiner der gemessenen Werte vom Normalbereich für anorganisches Phosphat (16–48 mmol/d) ab. Die Phosphatausscheidungen liegen für die beiden Patientengruppen, an beiden Tagen, im selben Bereich und damit jeweils um ca. 1/5 höher als bei den Probanden. Keine dieser Erhöhungen ist jedoch statistisch signifikant ($p > 0,05$).

Sulfat: Die gemessenen Werte entsprechen in allen Gruppen und an allen Tagen der Norm: 15-25 mmol/d. In der Gruppe der Probanden und in der Gruppe der Patienten mit Ileumneoblase liegen die Sulfatausscheidungen sehr dicht beieinander. Dieser Unterschied ist auch statistisch nicht signifikant: Tag 1: $p = 0,905$; Tag 2: $p = 0,589$. Die Werte der Patienten mit Morbus Crohn

weichen an beiden Tagen etwas nach unten ab und liegen somit nur noch knapp über der unteren Normgrenze. Aber auch diese Differenz ist nicht signifikant: Tag 1: $p = 0,374$; Tag 2: $p = 0,432$.

Kreatinin: Auch hier liegen alle gemessenen Werte innerhalb der Normgrenzen von ca. 10-15 mmol/d. Die Kreatininausscheidung liegt bei allen Patienten, an beiden Tagen, etwa im selben Bereich. Es lassen sich an beiden Tagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen feststellen ($p > 0,05$).

Citrat: Bei diesem Harnparameter lassen sich deutliche und zahlreiche Abweichungen innerhalb der Gruppen und von dem Normbereich (2,08-4,16 mmol/d) feststellen. Die Probanden liegen an beiden Tagen mit ähnlichen Ausscheidungen gut im Bereich der Normgrenzen. Die Ileumneoblase-Patienten scheiden jedoch an beiden Tagen ca. nur die Hälfte dessen aus, was die Probanden ausscheiden. Für Tag 1 ergibt sich ein Signifikanzniveau von $p = 0,004$ und für Tag 2 ein Niveau von $p = 0,022$. Bei den Morbus Crohn-Patienten ist die Abweichung noch drastischer: Sie scheiden an beiden Tagen nur etwa 1/4 des Citrats aus, welches die Probanden ausscheiden. Mit einem $p < 0,001$ sind diese Differenzen sowohl an Tag 1 als auch an Tag 2 höchstsignifikant.

Oxalat: Die Auswertung der Oxalatausscheidungen der drei Untersuchungsgruppen findet sich unter den Punkten 5.2.1-4.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die gravierendsten Abweichungen an Ausscheidungen bei den Harnbestandteilen Natrium, Magnesium und Citrat festgestellt wurden, wobei die Morbus Crohn-Patienten im Gegensatz zu den Ileumneoblase-Patienten in entscheidenderem Maße von den Ausscheidungen der Probanden abweichen. Besonderes Interesse in Hinsicht auf die Harnsteingeneese gebührt den Parametern Calcium, Magnesium und Citrat.

Tabelle 28: Mittlere AP(CaOx)-Indices der drei Test-Gruppen an Tag 2 (Testtag)

	Ileumneoblasepatienten (n=6)	M. Crohn-Patienten (n=9)	Probanden (n=12)
AP(CaOx)-Index	0,57	1,31	0,52
Min/Max	0,33/0,74	0,40/4,83	0,27/0,85
SD	0,14	1,38	0,20

Tabelle 28 zeigt die Mittelwerte der AP(CaOx)-Indices der drei Gruppen im Vergleich (die Einzelwerte werden Anhang IV aufgelistet).

Auch hier zeigt sich bei den Morbus Crohn-Patienten eine deutliche Abweichung von den beiden übrigen Test-Gruppen. Mit einem Wert von 1,31 ist der Index der Calciumoxalatübersättigung des Harns zweimal so hoch wie der der Probanden und der Neoblase-Patienten. Diese Berechnung ist mit einem Wert von $p = 0,03$ im Vergleich zu den Probanden und $p = 0,04$ im Vergleich zu den Patienten mit Neoblase in beiden Fällen statistisch signifikant. Die statistische Berechnung der Differenz des AP(CaOx)-Index zwischen den Probanden und den Ileumneoblase-Patienten ist hingegen mit $p = 0,114$ nicht signifikant.

6. Diskussion

Das Ziel dieser Studie besteht darin, zu prüfen, ob sich bei Patienten, die eine Ileumresektion zur Anlage einer Ileumneoblase nach Urothelcarcinom bekommen haben, die enterale Absorption von Nahrungsoxalat verändert. Insgesamt 6 Ileumneoblase-Patienten haben den Test einmal durchgeführt.

Zum Vergleich wurde eine Gruppe von insgesamt 9 Patienten mit Morbus Crohn untersucht, die ebenfalls ileumreseziert wurden bzw. aufgrund einer chronischen Aktivität der Erkrankung einen funktionellen Ileumverlust verzeichnen (1 von den 9 Patienten: MCrFE3). Auch diese Patienten führten allesamt den Test einmal durch.

Weiterhin wurden 12 gesunde Probanden bei einer einmaligen Testdurchführung auf ihre Oxalatabsorption hin untersucht.

Die Oxalsäureabsorption im Darm aller Teilnehmer der Studie wurde unter Standardbedingungen mittels des [$^{13}\text{C}_2$]Oxalatabsorptionstests gemessen.

Hierbei halten die Testteilnehmer an zwei aufeinanderfolgenden Tagen einen exakten Speise- und Getränkeplan ein, der in etwa vergleichbare Bedingungen unter den Probanden und Patienten schafft. Unkontrollierbare Einflüsse durch die Ernährung können weitestgehend ausgeschlossen werden.

Am 2. Tag, dem eigentlichen Testtag, wird den Teilnehmern morgens auf nüchternen Magen eine Kapsel mit 50 mg $\text{Na}_2^{13}\text{C}_2\text{O}_4$ (entspricht 33,8 mg [$^{13}\text{C}_2$]Oxalsäure) verabreicht. Durch diese zweifache Markierung des Oxalats mit dem stabilen, nicht-radioaktiven ^{13}C -Isotop erhöht sich dessen molare Masse um zwei Masseneinheiten von 90 auf 92 und kann so später massenspektrometrisch identifiziert und quantifiziert werden. Die mittels GC/MS gemessene [$^{13}\text{C}_2$]Oxalsäure-Wiederfindung im 24h-Urin des 2. Tages wird dann als Index der intestinalen Absorption des exogenen Oxalats angenommen, ausgedrückt in Prozent der oralen Dosis, die mit der Kapsel aufgenommen wurde.

Zu erwähnen sei noch, dass die Ergebnisse, die mit dieser ^{13}C -Methode gemessen wurden, die Absorption von Oxalat aus Nahrungsmitteln überschätzen, wenn der Gesamtgehalt an Oxalat zugrunde gelegt wird, denn das Natriumoxalat in der Kapsel zeigt eine bessere Bioverfügbarkeit als allgemeines Nahrungsaxalat. Der Gesamtgehalt der Oxalsäure in Lebensmitteln besteht

nämlich zum einen aus löslichen Natrium- und Kaliumsalzen und zum anderen aus unlöslichen Calciumsalzen [Oke 1969], und diese Formen haben Einfluss auf die potentielle Bioverfügbarkeit von Oxalsäure für den Organismus [Nemeh et al. 1996]. Weiterhin ist Oxalat zum Teil in Lebensmitteln stark an andere Stoffe gebunden, wie z.B. Magnesium oder Ballaststoffe, und ist so wenig bioverfügbar [Brinkley et al. 1990].

Die Andauungsprozesse im Magen und oberen Jejunum können zum Teil unlösliches Oxalat freisetzen. Im distaleren Dünndarm hingegen, mit seinem alkalischen Milieu, liegt Oxalat bei Vorhandensein freier Calciumionen überwiegend als unlösliches Calciumoxalat vor. Demnach wird in der Regel nur ein kleiner Teil des Nahrungsoxalates absorbiert.

In dieser Studie nehmen die Patienten die Oxalsäurekapsel morgens um 8.00 Uhr auf nüchternen Magen mit etwas Wasser ein. Erst eine Stunde später folgt das Frühstück ohne calciumhaltige Lebensmittel (wie Milch, Joghurt und Käse), um eine Frühkomplexierung zu vermeiden.

6.1 Oxalsäureabsorption

Der Wert, der gemeinhin in der Literatur als Normalbereich der mittleren Absorption an Oxalsäure aus dem Darmlumen zitiert wird, liegt bei 5-10% der oral aufgenommenen Oxalatdosis [Williams 1976].

In dieser Studie wurde für die Probanden unter einer standardisierten Diät eine mittlere Oxalatabsorption von $9,57 \pm 4,51\%$ gemessen. Dieser Wert zeigt keinen eindeutigen Unterschied bei den Männern und Frauen und passt zu der von Williams beschriebenen Spanne.

Es hat zahlreiche Untersuchungen zu diesem Thema gegeben [Holmes et al. 1995, Lindsjö et al. 1989, Marangella et al. 1982, Möller et al. 1987, Müller et al. 1987, Tiselius et al. 1981], wobei die Ergebnisse dieser Forschungen in unterschiedliche Richtungen tendierten:

Lindsjö et al. 1989 ermittelten für 20 gesunde Probanden eine durchschnittliche Absorption von 6,2%, Müller et al. 1987 für 40 Probanden eine Absorption von 7,2% und Möller et al. 1987 für 23 gesunde Probanden eine Absorption von 7,1%.

Die übrigen Untersucher ermittelten für ähnliche Probandenzahlen höhere durchschnittliche Absorptionen: Holmes et al. 1995 haben bis zu 15%, Marangella et al. 1982 15% und Tiselius et al. 1981 haben 14% gemessen.

Die unterschiedlichen Ergebnisse müssen sicherlich zum Teil auf unterschiedliche Testverfahren zurückgeführt werden. Wichtige Punkte sind hier die Einnahmebedingungen des Testoxalats, der zeitliche Zusammenhang der Oxalsäureaufnahme und der weiteren Nahrungsaufnahme, die Zusammensetzung der Kost, ob es sich beispielsweise um eine freie Ernährung oder um einen vorgegebenen Kostplan handelt. Ein bedeutsamer Faktor ist auch die Menge des aufgenommenen Calciums während der Testphase, welches einen gesicherten Einfluss auf die Oxalatabsorption hat. So konnte Voss 1999 zeigen, dass bei einer Probandengruppe eine Erniedrigung der Calciummenge in der Standardkost von 800 mg auf 600 mg zu einer Erhöhung der mittleren Oxalatabsorption um 4% führte.

Im Gegensatz zu den Probanden lagen die mittleren Oxalatabsorptionen der Morbus Crohn-Patienten in dieser Studie um ein vielfaches höher: 22,54% mit einer Standardabweichung von 12,5%. Dies stellt einen signifikanten Unterschied zu den Probandenabsorptionen dar ($p = 0,03$). Diese Feststellung stimmt gut mit den bisher veröffentlichten Untersuchungen in der Literatur überein [Caspary und Tönissen 1978, Hylander et al. 1978, Möller et al. 1987, Schneider 2001, Tiselius et al. 1981].

Möller et al. haben 1987 verschiedene Patienten mit gastrointestinalen Störungen untersucht. 14 davon waren Crohn-Patienten, 9 mit Ileumresektion (20-200 cm Ileumresektion, Mittelwert 149 cm), 5 ohne Resektion. Die Patienten bekamen jeweils 10 μCi ^{14}C -Oxalsäure auf nüchternen Magen, sowie 8mg nichtmarkierte Oxalsäure mit 10 ml Wasser zu trinken. Anschließend war die Nahrungsaufnahme unter Ausschluss von Milch gestattet. Diese Patienten wiesen im Schnitt eine gegenüber den Referenzwerten erhöhte Oxalatabsorption von 13,5% auf.

In der Studie von Tiselius et al. 1981 wurden unter anderem 4 Patienten mit ileocöcaler Resektion auf ihre intestinale Oxalatabsorption untersucht. Hier wurden den Patienten nach einer neunstündigen Fastenzeit 8 mg Natriumoxalat und 2,5 μCi ^{14}C -Oxalsäure in 100 ml destilliertem Wasser verabreicht. Anschließend wurde auch hier die normale Nahrungsaufnahme gestattet. Nach 36 h wurden bei den Patienten im Durchschnitt 14% der markierten Oxalsäure wiedergefunden.

Eine umfangreiche Studie von Caspary und Tönissen aus dem Jahre 1978, bei der die Absorption nach demselben Prinzip gemessen wurde wie bei Möller, berichtet von einer „deutlich

gesteigerten intestinalen Oxalsäureresorption“ bei Patienten mit Morbus Crohn nach Ileumresektion, jedoch ohne genaue Zahlen zu nennen.

Hylander et al. 1978 untersuchten 81 Morbus Crohn-Patienten und andere Patienten mit Darm-erkrankungen und Resektionen. Es erfolgte eine Unterteilung in verschiedene Gruppen, je nach Darmresektion. Die Gruppe der Patienten mit 50-100 cm Ileumresektion und mehr als der Hälfte erhaltenen Colons entspricht am ehesten den Patienten, die in dieser Studie untersucht wurden. Dort lag die mittlere Oxalatabsorption bei 15% unter einer festgelegten Ernährung, die 70 g Fett, 800 mg Calcium und 200 mg Oxalat am Tage zuführte.

Sämtliche Autoren beschreiben für die ileum- und zum Teil auch colonresezierten Patienten eine enterale Hyperoxalurie. Sie sind sich auch über die hierfür verantwortlichen Mechanismen einig:

3. Eine generelle Malabsorption von Nahrungssubstraten, wie Calcium und Magnesium, vor allem aber auch Nahrungsfetten. Bei Patienten mit Ileumresektion tritt in aller Regel eine Malabsorption von Gallensäuren auf, die zu Steatorrhö führt. Die freien Fettsäuren bilden mit den freien intraluminalen Calciumionen Kalkseifen. Folglich vermindert sich der Gehalt an komplexiertem Oxalat, weil nun weniger Calciumionen zu Verfügung stehen. Die freien Oxalsäureionen können verstärkt resorbiert werden.
3. Auch ohne Steatorrhö kommt es nach Ileumresektionen zu einer sogenannten chologen Diarrhö. Das heißt, dass malabsorbierte Gallensäuren verstärkt in das Colon gelangen und dort die Permeabilität der Colonwand für freie Oxalationen steigern, so dass dann das Colon den Hauptort der Oxalatabsorption darstellt [Modigliani et al. 1978].

An dieser Stelle muss nochmals erwähnt werden, dass es sich bei den Morbus Crohn-Patienten, die in dieser Studie untersucht wurden, nicht um normalverteilte Crohn-Patienten handelt. Unsere Patienten wurden gezielt aufgrund ihrer bereits bestehenden Urolithiasis erfasst und angeschrieben, mit der Frage, ob sie sich unseren Untersuchungen auf die Zusammenhänge zwischen Oxalatabsorption und Darmresektion unterziehen möchten. Diese Tatsache erklärt, dass diese Patienten mit ihren mittleren Oxalatabsorptionen noch über den in der Literatur beschriebenen Werten liegen.

Unterteilt man die hier gemessenen Crohn-Patienten in zwei Gruppen, so stellt man fest, dass bei in etwa gleich verteilten Ileumresektionslängen die Patienten mit Colonresektion eine etwas niedrigere mittlere Oxalatabsorption (21,3%) im Vergleich zu den Patienten ohne Colonresektion (28,2%) haben. Dies passt sehr gut zu den Ergebnissen, die Modigliani et al. 1978 mitgeteilt

haben. Diese Arbeitsgruppe hat sich mit der Frage beschäftigt, welche Rolle das Colon für die enterische Hyperoxalurie spielt.

Die Patienten bekamen über 5 Tage hinweg eine Standardkost mit 50 g Fett und frei von oxalatreichen Lebensmitteln, aber mit 60 g Butter angereichert. Zusätzlich erhielten sie eine Trinklösung, in der 500 mg Oxalsäure enthalten waren. Der Urin und der Stuhl der letzten 3 Tage wurden komplett gesammelt und auf ihren Oxalsäure- und Stuhlfettgehalt geprüft.

Die zu untersuchenden Patienten bestanden aus drei Gruppen. 1: 13 Patienten mit Ileumresektion (Mittelwert 122 cm) und intaktem Colon. 2: 9 Patienten mit Ileumresektion (Mittelwert 140 cm) und rechtsseitiger Hemicolectomie. 3: 5 Patienten mit Ileumresektion (Mittelwert 122 cm) und totaler Colonausschaltung durch Ileostomie oder ileorectaler Anastomose.

Alle Patienten wiesen eine Steatorrhö auf, aber es stellte sich heraus, dass nur die Gruppen 1 und 2 eine Hyperoxalurie weit über 0,5 mmol/d aufwiesen, während die Patienten ohne Colon normale Mengen an Oxalat im Urin ausschieden: 0,24 mmol/d. Bei einem Patienten, der aufgrund eines traumatischen Ileumverlustes ileostomiert wurde, wurde einige Zeit später das Stoma zurück verlegt und das Colon wieder uneingeschränkt in den Verdauungstrakt eingegliedert. Auch dieser Patient entwickelte daraufhin prompt innerhalb eines Monats eine Hyperoxalurie von 0,81 mmol/d.

Diese Untersuchung bestätigt die Annahme, dass das Colon bei der Entwicklung einer Hyperabsorption von Oxalat nach Ileumresektion eine maßgebende Rolle spielt. Eine Annahme, die bei den oben genannten Werten auch auf das hier untersuchte Morbus Crohn-Patientenkollektiv zutreffen kann.

Verschiedene Autoren beschreiben zudem noch das Phänomen, dass bei Entfernung der Ileocöcalklappe (wie sie bei den Morbus Crohn-Patienten mit Colonresektion durchgeführt wurde) die Regelwirkung auf Verweil- und Kontaktzeiten der Darminhalte gestört ist. Dies führt zu einer weiteren Malabsorption von Stoffen wie Calcium, die auch im Colon noch die Absorption von Oxalat drosseln könnten [Mills und Studer 1999 und Serfas 1994].

Die 6 Patienten unserer Studie, bei denen die intestinale Oxalatabsorption nach Ileumresektion zur Anlage einer Neoblase gemessen wurde, zeigen bei einer mittleren Oxalatabsorption von 8,8% keine signifikante Abweichung von dem Probandenkollektiv.

Zu dieser sehr speziellen Fragestellung gibt es bisher keine eindeutigen Aussagen in der Literatur. Eine Studie, durchgeführt von Topoll 1996, zu metabolischen Folgen nach Transfor-

mation langstreckiger Ileumabschnitte in eine Neoblase als Blasenersatz, ergab für 10 der 30 untersuchten Patienten eine erhöhte Oxalatausscheidung (62,5%), wobei nicht näher darauf eingegangen wird, wie dieser Wert bestimmt wurde. Es wird aber auch hier für keinen der Patienten eine sonographisch nachweisbare Konkrementbildung im Harntrakt beschrieben. Auch die Auswertung der allgemeinen Resorptionsvorgänge anderer Stoffe im Darm lieferte keinen Hinweis auf Malabsorptionen.

Bestätigt wird dieser Befund durch Serfas 1994. Er untersuchte 30 männliche Patienten unmittelbar nach Anlage einer Ileumneoblase unter dem Aspekt der Anforderungen an einen vollwertigen Blasenersatz. Abgesehen von einer milden, klinisch nicht relevanten, metabolischen Acidose, zeigten die Patienten keinerlei metabolische Störungen, auch keine Malabsorptionssyndrome. Er erklärt dies damit, dass bei dieser Operationstechnik maximal 50 cm terminales Ileum entfernt werden unter Schonung der distalen 20 cm und der Ileocöcalklappe, welche wie oben erwähnt, wichtige Regelfunktionen ausübt. Zwar komme es bei diesen Resektionslängen zu einer verminderten Gallensäureabsorption, doch nur in so geringem Ausmaße, dass die Leber diesen Verlust kompensieren kann und ernsthafte Lipidmalabsorptionen nicht zu befürchten sind.

Tatsächlich wurde bei unseren Neoblase-Patienten der Stuhl nicht auf seinen Fettgehalt hin untersucht, jedoch beklagte auch keiner der Patienten zu keiner Zeit eine subjektive Verdauungsstörung (z.B. Fettstühle, Obstipation, Diarrhö), was zu den beobachteten Ergebnissen von Serfas passen würde. Dies legt nahe, dass der Mechanismus der enteralen Oxalathyperabsorption durch Calciumverluste aufgrund der Bildung von Kalkseifen bei diesen Patienten nicht greift.

Holmes et al. 1995 und Mills und Studer 1999 bestätigen diese Annahme weiterhin, indem sie die Tatsache noch einmal unterstreichen, dass auch die Oxalatabsorption von der Transitzeit des Nahrungsbreis und der absorptiven Fähigkeit der Schleimhaut abhängt.

Dass eine Adaptation der verbliebenen Ileummukosa und auch der übrigen Abschnitte des Gastrointestinaltraktes (einschließlich Magen und Colon) innerhalb eines Jahres nach der Resektion einsetzt, mit einer Erhöhung der resorptiven Fähigkeiten durch Dilatation und Elongation der verbliebenen Darmabschnitte, zusammen mit einer villösen Hypertrophie, wird von verschiedenen Autoren bestätigt [Mills und Studer 1999, Serfas 1994, Tilson 1980].

6.2 Oxalatausscheidung

Die effektive Ausscheidung von Oxalat im Urin wurde für die 3 Gruppen an beiden Tagen ermittelt und in Kapitel 5.2 als Mittelwerte der Gruppen in mmol/d angegeben.

Bei genauer Betrachtung der ermittelten Werte finden sich für alle 3 Gruppen zwei Gemeinsamkeiten:

0. Sowohl die Probanden als auch die Patienten scheiden am ersten Tag im Mittel mehr Oxalat aus als am zweiten Tag.
0. An beiden Tagen scheiden die Männer in allen untersuchten Gruppen mehr Oxalat aus als die Frauen, in der Gruppe der Patienten mit Morbus Crohn scheiden die Männer sogar in etwa die doppelte Menge dessen aus, was die weiblichen Patienten ausscheiden.

Zu 1: Bei den Probanden ist der Unterschied zwischen dem 1. und 2. Tag mit $p = 0,027$ noch signifikant, bei den Patienten hingegen nicht ($p > 0,05$). Dies ist damit zu begründen, dass bei den Patienten sehr hohe Standardabweichungen vom Mittelwert vorliegen (M. Crohn: $\pm 0,36$ mmol/d; Neoblase: $\pm 0,22$ mmol/d), welche darauf beruhen, dass die die Oxalatausscheidung beeinflussenden Faktoren bei den Crohn-Patienten sehr heterogen sind und dass bei den Neoblase-Patienten die Stichprobe einen zu kleinen Umfang besitzt.

Die Abnahme der Oxalatausscheidung im Urin ist höchstwahrscheinlich auf die Standardkost zurückzuführen, welche im Gegensatz zu einer Normalkost in der Regel weniger Oxalat enthält (63 mg), je nach Ernährungsgewohnheiten der Testteilnehmer. Finch et al. 1981 stellten fest, dass es ca. 6-7 Tage bei gleicher Diät dauert, bis sich ein Gleichgewicht in der Oxalatabsorption einstellt. Mit dieser Feststellung lässt sich behaupten, dass die 2 Tage nicht gereicht haben, um eine vollständige Standardisierung zu erzielen, aber dass unsere Werte die Tendenz dorthin aufzeigen.

Zu 2: Diese Ergebnisse sind statistisch nicht signifikant, obwohl die absoluten Zahlen deutliche Unterschiede erkennen lassen. Auch hier liegt das Problem in den hohen Standardabweichungen bei relativ niedrigen Fallzahlen (vgl. Kapitel 5.2.1-3).

Schon Massey 1993 hat beschrieben, dass Männer im Mittel mehr Oxalsäure ausscheiden als Frauen. Eine Studie von Leman et al. 1996 liefert hierfür eine plausible Erklärung: Es wurde festgestellt, dass die tägliche Oxalsäureausscheidung direkt mit der Kreatininausscheidung kor-

reliert, welche als Maß für die fettfreie Körpermasse angesehen werden darf. Männer haben in aller Regel eine größere fettfreie Körpermasse (da relativ mehr Muskelmasse) als Frauen und synthetisieren folglich mehr endogenes Oxalat. Daraus resultiert eine erhöhte Oxalatausscheidung.

Betrachtet man die drei hier untersuchten Gruppen jetzt im Einzelnen, so stellt man fest, dass die Ausscheidungen an Oxalsäure der Probanden am Testtag in einem Bereich von 0,23 mmol/d bis 0,44 mmol/d (Mittelwert 0,33 mmol/d \pm 0,08 mmol/d) liegen. Per Definitionem beginnt eine Hyperoxalurie nach heutigen Gesichtspunkten ab einer täglichen Oxalatausscheidung von 0,45 mmol/d [Hautmann und Lutzeyer 1987]. Bei dem einen Patienten mit der grenzwertigen Oxalsäureausscheidung von 0,44 mmol/d handelt es sich um einen hochgewachsenen, schlanken Mann, der täglich schwer körperlich arbeitet und der, in Anlehnung an die Untersuchung von Leman et al. 1996, eine hohe endogene Oxalatsynthese aufweist. Die übrigen Probanden liegen allesamt im Normbereich. Es konnte für diese Gruppe festgestellt werden, dass die Oxalatabsorption gut mit der Oxalatausscheidung korreliert, wenn zwei Patienten mit einem niedrigen Harnvolumen von ca. 1,5 l/24h ausgeschlossen wurden: $r = 0,63$ bei $p = 0,05$.

Bei den Ileumneoblase-Patienten sieht es ähnlich aus: Hier liegen die gemessenen Oxalatabsorptionen am Testtag in einem Bereich von 0,22 mmol/d bis 0,35 mmol/d für $n = 5$ Patienten. Ein Patient liegt wesentlich höher mit einer Oxalatausscheidung von 0,59 mmol/d. Dieser Patient ist verantwortlich für den etwas höheren Mittelwert dieser Gruppe von 0,34 mmol/d bei einer Standardabweichung von 0,22 mmol/d. Er stammt aus dem landwirtschaftlichen Bereich und geht schwerer körperlicher Arbeit nach. Neben der Ileumresektion von nur 40 cm lässt er eine gesteigerte endogene Oxalatsynthese bei höherer Körpermuskelmasse vermuten. Die Hyperoxalurie bei diesem Patienten ist klinisch nicht manifest, auch weist er bei einer Oxalatabsorption, die mit 10,1% zwar grenzwertig, aber noch nicht pathologisch ist, keine sonstigen Resorptionsstörungen auf. Die übrigen Patienten liegen mit ihren täglichen Oxalsäureausscheidungen im Normbereich, was mit den unauffälligen Oxalatabsorptionen in dieser Gruppe (Mittelwert: 8,8%) gut einhergeht. Eine statistisch signifikante Korrelation konnte jedoch nicht ermittelt werden, da der Stichprobenumfang zu klein ist, um Ausreißer auszuschließen.

Wie bei den Oxalatabsorptionen scheint es, dass die vergleichsweise kurzstreckige Darmresektion unter Erhalt der spätdistalen 20 cm des Ileums, inklusive der Ileocöcalklappe, mit den dazugehörigen Kompensationsmechanismen auf Ebene der resorptiven Fähigkeiten des Darms und der synthetischen Fähigkeiten der Leber für Gallensäuren, keinen Einfluss auf die in-

testinale Absorption von Oxalat hat und somit auch keine nennenswerte Hyperoxalurie zu befürchten ist.

Auch unter dem Aspekt der Oxalsäureausscheidungen nehmen die Patienten mit Morbus Crohn eine Sonderstellung ein. Hier liegen die täglichen Ausscheidungen an Oxalsäure zwischen 0,27 mmol/d und 1,32 mmol/d mit einem Mittelwert von 0,61 mmol/d bei einer sehr hohen Standardabweichung von 0,36 mmol/d, welche durch die enorme Streuung der absoluten Zahlenwerte zustande kommt, welche wiederum auf unterschiedliche Darmresektionslängen in dieser Patientengruppe zurück zu führen ist. Näheres hierzu in Kapitel 6.3.

Für 4 der 9 Crohn-Patienten konnte eine mäßige (MCrFE5: 0,51 mmol/d) bis massive (Patienten MCrFE1: 0,81 mmol/d, MCrFE2: 1,04 mmol/d und MCrFE9: 1,32 mmol/d, vgl. Anhang VI) Hyperoxalurie festgestellt werden. Die Feststellungen in Kapitel 6.1 würden nahe legen, dass es sich bei diesen Patienten um die 4 Patienten ohne Colonresektion handelt. Dies trifft aber nur für 2 der Patienten zu: MCrFE1 und MCrFE9. Der Patient MCrFE2 mit der Oxalatausscheidung von 1,04 mmol/d bekam 30 cm Colon entfernt und der Patient MCrFE5 mit der Ausscheidung von 0,51 mmol/d bekam sogar 40 cm Colon entfernt, während 3 der 5 Patienten mit normaler Oxalurie (Patienten MCrFE3, 7 und 8) gar keine Colonanteile reseziert bekamen. Die beiden anderen Patienten mit normalen Oxalatausscheidungen im Urin (Patient MCrFE4: 0,38 mmol/d und Patient MCrFE6: 0,43 mmol/d) wiesen wiederum Colonresektionen von 15 cm und 40 cm auf. Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Oxalatabsorption und Oxalatausscheidung dieser Patientengruppe konnte ebenfalls nicht detektiert werden.

Es scheint hier kein konstanter Mechanismus zugrunde zu liegen, welches auch eine Diskussion anhand der Literatur schwierig gestaltet.

Arbeitet man unter vereinfachten Gesichtspunkten und betrachtet nur den Mittelwert der Oxalatausscheidung im Urin der Morbus Crohn-Patienten, so findet man eindeutig eine Hyperoxalurie von 0,61 mmol/d. Da es sich bei den Ileumresektionen durchweg um Resektionslängen länger als 30 cm handelt (beginnend bei 40-70 cm, Mittelwert: 58 cm), können die Ergebnisse gut mit denen von Stauffer et al. 1973 verglichen werden. Diese Arbeitsgruppe zeigte bei Crohn-Patienten, dass die Oxalatausscheidung direkt mit dem Ausmaß der Ileumresektion zusammenhängt, wobei erst eine Resektion deutlich über 30 cm zu einer vermehrten Oxalsäureausscheidung führte, beruhend auf der Tatsache, dass ab diesem Resektionsausmaß der enterohepatische Gallensäurezyklus gestört wird und die Kompensationsfähigkeit der Leber in Bezug auf eine Neusynthese erschöpft ist. Folge ist die Fettfehlverdauung mit vermehrtem Anfall von freien Fettsäuren, welche durch Bildung von Kalkseifen das intraluminale Calciumangebot senken. Dieses Calcium steht nun nicht mehr der Komplexbildung von Nahrungs-oxalat zu

Verfügung und es resultiert die enterale Hyperabsorption von löslichem Oxalat mit vermehrter renaler Elimination.

Hierzu passt auch die Feststellung, dass die einzige Patientin ohne Resektion mit 0,27 mmol/d eindeutig die geringste Menge an Oxalat im Urin ausscheidet, bei einer völlig blanden Oxalatabsorption von 4,6%. Auch die Untersuchungen von Schneider 2001 bestätigen diese Ergebnisse.

Studien von Hesse et al. 1999 und von Bell 2002 unter Anwendung des [$^{13}\text{C}_2$]Oxalatabsorptionstests konnten belegen, dass es bei gesunden Probanden zwischen der Oxalatabsorption und der Oxalatausscheidung im Urin eine statistisch signifikante Korrelation gibt ($r = 0,46$ bei $p < 0,01$), was auch unsere Feststellung bestätigt. Die Studie von Hesse hat auch für Calciumoxalatsteinpatienten eine positive Korrelation von $r = 0,62$ auf einem höchstsignifikanten Niveau ergeben. Sie betonen dabei, dass die Korrelation noch zunimmt, wenn die exogene Oxalatbelastung gesteigert wird. Die Untersuchungen von Bell 2002 stützen diese These.

Weitere Studien zu diesem Thema, durchgeführt von Caspary und Tönissen 1978 und Hylander et al. 1978 mittels des [^{14}C]Oxalatabsorptionstests, an Patienten mit verschiedenen gastroenterologischen Erkrankungen konnten auch für diese Patientengruppen starke Korrelationen zwischen der Oxalatabsorption und der renalen Oxalatausscheidung feststellen. Die Ergebnisse unserer Ileumneoblase-Patienten legen nahe, dass bei größerem Stichprobenumfang auch hier eine Korrelation vorläge.

6.3 Abhängigkeit der Oxalatabsorption von der Darmresektion

Die Abhängigkeit der Oxalatabsorption von der Darmresektion wurde bei den Morbus Crohn-Patienten in 3 Stufen untersucht.

Zunächst wurden alle 9 Patienten, unter denen eine Patientin bisher keine Resektion aufweist, zusammengefasst. Für die Gesamtgruppe ergibt sich eine geringe Korrelation zwischen Absorption und Resektion von $r = 0,43$.

Unter den 8 darmresezierten Crohn-Patienten findet sich eine negative Korrelation von $r = -0,04$. Dieser Wert liegt fast bei 0, so dass man hier nicht von einer Korrelation sprechen kann.

Die Gruppe der 5 Patienten, welche sowohl ileum- als auch colonreseziert wurden, zeigt als einzige Gruppe, wie erwartet, eine hohe Korrelation zwischen Oxalatabsorption und Darmresektion mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,56$.

Allerdings muss dazu gesagt werden, dass in allen Gruppen das Ergebnis kein statistisch signifikantes Niveau erreicht (p deutlich $> 0,05$). Anhang VI listet die einzelnen Patienten mit den dazu gehörigen Darmresektionen auf. Aus dieser Auflistung wird ebenfalls ersichtlich, dass die Resektionslängen und die daraus resultierenden Oxalatabsorptionsraten sehr inhomogen in der Gruppe verteilt sind. Hinzu kommt noch die Tatsache, dass die Patienten sehr unterschiedliche Kliniken besuchen, woraus sich ableiten lässt, dass eine statistisch signifikante Korrelation bei diesem Stichprobenumfang nicht erreicht werden kann.

Bei den Ileumneoplase-Patienten ließ sich in einem ebenfalls nicht signifikanten Bereich von $p = 0,821$ (zu kleine Stichprobe) keine Korrelation zwischen Oxalatabsorption und Ileumresektion nachweisen ($r = -0,12$), was darauf zurückzuführen ist, dass die Resektionslängen sich bei den 6 Patienten nur um 10 cm unterscheiden (3 Patienten mit 40 cm und 3 Patienten mit 50 cm Ileumresektion), die Absorptionen aber in einem Muster streuten, welches keine Abhängigkeit erkennen lässt (vgl. Anhang VII). Ob dies an unterschiedlichen endogenen Oxalatsynthesen oder vielleicht nicht mitgeteilten Abweichungen vom Kostplan oder sonstigen exogenen Faktoren liegt, lässt sich nicht mit Sicherheit nachvollziehen. Daneben bleibt es fraglich, ob die Längen der Darmresektion sich tatsächlich um 10 cm unterscheiden. Aufgrund der anatomischen Lage des Darmes in situ und seiner geschlängelten Aufhängung am Mesenterium ist es nicht möglich, das entnommene Segment exact auszumessen. Bei diesem geringen Längenunterschied kann nur eine grobe Schätzung vorgenommen werden.

Es gibt in der Literatur eine Reihe von Publikationen, die sich mit der Abhängigkeit zwischen der intestinalen Oxalatabsorption und Ileum- bzw. Darmresektionen auseinandersetzen: Andersson et al. 1978, Earnest et al. 1974, Hylander et al. 1978, John et al. 1972, Möller et al. 1978, Stauffer et al. 1972, um nur einige zu nennen. Die meisten dieser Arbeitsgruppen haben den Einfluss von Resektionen unter 30 cm oder über 100 cm untersucht. Nur wenig ist beschrieben für Patienten, denen Darmabschnitte entfernt wurden, deren Längen dazwischen liegen [Earnest et al. 1974, Hylander et al. 1978]. Die Tatsache, dass die Resektionen der hier untersuchten Patienten sich auf Resektionslängen zwischen 40 cm und 70 cm für die Crohn-Patienten und zwischen 40 cm und 50 cm für die Neoplase-Patienten belaufen, gestaltet einen Vergleich mit der gängigen Literatur schwierig, führt aber eventuell auch zu neuen Erkenntnissen.

Earnest et al. 1974 untersuchten 20 gesunde Probanden, 4 Patienten mit Ileumresektionen unter 50 cm Länge und 7 Patienten mit Ileumresektionen über 100 cm Länge ohne Colonbeteiligung auf ihre Oxalatabsorption. Die Patienten bekamen $10 \mu\text{Ci } ^{14}\text{C}$ -Oxalat in 300 ml destillier-

tem Wasser eine Stunde vor dem Frühstück. Die Diät beinhaltete ca. 30–50 mg Oxalat und ca. 1 g Calcium täglich. Es wurden zwei 24h-Urine gesammelt. Die prozentuale Oxalatausscheidung in Bezug auf das Isotop wird in Prozent pro 48 h angegeben, was einem direkten Vergleich hinderlich ist.

Für die Probanden ergibt sich eine Absorption von 14%, die Patienten mit Ileumresektionen unter 50 cm absorbierten in 48 Stunden 20% und die Patienten mit exzessiver Resektion um 100 cm Länge hatten eine Oxalatabsorption von 44% in 48 Stunden. Die von Earnest et al. 1974 gemessenen Werte liegen im Allgemeinen höher als die von uns erhobenen Werte für die Oxalatabsorption, aber das Verhältnis Oxalatabsorption zu Resektionslänge des Darmes entspricht im Wesentlichen unseren Studienergebnissen.

Stauffer et al. 1972 haben schon berichtet, dass Darmresektionen unter 30 cm Länge keine Auswirkung auf die Oxalatabsorption haben. Unterstützt wird diese These durch die Untersuchungen von John et al. 1972 und Schneider 2001. Auch die hier gemessene Patientin mit Morbus Crohn und ohne Darmresektion passt mit einer unauffälligen Absorption von 4,6% in diesen Rahmen.

Anhand des oben genannten Vergleichs mit Earnest et al. 1974 kann man also postulieren, dass Ileumresektionen bis 50 cm Länge keinen Einfluss auf die Oxalatabsorption im Darm haben, solange die letzten 20 cm terminalen Ileums vor der Ileocöcalklappe und selbige erhalten bleiben. In diesem Bereich genügen, wie weiter oben beschrieben, die synthetischen und resorptiven Kompensationsmechanismen der Leber und der Darmschleimhaut, um eine gesteigerte Oxalatabsorption zu verhindern.

Diese These beinhaltet ebenfalls die Begründung der erhöhten Oxalatabsorption unter den Crohn-Patienten, wenn man die beiden Patientengruppen einander direkt gegenüberstellt: Die ausgedehntere Ileumresektion in Verbindung mit dem Verlust der Ileocöcalklappe und dem spätdistalen Ileum, welches der Hauptort der Gallensäurenresorption darstellt [Serfas 1994], führt zu einem vermehrten Übertritt der Gallensäuren in das Colon [Hylander et al. 1978] mit einer zusätzlichen Fettfehlverdauung in proximaleren Dünndarmabschnitten. Das Phänomen der Kalkseifenbildung und der daraus resultierenden gesteigerten intestinalen Oxalatabsorption ist hinreichend beschrieben worden. Aber darüber hinaus führt der vermehrte Übertritt der unkonjugierten Gallensäuren und der freien Fettsäuren auch zu einer direkten Permeabilitätssteigerung für freies Oxalat im Colon [Dobbins et al. 1976, Hylander et al. 1978, Tiselius 1980, Williams und Wandzilak 1989].

Auch Hylander et al. 1978 kamen zu ähnlichen Ergebnissen. In dieser Arbeitsgruppe wurden unter den weiter oben beschriebenen Bedingungen 12 Morbus Crohn-Patienten mit Ileumresektionen unter 50 cm auf ihre Oxalatausscheidung in 24h-Urinen untersucht. Leider sind hier keine Absorptionswerte in Prozent angegeben, sondern nur die Oxalatausscheidungen in mmol/d. Aber diese Patientengruppe wies in keinem der 12 Fälle eine Hyperoxalurie auf (Mittelwert: 0,32 mmol/d \pm 0,06 mmol/d). Bei weiteren 22 Patienten mit Ileumresektionen zwischen 50 cm und 100 cm wurden schon durchschnittlich 0,47 mmol/d \pm 0,06 mmol/d Oxalsäure ausgeschieden, womit ein Großteil der Patienten eine diskrete Hyperoxalurie aufwies. Die Patienten mit Resektionen über 100 cm Länge wiesen dagegen allesamt deutliche Hyperoxalurien mit einem Mittelwert von 1,04 mmol/d \pm 0,13 mmol/d auf. Es konnte in allen Fällen eine signifikante Korrelation zwischen Oxalatabsorption und Oxalatausscheidung festgestellt werden, was nahe legt, dass die Patienten mit mittleren Resektionslängen auch schon erhöhte Absorptionswerte zeigten.

Eine zusätzliche Unterteilung der Crohn-Patienten in dieser Studie von Hylander et al. 1978 an Patienten mit 50–100 cm spätdistaler Ileumresektion (n = 4) und Patienten mit 50–100 cm Ileumresektion plus minimaler Colonresektion (n = 38) konnte für beide Gruppen, leider ohne Angabe von genauen Zahlen, eine signifikante Korrelation zwischen der Länge des resezierten Ileumabschnitts und der Oxalatausscheidung im Urin gefunden werden. Dies stimmt gut mit den Ergebnissen überein, welche hier für die Patienten mit Morbus Crohn in der Gesamtgruppe und in der Gruppe der 5 Patienten mit Ileum- und geringer Colonresektion ermittelt wurden.

Auch Andersson et al. 1978 konnten für 35 Morbus Crohn-Patienten mit Ileum- und geringer Colonresektion (hier leider keine Längenangaben der Darmresektion im Gesamten) eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Länge des resezierten Darmabschnitts und der renalen Oxalatausscheidung feststellen. Auch sie beschreiben eine mit der Länge des Resektats zunehmende Gallensäuren- und Fettmalabsorption als Ursache der zunehmenden Hyperoxalurie.

Es kann also festgehalten werden:

4. Bei Morbus Crohn-Patienten mit Resektion spätdistaler Ileumabschnitte und geringer proximaler Colonanteile korreliert die Oxalatabsorption im Darm mit der Länge des Darmresektats bereits ab einer Resektion von 40 cm Länge.
5. Leider ist die nachgewiesene Korrelation in unserer Studie nicht so eindeutig, wie man sie sich erhofft hat. Bisher veröffentlichte Ergebnisse zu diesem Thema sind rar und

ebenfalls nicht prägnant. Weitere Untersuchungen zu diesem Thema mit sorgfältiger Patientenselektion müssen folgen, um eine eindeutige Aussage treffen zu können.

4. Bei den Ileumneoblase-Patienten konnte keine Korrelation zwischen Oxalatabsorption und Länge des Ileumresektats festgestellt werden. Auch hier ist eine umfassendere Studie mit einem größeren Patientenkollektiv (welches im Rahmen dieser Untersuchung bedauerlicherweise nicht zu Verfügung stand) wünschenswert.

6.4 Postoperative Komplikationen

Wie in Kapitel 5.4 dargestellt, stellten sich für die Morbus Crohn-Patienten dieser Studie die erwarteten postoperativen Komplikationen in Form von Diarrhöen und Harnsteinen ein. Die Patienten mit der Ileumneoblase bleiben bis dato beschwerdefrei.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen besteht in der Menge des resezierten Darmabschnittes und dem Zeitraum an Jahren, die seit den Eingriffen vergangen sind.

Konzentrieren wir uns zunächst auf die Gruppe der Patienten mit Darmresektion aufgrund der entzündlichen Darmerkrankung: Es ist bekannt, dass das Risiko einer Calciumoxalaturolithiasis bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung erhöht ist. Die Steinentwicklung resultiert aus einer veränderten Harnzusammensetzung, die sowohl aus einer erhöhten enteralen Absorption von Oxalat als auch aus einer, im Rahmen der Malabsorption, verminderten Aufnahme von Inhibitoren der Steinentwicklung (Citrat, Magnesium) entsteht.

Die Literatur macht zu der Steinhäufigkeit bei Crohn-Patienten differente Angaben. Diese reichen von 3,7% bei Grossman und Nugent 1967 bis zu 12% bei Andersson et al. 1987 [Schneider 2001]. Möller et al. 1987 beschreiben sogar ein Steinleiden bei 21% der Crohn-Patienten nach Resektion von 50 cm Darm und bei 41% der Patienten nach Resektion von ausgedehnten Darmabschnitten. Die meisten Autoren stellten eine Steinhäufigkeit von 8-10% für Crohn-Patienten im Allgemeinen dar. Die Wahl der Methode zur Bestimmung einer Urolithiasis ist hier von entscheidender Bedeutung. Je nach dem, ob nur anamnestische Steinabgänge oder symptomatische Steine erfasst wurden oder ob direkte Nachweismethoden, wie Röntgenuntersuchungen oder Ultraschall, verwendet wurden, die auch asymptotische Konkreme aufzeigen, können sehr unterschiedliche Ergebnisse resultieren.

Die Tatsache, dass 100% unserer Crohn-Patienten seit dem Eingriff in unterschiedlichem Ausmaße Steine entwickelt haben (n = 1–50, vgl. Tabelle 22) ist sicherlich nicht repräsentativ. Es muss nochmals betont werden, dass die untersuchte Gruppe hier nicht normalverteilt ist, sondern gezielt auf ihre Urolithiasis hin angeschrieben wurde. Die Patientin ohne Darmresektion in dieser Gruppe wird im Folgenden in die Diskussion mit eingeschlossen. Auch sie hat im Laufe ihrer Erkrankung bereits einen Calciumoxalatharnstein gebildet und sondert an den meisten Tagen mindestens einen wässrigen Stuhlgang ab. Aufgrund der chronisch-aktiven Erkrankung dieser Patientin muss, im Sinne eines funktionalen Darmverlustes, ein Malabsorptionssyndrom angenommen werden, auch ohne chirurgischen Eingriff.

Es handelt sich in 5 der 9 Fälle um Calciumoxalatsteine, in den übrigen 4 Fällen ist die Steinart nicht bekannt.

Diverse Autoren beschreiben den Pathomechanismus für die Steinentwicklung wie folgt: Zugrunde liegt immer die enterale Hyperabsorption von Oxalat, wie sie in vorangegangenen Kapiteln besprochen wurde, und die Malabsorption verschiedener Nährstoffe, die im Urin eine inhibitorische Funktion auf die Steingenesse haben. Hofmann et al. 1983 legen Wert auf die Kombination zweier Komponenten: Zum einen das erhöhte Vorkommen löslichen Oxalates im Darmlumen nach unterbliebener Komplexierung mit Calcium und zum anderen die gesteigerte Permeabilität der Darmschleimhaut für freies Oxalat. Chadwick et al. 1973 widerlegen mit ihrer Studie vorangegangene Mutmaßungen über erhöhte Oxalatausscheidungen aufgrund erhöhter endogener Oxalatsynthesen aus verschiedenen Oxalatvorstufen (1. Gallensalzmalabsorption führt zu vermehrtem Übertreten von Glycin in das Colon, wo Glycin dann durch Bakterien in Glyoxylat konvertiert wird und schließlich in der Leber zu Oxalat metabolisiert wird. 2. Gesteigerte hepatische Glycinproduktion zur Konjugation vermehrt anfallender Gallensäuren steigert ebenfalls die Synthese von Glycinvorstufen, wie Glyoxylat, eine direkte Vorstufe von Oxalat. 3. Erworbene Defekte im hepatischen Glyoxylatmetabolismus führen zu gesteigerter Konversion von Glyoxylat zu Oxalat) und weisen ebenfalls die enterale Hyperabsorption von Oxalat aufgrund der bereits beschriebenen Mechanismen als ursächlich für die Steingenesse nach. Diese Theorie erfährt weitere Unterstützung durch die Untersuchung von Andersson und Bosaeus 1981. Auch diese Arbeitsgruppe fasst die Malabsorption von freien Fettsäuren und Gallensäuren als Ursache der gesteigerten Oxalatabsorption mit nachfolgender Calciumoxalaturolithiasis auf und betont auch hier wieder das komplementäre Auftreten der Löslichkeitstheorie und der Permeabilitätstheorie als wahrscheinlichste Ursache der Hyperabsorption von Oxalat. Eine sehr

gründliche Zusammentragung verschiedener Untersuchungen von Worcester 1996 kommt zu demselben Ergebnis.

Diese Arbeit stammt aus neuerer Zeit und beinhaltet zusätzlich Aussagen über ein Bakterium, welches im Colon lokalisiert ist und oxalatdegradierende Eigenschaften besitzt: der *Oxalobacter formigenes*. Vermutungen gehen dahin, dass dieses Bakterium Bestandteil der normalen Darmflora ist und bei Patienten mit Gallensäurenmalabsorption durch diese geschädigt wird. Es resultiert daraus ein weiterer Mechanismus der enteralen Hyperabsorption von Oxalat. Bisher noch unveröffentlichte Studien unserer Arbeitsgruppe beschäftigen sich mit eben diesem Thema und scheinen diese Vermutungen bekräftigen zu können.

Worcester berichtet weiterhin, dass bei Patienten, bei denen aufgrund ihrer Darmerkrankung Anteile des Ileums und des Colons exzidiert wurden, insgesamt mehr Steine gebildet werden als bei Patienten, denen einzig Ileumanteile entfernt wurden. Warum das so ist, bleibt undiskutiert. Diese Beschreibung deckt sich aber gut mit den Erhebungen in unserer Studie. Hier bildeten die Patienten mit ileocöcaler Resektion seit dem Eingriff 2 bis 20 Steine (Mittelwert 11 Steine) gegenüber den Patienten mit alleiniger Ileumresektion (1 bis 2 Steine). Ein Patient mit alleiniger Ileumresektion nimmt allerdings eine Sonderstellung ein. Er hat in den 10 Jahren seit dem Eingriff 50 Steine gebildet. Dazu muss erwähnt werden, dass dieser Patient mit 10 Durchfällen pro Tag auch die meisten Beschwerden aufzeigt. Warum er so empfindlich auf die Darmresektion reagiert, bleibt offen, aber die weiter oben beschriebenen Malabsorptionsphänomene erklären auf plausible Art und Weise den Zusammenhang zwischen Diarrhö und Steinbildung.

Generell fällt auf, dass bei unseren Morbus Crohn-Patienten diejenigen, welche ileocöcale Resektionen aufweisen auch häufiger flüssige Stühle absondern als die, die nur ileumreseziert sind (2–5 Diarrhöen pro Tag, Mittelwert 4 versus 1–2 Diarrhöen pro Tag, Mittelwert 1,6).

Es wird in der Literatur vielfach darauf hingewiesen, wie diese Diarrhö, ebenfalls eine häufige Komplikation nach Darmresektion, zustande kommt, aber es finden sich keine Angaben darüber, warum diese Komplikation bei ileocöcaler Resektion stärker ausgeprägt ist als bei alleiniger ilealer Resektion.

Worcester 1996 beschreibt das terminale Ileum als den Ort der Absorption konjugierter Gallensäuren. Seine Resektion führt automatisch zu einer Malabsorption derselben. Werden weniger als 100 cm Ileum reseziert, so führt die Störung des enterohepatischen Kreislaufs für Gallensäuren zu einem Verlust der Gallensäuren in das Colon. Ihre erhöhte Konzentration im Darmlumen stimuliert die Wasser- und Ionensekretion von Elektrolyten. Die Folge ist eine cholo-

gene Diarrhö. Gestützt wird diese Aussage durch die Publikationen von Steiner und Morton 1991 und Tilson 1980. Tilson 1980 sagt aus, dass bei Resektionen unter 100 cm Länge eher eine chologene Diarrhö auftritt als Steatorrhö, weil diese zwar auch auf einer Gallensäuremalabsorption basiert, aber erst dann manifest wird, wenn die Leber den Verlust nicht mehr durch Neusynthese ausgleichen kann, was unter einer Resektionslänge von 100 cm unwahrscheinlich ist. Bei unseren Crohn-Patienten wurde keine Stuhlfettbestimmung durchgeführt. Jedoch wurden die Patienten zu den Frequenzen und Konsistenzen ihrer Defäkation befragt, und keiner gab eine subjektive Steatorrhö an, was wiederum gut mit den Aussagen von Tilson 1980 einhergeht.

Steiner und Morton's Beobachtungen 1991 gehen mit oben gemachten Aussagen Hand in Hand. Sie erklären die sekretorische Diarrhö (chologen) nach Darmresektion durch eine Stimulierung der Adenylatcyclase, aufgrund der abnorm hohen Konzentration von Gallensäuren im Colon, da ihre Rückresorption aus dem Darmlumen im terminalen Ileum, nach vorangegangener Sekretion, in das Darmlumen hinein im oberen Duodenum, durch Stimulation von fettigen Nahrungsbestandteilen, gestört ist. Sie bestätigen die Aussage der anderen Autoren, dass bei einer Resektion von unter 100 cm Länge die Leber durch Neusynthese von Gallensäuren den intestinalen Verlust ausgleichen kann und widerlegen damit die Aussage von Stauffer et al. 1972, der wesentlich zögerlicher behauptet, dass die Fähigkeit der Leber zur Neusynthese von Gallensäuren ab einer Resektionslänge von 30 cm erschöpft sei.

Es bieten sich uns zwei Mechanismen, anhand derer man überlegen kann, weshalb bei gleichzeitiger Colonresektion die Anzahl der Diarrhöen pro Tag zunimmt.

6. Die Gesamtresektionslänge des Darms ist bei der Gruppe der Crohn-Patienten mit gleichzeitiger Ileum- und Colonresektion länger als bei den Patienten ohne Colonverlust (Mittelwert 89 cm versus 63 cm). Damit liegt die Annahme nahe, dass insgesamt mehr Gallensäuren in das Colon übertreten und dort die Adenylatcyclase zur Sekretion von Wasser und Elektrolyten stimulieren.
6. Bei ileocöcalen Resektionen wird aufgrund der chronischen Entzündung der Crohn-Erkrankung häufig die Ileocöcalklappe mitreseziert. Von ihrer wichtigen Regelfunktion in Bezug auf die Transitzeit des Chymus haben wir bereits ausführlich berichtet. Wir bieten die Theorie an, dass bei verkürzter Darmpassagezeit und Malabsorption auch vermehrt andersartige unverdaute Nahrungsbestandteile in das Colon übertreten und dort eine mögliche osmotische Sekretion von Wasser aus dem umgebenden Extravasalraum induzieren. Zu der chologen-sekretorischen Diarrhö könnte also bei diesen Patienten noch eine osmotische Komponente hinzukommen.

Auch der Zeitraum zwischen operativem Eingriff und Steinbildung bei unseren Crohn-Patienten von 7–19 Jahren (Mittelwert 12 Jahre) deckt sich gut mit den Beschreibungen von Worcester 1996. Ihre Zusammenfassung verschiedener Studien beschreibt für diesen Zusammenhang einen Zeitraum von 8–15 Jahren. Aufgrund der komplexen Mechanismen, die zur Konkrementbildung nach Harnübersättigung führen, wie sie in Kapitel 3.2 beschrieben sind, ist gut nachzuvollziehen, dass diese Vorgänge einen gewissen Zeitrahmen beanspruchen.

Abgesehen von unserer These über die osmotische Diarrhö, finden sich in der Literatur keine gegenteiligen Veröffentlichungen zu den hier dargestellten und vertretenen Erklärungen für die Entstehung der postoperativen Komplikationen bei Patienten mit Morbus Crohn mit oder ohne Darmresektion. Sie dürfen als allgemein anerkannt und durch unsere Studie bestätigt angesehen werden.

Bei der Untersuchung der Patienten mit Ileumneoblase in unserer Studie konnte deutlich herausgestellt werden, dass in Hinsicht auf die Folgekomplikationen, nach chirurgischer Entfernung eines Ileumabschnittes, gravierende Unterschiede zu den Morbus Crohn-Patienten bestehen. Keiner der 6 Neoblasepatienten litt unter chronischen Durchfällen, noch entwickelten sich in dem bisher beobachteten Zeitraum Harnsteine jedweder Art.

Eine von Hautmann, dem Erstbeschreiber der Ileumneoblase als orthotoper Blasenersatz, in Auftrag gegebene Dissertation hat sich mit metabolischen Folgen nach Transformation langstreckiger Ileumabschnitte in eine Neoblase als Blasenersatz beschäftigt. Die von Topoll 1996 durchgeführte Studie konnte auch für die 30 dort untersuchten Patienten keinerlei Folgekomplikationen, wie chronische Diarrhöen oder die Entwicklung einer Urolithiasis, nachweisen (jeder Patient wurde sonographisch auf mögliche asymptomatische Steine untersucht), obwohl gut die Hälfte ihrer Patienten laborchemisch eine Hyperoxalurie zeigten. Bei ihr lag der Untersuchungstermin maximal 46 Monate nach dem Operationstermin. Sie folgerte damals, dass das eventuell spätere Auftreten einer manifesten Harnsteinerkrankung nicht ausgeschlossen werden könne. Eine Überlegung, die sicherlich auf das hier untersuchte Kollektiv übertragen werden muss, denn bei unseren Neoblase-Patienten liegen die Operationen ebenfalls erst 48–60 Monate (2–5 Jahre, Mittelwert 3,8 Jahre oder 46 Monate, siehe Tabelle 23) zurück und, wie weiter oben beschrieben, kann sich der Zeitraum zwischen Darmresektion und Manifestation des ersten Steines auf bis zu 15 Jahre erstrecken.

Einer unserer Patienten wies mit einer Oxalatausscheidung von 0,59 mmol/d eine milde Hyperoxalurie auf, war aber ebenfalls klinisch gesund. Dies korrespondiert mit den Ergebnissen von Topoll 1996 und wird ebenfalls durch eine Studie von Smith et al. 1972 bestätigt. Er fand damals bei nur 27,8% der Patienten mit Zustand nach Ileumresektion eine Urolithiasis. Dies ist darauf zurückzuführen, dass bei der Ausbildung von calciumhaltigen Steinen, neben der Übersättigung mit steinbildenden Substanzen, weitere Risikofaktoren vorhanden sein müssen. Darunter fällt die Verminderung der Hemmaktivität (niedriges Urincitrat, niedriges Magnesium oder niedriges Ausscheidungsvolumen, näheres siehe Kapitel 6.6). Das heißt, die Ausbildung einer Urolithiasis bei Patienten nach Ileumresektion ist ein möglicher, aber kein obligater Befund. Weitere Langzeitstudien sind von Nöten, um eine definitive Aussage hierüber treffen zu können.

Bei den gegebenen Ileumresektionslängen unserer Neoblase-Patienten (40–50 cm) liegt es nach den Überlegungen, die für die Morbus Crohn-Patienten angestellt wurden, nahe zu vermuten, dass auch hier ein Gallensäuremalabsorptionssyndrom mit chologener oder osmotischer Diarrhö vorliegt. Nach Auswertung anamnestischer Daten konnte diese Erwartung in keinem der vorliegenden Fälle bestätigt werden.

Hierbei scheint nicht nur die Resektionslänge, sondern vielmehr der Ort der Resektion von ausschlaggebender Bedeutung zu sein: Nach den Aussagen der Autoren Steiner und Morton 1991, Tilson 1980 und Worcester 1996 sind bei den Crohn-Patienten die gastrointestinalen Komplikationen vor allem auf den Verlust des spätdistalen Ileums inklusive der Ileocöcalklappe zurückzuführen, welche bei den Neoblase-Patienten bewusst belassen wurden (Resektion bis maximal 20 cm proximal der Ileocöcalklappe). Auch Mills und Studer 1999 bestätigen dies. Sie beurteilen Malabsorptionssyndrome bei Ileumresektionslängen unter 60 cm als unwahrscheinlich, sofern das spätdistale Ileum und die Ileocöcale Klappe erhalten bleiben. Der Hauptort der Gallensäurenreabsorption bleibt überwiegend intakt und auch die Passagezeit des Chymus ist nicht verkürzt. Selbst wenn eine diskrete Malabsorption erfolgen sollte, so verbleibt der Nahrungsbrei lange genug im ilealen Anteil des Darmes, um (unterstützt durch die microvillöse Adaptation des verbliebenen Ileums) in ausreichender Form reabsorbiert zu werden und einen unkontrollierten Übertritt der Gallensäuren in das Colon zu vermeiden.

Auch Hanson et al. 1977 tragen zu dieser Überlegung bei. Es wurden 10 bis 80% des mittleren Dünndarmes von 50 Ratten entfernt, wobei gleich lange Anteile Jejunum proximal und Ileum distal der Anastomose belassen wurden. Mittels radioaktiver Marker wurden die Zunahmen an DNA-Synthese in den Krypten, an Zellzahlen pro Krypte, an Zellzahlen pro Villus und an der Wanddicke aller Darmschichten bestimmt. Ursprünglich war die Untersuchung angelegt worden,

um das Ausmaß an Adaptationsvorgängen in Abhängigkeit von der Resektionslänge zu erheben. Erstaunlicherweise lieferte diese Betrachtung der gewonnenen Daten keine signifikanten Ergebnisse. Es konnte jedoch herausgestellt werden, dass das Ileum mit einer enormen Villushypertrophie die mit Abstand besten Adaptationsvorgänge zeigt. Damit wäre bewiesen, dass die sorgfältige Auswahl des zu resezierenden Darmabschnittes (sofern das Krankheitsbild des Patienten dies zulässt) massive gastrointestinale Absorptionsstörungen verhindern kann.

Gerharz et al. 2003 und Nurse und Mundy 1989 haben sich ausführlich mit weiteren metabolischen Komplikationen der Cystoplastie durch Darmsegmente befasst. Beide Autoren haben übereinstimmend herausgestellt, dass eine (milde) metabolische Acidose bei Patienten, bei denen resorptionsfähige Gewebe in den Urogenitaltrakt verpflanzt wurden, von zentraler klinischer Bedeutung ist: Das resorptionsfähige Darminterponat reabsorbiert zu einem großen Anteil das im Urin enthaltene Ammoniumchlorid, anstatt es mit dem Harn zu eliminieren. Außerdem wird (wenn auch in weitaus geringerem Maße) Bicarbonat sezerniert und geht mit dem Harn verloren [Gerharz et al. 2003]. Nurse und Mundy 1989 gehen sogar so weit zu sagen, dass eine metabolische Acidose bei allen Patienten mit Darminterponat im unteren Harntrakt obligat ist, unabhängig davon, welches Darmsegment verwendet wurde. Gerharz et al. 2003 bestätigen das insofern, als dass auch sie betonen, dass nicht die Art des verwendeten Interponats, sondern seine Länge hier ausschlaggebend ist. Endgültig kann diese Aussage nicht widerlegt werden, denn bei unseren Patienten wurde der Säure-Basen-Haushalt nicht laborchemisch bestimmt. Dennoch konnte anamnestisch gesichert werden, dass keiner der Patienten mit Ileumneoblase in unserer Studie zum Zeitpunkt der Untersuchung harnalkalisierende Medikamente einnahm, was im Allgemeinen eine gängige Therapie der metabolischen Acidose und der Harnsteinprophylaxe darstellt.

Gottfried et al. 1993 liefern hierfür eine plausible Erklärung. Durch ultrastrukturelle Untersuchungen an der Ileumneoblase mittels Raster- und Transmissionselektronenmikroskopie verschiedener Biopsatschnitte nach 15–48 Monaten postoperativen Zeitraums konnte sicher nachgewiesen werden, dass die resorptive Oberfläche deutlich abnimmt. Dies ist bedingt durch eine Atrophie der Villi intestinales, einer Verflachung der Mukosa, sowie fokale entzündliche Prozesse. Weiterhin führt die Verschiebung der Relation Darmepithel zu Becherzellen dazu, dass die relativ vermehrten Becherzellen häufiger mit ihren Ausführungsgängen die Kontinuität des Bürstensaums durchbrechen.

Ähnlich wie in den verbliebenen Darmabschnitten des Gastrointestinaltraktes eine Adaptation zugunsten der besseren Absorption von Darminhalten stattfindet, findet hier eine Adaptation an

die Aufgaben des ehemaligen Urothels statt. Dieser Adaptationsvorgang zusammen mit der häufigen (willkürlich induzierbaren, restharnfreien) Blasenentleerung, die in dieser Form nur bei der Ileumneoblase möglich ist [Hautmann et al. 1987, Hautmann et al. 1999, Kulkarni et al. 2003, Miller et al. 1991], garantiert kurze Kontaktzeiten des Urins mit der verbliebenen Resorptionsfläche und minimiert die Gefahr einer metabolischen Acidose.

Zu den übrigen Komplikationen nach Interposition von Darmsegmenten in den unteren Harntrakt gehören die Mucustamponade und die Bildung von Infektionssteinen.

Die Bildung einer Mucustamponade, durch den relativen Überschuss an schleimproduzierenden Becherzellen, ist eine Gefahr, die vornehmlich in den ersten Monaten bis Jahren nach Anlage einer Ileumneoblase auftritt. Durch Verlegung der Urethra birgt sie die Gefahr der Harnretention mit nachfolgender Vermehrung von Keimen und Cystitis/Pouchitis. Im Rahmen gründlicher Nachsorgeuntersuchungen können solche Komplikationen schnell aufgedeckt werden und durch Anleitung des Patienten zur sterilen, intermittierenden Selbstkatheterisierung verhindert werden. Weitere Maßnahmen, die der Patient selbst ergreifen kann, sind, für eine ausreichende tägliche Trinkmenge und eine regelmäßige Miktion, eventuell unter Zuhilfenahme der Bauchpresse, zu sorgen.

Ein weiterer Vorteil der Operationstechnik bei der Ileumneoblase besteht darin, dass keine aufwendigen Konstruktionen künstlicher Kontinenzmechanismen von Nöten sind, bei denen möglicherweise Klammernähte verbleiben, die häufig als Nidus einer Steingenesse fungieren.

Abschließend kann hierzu gesagt werden, dass die Überlegungen, die zur Konstruktion der Ileumneoblase geführt haben, wohl durchdacht sind und dem Patienten ein relativ komplikationsfreies und unbeschwertes Leben garantieren, was auch in den Gesprächen mit unseren Neoblase-Patienten und anhand der gewonnenen Daten bestätigt werden kann.

6.5 Die Oxalatabsorptionswerte der Probanden im Vergleich zu der Referenzgruppe

Bei den Frauen wurde eine mittlere Oxalatabsorption von $11,6\% \pm 4,6\%$ ermittelt, bei den Männern eine durchschnittliche intestinale Absorption von Oxalat von $8,1\% \pm 4,2\%$. Der Mittelwert der Oxalatabsorption für die Gesamtgruppe beträgt $9,57\% \pm 4,5\%$.

Dieser Vergleich zwischen den von uns bestimmten Oxalatabsorptionswerten von gesunden Probanden (vgl. Kapitel 4.2.1) mit denen in der Referenzgruppe von von Unruh et al. 2003 erfolgt, um nachzuweisen, dass die hier erhobenen Daten tatsächlich als Vergleichskollektiv zu den beurteilten Patienten dienen darf.

Von Unruh et al. 2003 untersuchten erstmalig, mit einer Fallzahl von 120 Probanden, eine Stichprobe, die groß genug war, um verlässliche statistische Aussagen machen zu können. Es wurden jeweils 60 männliche und weibliche Probanden weißer Hautfarbe untersucht, die dieselben Einschlusskriterien erfüllen mussten wie die in dieser Studie untersuchten Probanden. Die 60 Probandinnen waren zwischen 20 und 49 Jahre alt (Mittelwert $27,5 \pm 5,8$ Jahre) mit BMI-Werten zwischen 18 und 26kg/m^2 (Mittelwert $21,4 \pm 1,93\text{kg/m}^2$). Die Probanden waren zwischen 18 und 56 Jahre alt (Mittelwert $28,8 \pm 8,2$ Jahre). Der BMI lag hier zwischen 18 und 31kg/m^2 mit einem Mittelwert von $23,5 \pm 2,73\text{kg/m}^2$.

Aus den oben angegebenen Daten wird ersichtlich, dass die Testbedingungen in beiden Studien annähernd identisch sind in Bezug auf Alter der Probanden und BMI und identisch sind in Bezug auf Diät, Oxalataufnahme und Testdurchführung. Es handelt sich also durchaus um vergleichbare Studiendesigns.

Von Unruh et al. 2003 ermittelten bei den Frauen eine durchschnittliche Oxalatabsorption von $7,8\% \pm 4,4\%$, bei den Männern $8,2\% \pm 4,5\%$. Für die Gesamtgruppe ergibt sich somit eine mittlere Oxalatabsorption von $8,0\% \pm 4,4\%$.

Es konnten folgende Punkte herausgestellt werden:

4. Von Unruh et al. 2003 stellten eine physiologische Spannweite von 2,2% bis zu 18,5% Oxalatabsorption unter gesunden Normalpersonen dar. Bei den hier untersuchten Probanden variierte die intestinale Oxalatabsorption zwischen 4,5% und 16,1%. Beide Ergebnisse korrespondieren gut miteinander. Diese Erhebung ist von Bedeutung, da bisherige Veröffentlichungen zu diesem Thema in diesem Umfang nicht existieren.
0. Die mittlere Absorption unter den Männern bei unseren Probanden entsprach mit 8,1% der Oxalatabsorption, wie sie von von Unruh et al. 2003 ermittelt wurde.
0. Der Mittelwert der Oxalatabsorption bei den hier gemessenen Probandinnen liegt mit 11,6% deutlich über dem der Probandinnen in der Studie von Unruhs et al. 2003. Als Erklärung hierfür kann angebracht werden, dass 3 der 5 untersuchten Frauen Absorptionen zwischen 13% und 16% haben im Gegensatz zu den beiden anderen, die unauffällige Absorptionen aufweisen (4,5% und 10,0%). Diese drei Frauen gehören alle derselben Familie an. Es handelt sich um die Mutter und ihre beiden Töchter, was eine genetische Determinante in diesem Zusammenhang nahe legt. Die drei Frauen waren offensichtlich gesund bis zu dem Zeitpunkt des Tests (und darüber hinaus, so weit uns das bekannt ist). Die beiden anderen Familienmitglieder (Vater und Sohn) wurden ebenfalls untersucht und wiesen keine Hyperabsorption auf: 6,9% und 6,4%. Von Unruh et al. 2003 deckten ebenfalls eine Subpopulation gesunder Hyperabsorber auf (Absorption über 15%), was zwar einen genetischen Zusammenhang nicht ausschließt, aber auch keinen Anlass bietet, diese Probandinnen aus der Studie auszuschließen.
0. Der Mittelwertvergleich der Oxalatabsorptionen in den Gesamtgruppen zwischen den beiden Studien bietet wiederum keine statistisch signifikante Abweichung ($p = 0,239$).

Von Unruh et al. 2003 beschreiben eine hohe interindividuelle Schwankung der physiologischen Oxalatabsorption unter den Probanden. 26 ihrer Testteilnehmer wiederholten denselben Test dreimal hintereinander unter denselben Bedingungen. Die Kriterien der Wiederholbarkeit des Tests sind also gegeben. Hierbei stellte sich ferner heraus, dass es neben einer hohen interindividuellen Schwankung auch eine relativ hohe intraindividuelle Schwankung der Oxalatabsorptionen in ein und derselben Testperson gibt. Sie geben hierfür eine mittlere Standardabweichung von $3,36\% \pm 1,68\%$ an. Ob diese Feststellung auch auf unsere Probanden zutrifft, kann nicht beurteilt werden, da unsere Probanden den Test jeweils nur einmal durchführten.

Zahlreiche Veröffentlichungen in der Vergangenheit haben sich mit der Oxalatabsorption gesunder Probanden befasst [Berg et al. 1990, Caspary und Tönissen 1978, Lindsjö 1989, Marangella et al. 1982, Tiselius et al. 1981 und Williams 1976]. Hierbei wurde immer das [^{14}C]Isotop-

Verfahren angewandt, aber unter unterschiedlichen Einnahmebedingungen (zum Teil in einem Fastenzustand, mit oder ohne anschließende Nahrungseinnahme, unter Ausschluss calciumhaltiger Nahrungsmittel oder unter Einschluss dieser) und mit sehr kleinen Stichproben (maximal 20 Studienteilnehmer). Dies schmälert natürlich die Aussagekraft solcher Studien. Dennoch lagen diese Ergebnisse immer innerhalb der Spanne der durch von Unruh et al. 2003 ermittelten Werte.

Der [$^{13}\text{C}_2$]Oxalatabsorptionstest, wie er von von Unruh et al. 2003 angewandt wurde und auch weiterhin von unserer Arbeitsgruppe angewandt wird, liefert wiederholbare und, aufgrund des großen Stichprobenumfangs, aussagekräftige Werte, die gut mit denen früherer Publikationen und ebensogut mit den Werten, die innerhalb dieser Studie erhoben wurden, korrespondieren.

Es darf also schlussgefolgert werden, dass die Werte, wie sie hier ermittelt wurden, die Erhebungen vergangener Jahre bekräftigen und eine gute Basis bieten, um die Oxalatabsorptionen der Patienten, die an dieser Studie beteiligt waren, zu interpretieren.

6.6 Allgemeine Harnparameter und AP(CaOx)-Indices

In Kapitel 5.6 sind die Ausscheidungen verschiedener Harnparameter bei den 3 Untersuchungsgruppen gegenübergestellt (vgl. Tabelle 27 und Anhang I,II und III). Es ist hinreichend bekannt, dass die Veränderung der Urinzusammensetzung besonders nach gastrointestinalen Störungen oder Resektionen, im Sinne einer vermehrten enteralen Absorption von Oxalat, sowie einer verminderten Aufnahme von Inhibitoren der Steinentwicklung, eine Nephrolithiasis begünstigen können.

Besonderes Augenmerk muss dabei auf die Ionen Citrat, Magnesium und Calcium gelenkt werden. Die Ausscheidungen unserer Patienten dieser Harnbestandteile soll im folgenden im Detail besprochen werden.

Bei den Probanden liegen die Citratausscheidungen an beiden Tagen im Normalbereich (zu den Normalwerten der Harnbestandteile im Urin siehe Tabelle 11). Die Crohn-Patienten im Gegensatz hierzu scheiden nur in etwa 1/4 dieser Menge aus. Auch bei den Neoblase-Patienten konnte eine Verringerung der Citratausscheidung auf die Hälfte beobachtet werden. Bei beiden Gruppen liegt die Ausscheidung damit unterhalb der Normgrenze für Citrat im Harn (Crohn) bzw. an der Untergrenze (Neoblase). Beide Differenzen sind statistisch signifikant und decken sich

gut mit den Beobachtungen, die in anderen Studien gemacht wurden [Mills und Studer 1999, Parks et al. 1996, Schneider 2001, Steiner und Morton 1991, Worcester 1996]. Bei Mills und Studer 1999 und Steiner und Morton 1991 wird die verminderte Citratausscheidung nach Ileumresektion auf die metabolische Acidose zurückgeführt. Worcester 1996 hingegen beschreibt eine enterale Malabsorption dieser Harnkomponente als ursächlich für das verminderte Vorkommen im Urin.

In Anbetracht der Tatsache, dass unsere Studienteilnehmer keine anamnestische Acidose aufwiesen, tendieren wir eher zu der Annahme, dass eine Malabsorption für den Citratmangel im Urin verantwortlich ist. Bekräftigend für diese Annahme wirkt der Aspekt, dass der Citratmangel bei den Crohn-Patienten um ein Vielfaches gravierender ist als bei den Ileumneoblase-Patienten, die, wie in vorherigen Kapiteln beschrieben, weniger ausgeprägte Malabsorptionssyndrome aufweisen. Sehr wahrscheinlich ist auch ein Zusammenhang mit dem Urin-pH-Wert gegeben, der jedoch in dieser Studie nicht genau erfasst wurde.

Citrat ist deshalb von so zentraler Bedeutung für die Harnsteingenesse, weil es die Kristallisation von Calciumoxalat verlangsamt, indem es als Chelator für Calcium fungiert und direkt das Kristallwachstum und die Aggregation dieser Kristalle zu kompakten Konkrementen hemmt [Pak 1987], vor allem bei niedrigen Urin-pH-Werten.

Magnesium wurde bei den Patienten mit Ileumneoblase in gleichen Mengen wie bei den Probanden ausgeschieden. Bei den Morbus Crohn-Patienten konnte eine etwas geringere, jedoch nicht statistisch signifikante Magnesiumausscheidung verzeichnet werden. Steiner und Morton 1991 und Worcester 1996 führen dies ebenfalls auf eine enterale Malabsorption zurück, was nach den Ergebnissen unserer Studie wiederum bestätigt werden kann, wenn man den Vergleich zwischen der Crohn- und Neoblasengruppe zieht. Auch Schneider 2001 unterstreicht dieses Phänomen. Er zeigte ebenso wie Hessow et al. 1983 auf, dass die durch Malabsorption bedingte Hypomagnesurie mit der Länge des Darmresektats korreliert. Dies trifft für unsere Crohn-Patienten nicht zu.

Oxalat fungiert als Chelator für Magnesium, und es wird ein möglicher Effekt auf das Kristallwachstum angenommen [Worcester 1996]. Dies sind Anhaltspunkte, die für Magnesium auf eine schützende Funktion gegen die Calciumoxalatharnsteingenesse schließen lassen. Die Autoren sind sich einig, dass Magnesium in Zusammenhang mit der Prävention von Urolithiasis eine untergeordnete Rolle spielt. Bei unseren Crohn-Patienten war die Magnesiumausscheidung im Urin zwar im Gegensatz zu den anderen Gruppen erniedrigt, jedoch lag sie noch immer im Bereich einer physiologischen Ausscheidung, wie sie von Hesse et al. 2002 definiert wurde, was lediglich eine Tendenz zur Malabsorption aufzeigt.

Die Mengen ausgeschiedenen Calciums im Urin unserer Patienten, im Gegensatz zu den Probanden, erscheinen auf den ersten Blick verwunderlich. Zwar liegen alle drei Gruppen gut im Bereich der Normalwerte, aber es ist festzustellen, dass die Morbus Crohn-Patienten weniger Calcium ausscheiden als die Probanden, während die Neoblase-Patienten mehr Calcium ausscheiden. Die Unterschiede sind jedoch in beiden Fällen nicht statistisch signifikant.

Der Unterschied im Ausscheidungsverhalten der Harnkomponente Calcium muss hier in dem chirurgischen Resektionsverfahren gesehen werden, welches der Darmresektion zugrunde liegt. Bei den Morbus Crohn-Patienten wurden Darmanteile reseziert und in toto aus dem Körper entfernt, ohne Irritation des Urogenitaltraktes. Die hier zitierten Autoren, welche sich mit der Calciumausscheidung im Urin nach Darmresektion aufgrund entzündlicher Darmerkrankungen befassen, weisen, übereinstimmend mit unserer Studie, eine Abnahme der Calciummenge im Harn nach [Bambach et al. 1981 und Worcester 1996]. Sie machen hierfür die Malabsorption im Darm, aufgrund der verminderten Resorptionsfläche und der verkürzten Darmpassagezeit des Chymus, verantwortlich.

Dagegen konnte in unserer Studie, in Übereinstimmung mit anderen Arbeitsgruppen, deutlich gezeigt werden, dass das Krankheitsbild der Malabsorption vieler Nahrungsbestandteile aus dem Darm bei Patienten mit Resektion des präterminalen Ileums, in Längen unter 100 cm, nicht sehr ausgeprägt ist. Die Tatsache, dass bei unseren Ileumneoblase-Patienten und auch bei anderen, wie denen, die Topoll 1996 untersucht hat, Calcium in Bereich des Normalen aus dem Darmlumen in den Blutkreislauf absorbiert wird und später in normalen Mengen in den Urin filtriert wird, bestätigt ferner dieses Ergebnis. Auch Mills und Studer 1999 und Steiner und Morton 1996, die sich mit Patienten befassten, denen Darmanteile entnommen wurden, um sie in den unteren Harntrakt zu interponieren, konnten zeigen, dass hier Calcium vermehrt renal ausgeschieden wird. Das vermehrte Auftreten von Calcium in dem Urin wird damit erklärt, dass bei diesen Patienten aufgrund der metabolischen Acidose (welche schließlich aus einer vermehrten Reabsorption von Ammoniumchloridionen im Austausch gegen Bicarbonationen in der Neoblase, die im Gegensatz zu einer gewöhnlichen Blase mit Urothel gesteigerte resorptive und sekretive Eigenschaften besitzt, resultiert) vermehrt Calcium aus dem Knochen metabolisiert wird, um den sauren Stoffwechszustand zu puffern. Eine aktuelle Veröffentlichung von Mills und Studer 1999 beschreibt 3 Möglichkeiten, mit denen eine metabolische Acidose das Skelett beeinflusst: 1. Knochenmineralien, wie Calcium, Bicarbonat und Natrium, puffern direkt freie Wasserstoffionen. 2. die anhaltende Acidose stört die α -Hydroxylierung des 25-Hydroxycholecalciferols in der Niere. Ein Mangel an aktiviertem Vitamin D resultiert in einer defekten Knochenmineralisierung (das Ausmaß intestinaler passiver Calciumabsorption wird hiervon nicht

beeinflusst [Tilson et al. 1975]). 3. Die acidotische Stoffwechsellage stimuliert direkt die Osteoklasten, was zu einer Metabolisierung der Knochenmineralien führt.

Leider wurde der Säure-Basen-Status unserer Neoblase-Patienten nicht explizit untersucht und es wurde auch nicht eruiert, ob die Patienten unter Knochendemineralisation litten. Aber einer der Patienten nimmt regelmäßig Osteoporose-prophylaktische Medikamente ein, was auf einen solchen Zusammenhang schließen lässt.

Eine manifeste Acidose konnte für die Ileumneoblase-Patienten ebenfalls nicht festgestellt werden, da dies nicht laborchemisch untersucht wurde, aber aus den oben dargestellten Zusammenhängen kann geschlossen werden, dass das vermehrte Auftreten von Calcium im Harn, im Vergleich zu den Probanden, auf genau diesem Effekt beruht, und dass demnach eine latente metabolische (renale) Acidose ausreichend kompensiert wird, um nicht manifest zu werden.

Weitere Untersuchungen an Ileumneoblase-Patienten müssten folgen, um diesen Zusammenhang zu sichern.

Die übrigen Harnparameter sollen nur in Kürze besprochen werden, da sie in weitaus unerheblicherem Maße an der Harnsteingenesese beteiligt sind.

Das Harnvolumen und die Anteile von Kalium, Phosphat, Sulfat und Kreatinin im Urin lagen für alle Studienteilnehmer in dem Normbereich und wichen auch nicht signifikant voneinander ab. Lediglich bei der Ausscheidung von Natrium im Urin zeigten die Patienten mit Morbus Crohn eine signifikante Abweichung von den beiden anderen Gruppen. Sie schieden an beiden Tagen nur in etwa die Hälfte der Menge an Natrium aus. Wir haben in Kapitel 6.4 festgestellt, dass die Crohn-Patienten unter ausgeprägten Diarrhöen leiden, die hauptsächlich eine sekretorische Komponente beinhalten. Natrium ist bei vielen Resorptions- und Sekretionsvorgängen das Ion, welches im Austausch gegen andere Ionen in den konzentrationsabhängigen Antiports des Darmtraktes sezerniert wird. Es ist davon auszugehen, dass mit den wässrigen Stühlen auch vermehrt Natrium enteral eliminiert wird und der Absorption nicht mehr zu Verfügung steht, welches sich in einer geringeren renalen Konzentration äußert.

Die Gefahr der vielfach genannten Dehydratation nach Darmresektion [Bambach et al. 1981, Mills und Studer 1999, Steiner und Morton 1991 und Worcester 1996] ist bei den Ileumneoblase-Patienten ohne chronische Diarrhö nicht gegeben, was sich in normalen Ausscheidungsvolumina bemerkbar macht. Auch für die Crohn-Patienten konnte kein verringertes Harnvolumen

festgestellt werden. Es ist davon auszugehen, dass diese Patienten, in Arrangement mit ihrem Leiden, die tägliche Trinkmenge adaptiert haben.

In Anlehnung an die hier im voraus getätigte Diskussion abweichender Parameter bei der Ausscheidung verschiedener Harnbestandteile im Urin der Probanden-, der Ileumneoblasen- und der Morbus Crohn-Gruppe sollen im Folgenden die Ergebnisse der Berechnungen der AP(CaOx)-Indices für die drei Gruppen diskutiert werden.

Es handelt sich bei diesem Index nach Tiselius um eine Formelgleichung, welche das Zusammenspiel inhibitorisch und promotorisch wirksamer Substanzen im Urin in Bezug auf die Calcium-Oxalat-Harnsteingenesen näher beleuchtet [Tiselius 1997].

Im Einzelnen gehören zu den Promotoren die Ionen Calcium und Oxalat, deren erhöhte Ausscheidung im Urin die Steinbildung erheblich begünstigt, während die Ausscheidung von Magnesium und Citrat zusammen mit einem hohen Harnvolumen auf die Steingenesen inhibitorisch wirken.

In unserer Studie konnten wir für die Neoblase-Patienten eine ähnlich hohe Calciumoxalat-sättigung wie für die Probanden berechnen (0,57 Neoblase versus 0,52 Probanden), während die Calciumoxalatübersättigung bei den Crohn-Patienten doppelt so hoch lag (1,31).

Betrachtet man die Inhibitoren im Detail, so stellt man fest, dass sowohl die Neoblase-Patienten als auch die Crohn-Patienten geringere Mengen Magnesium und Citrat ausschieden als die Probanden, jedoch fanden sich in der Neoblasepatienten-Gruppe nur geringfügige Abweichungen, während die Morbus Crohn-Gruppe im Durchschnitt nur die Hälfte Magnesium und nur 1/4 der von den Probanden ausgeschiedene Menge Citrat ausschied (vgl. Tab. 27). Die Harnvolumina waren in allen drei Gruppen annähernd gleich hoch, was auf die vorgegebene Trinkmenge zurückzuführen ist. Alle Harnparameter bis auf die Citratausscheidungen der Crohn-Patienten lagen jedoch im Normbereich.

Bei den Promotoren finden sich in beiden Gruppen Abweichungen bei der Calciumausscheidung im Vergleich zu den Probanden. Während die Neoblase-Patienten ca. 1/3 mehr Calcium ausschieden, schieden die Crohn-Patienten 1/3 weniger im Vergleich zu den Probanden aus. Die Oxalatausscheidung der Neoblasen-Gruppe weicht mit 0,34 mmol/24h nicht von der der Probanden (0,33 mmol/24h) ab. Die der Crohn-Gruppe ist mit 0,61 mmol/24h doppelt so hoch.

Die Mechanismen, die für die Calcium-, Magnesium- und Citratverluste bei den Crohn- und Neoblase-Patienten bzw. für die gesteigerte Calciumausscheidung in der Neoblase-Gruppe verantwortlich sind, wurden weiter oben in diesem Kapitel bereits ausführlich diskutiert.

Wird der Einfluss der einzelnen Variablen auf den absoluten Wert des AP(CaOx)-Index genau analysiert, so können wir festhalten, dass der gesteigerten Oxalatausscheidung die bedeutendste Rolle zufällt.

Frühere Untersuchungsgruppen kamen bereits vor Jahren zu demselben Ergebnis [Borsatti 1991, Finlayson 1974, Galosy et al. 1980, Menon und Mahle 1982, Robertson und Nordin 1969, Robertson et al. 1972, Tiselius 1980, Tiselius 1982]. So stellte Tiselius 1982 eine fast lineare Beziehung zwischen der Oxalatausscheidung im Urin und einer Erhöhung des Aktivitätsproduktes für Calcium und Oxalat im Harn heraus, welches gut mit dem AP(CaOx)-Index korreliert. Finlayson fand 1974 heraus, dass eine erhöhte Oxalatkonzentration im Urin eine ca. 15-fach höhere Potenz hat, die Calciumoxalatübersättigung zu beeinflussen, als eine Erhöhung der Calciumkonzentration im Harn.

In den Jahren zwischen 1980 und 1997 konnte Tiselius beweisen, dass der AP(CaOx)-Index gut mit verschiedenen Kristallisations-Indices korreliert und dass dieser von ihm entwickelte Index verlässliche Aussagen macht über die Wahrscheinlichkeit, mit der Patienten, deren Urin mit Calcium und Oxalat übersättigt ist, Calciumoxalatharnsteine bilden. Weiterhin konnte er zeigen, dass Patienten, die bereits an einem Steinleiden litten, durchweg höhere AP(CaOx)-Indices aufwiesen als Probanden, die bislang steinfrei waren [Tiselius 1980, Tiselius 1982, Tiselius 1991, Tiselius et al. 1995, Tiselius 1997].

Die in unserer Studie errechneten Index-Werte (0,52 für 12 Probanden, 0,57 für 6 Neoblase-Patienten versus 1,31 für 9 steinbildende Crohn-Patienten) liegen unter denen, die Tiselius et al. 1995 für ein großes Kollektiv von 50 gesunden Frauen (0,95) und 51 gesunden Männern (1,37) versus 101 steinbildenden Männern (1,82) und 51 steinbildenden Frauen (1,49) ermittelt haben. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass das Untersuchungskollektiv um ein vielfaches größer bei Tiselius war und dass er Urinproben aus einem Sammelzeitraum von 16 Stunden versus 24 Stunden in unserer Studie zugrunde gelegt hat. Auch wenn die absoluten Zahlenwerte voneinander abweichen, ist eine tendenzielle Vergleichbarkeit gegeben, denn wie Bek-Jensen und Tiselius 1998 zeigen konnten, korreliert der AP(CaOx)-Index für einen 16h-Urin sehr gut mit dem für einen 24h-Urin ($r=0,95$), sofern die Anpassungsvariable A korrekt berechnet wird (vgl. Kapitel 3.2) [Bek-Jensen und Tiselius 1998].

Dementsprechend gleichen unsere Studienergebnisse denen von Tiselius, so dass man anhand des AP(CaOx)-Index der Morbus Crohn-Gruppe von einem erhöhten Steinbildungsrisiko ausgehen muss, wie es in Kapitel 5.4.1 bereits nachgewiesen werden konnte.

Tiselius führte bereits 1991 eine Studie durch, in der der natürliche Harn verschiedener gesunder und steinbildender Patienten unter denselben Bedingungen wie in unserer Studie untersucht wurde. Hierbei wurden zum einen die AP(CaOx)-Indices berechnet und zum anderen theoretische Überlegungen zum Kristallisationsbeginn von Calciumoxalat in künstlich hergestelltem oder angereichertem Urin angestellt und untersucht. Es wurde postuliert, dass ab einem Index > 2 in einem 24h-Urin die Kristallisation und Aggregation dieser Kristalle für Calciumoxalat beginnt.

Legt man nun unsere Studienergebnisse zugrunde, so muss festgestellt werden, dass bei entsprechendem Pathomechanismus der enteralen Hyperoxalurie, wie hier ausführlich untersucht und diskutiert, der Beginn der Calciumoxalatkristallisation schon bei einem kleineren AP(CaOx)-Index angenommen werden darf.

Abschließend zu diesem Kapitel 6 kann, in Anlehnung an die Fragestellungen in dieser Arbeit, wie sie in Kapitel 2 formuliert wurden, herausgestellt werden, dass nach den bisherigen Erkenntnissen unserer Studie für Patienten nach Anlage einer Ileumneoblase keine erhöhte Oxalatabsorption im Darm besteht. Dieser Aspekt, der die größte Bedeutung für die Entwicklung einer Calciumoxalatnephrolithiasis darstellt, hat für die Darmresektion, die bei dieser Operationsmethode angewandt wird, keine Bedeutung. Auch die Zusammensetzung der Harnbestandteile ist nach Anlage einer Ersatzblase aus Dünndarminterponaten, wie sie hier verwandt wurden, nicht wesentlich gegenüber einem Normalkollektiv verändert. Gastroenterologische Komplikationen aufgrund der Darmresektion konnten bei unseren Neoblase-Patienten nicht festgestellt werden. Weiterhin bestätigen die AP(CaOx)-Indices, wie sie für unsere Untersuchungskollektive berechnet wurden, dass eine Übersättigung des Harns mit Calciumoxalat bei den Neoblase-Patienten nicht gegeben ist.

Diese Faktoren, die wesentlich an der multifaktoriellen Harnsteingenesese beteiligt sind, bleiben bei den Neoblase-Patienten, die im Rahmen dieser Studie untersucht wurden, unbeeinflusst.

Wir kommen also zu dem Ergebnis, dass die Ileumneoblase als natürliche Form des Blasenersatzes kein erhöhtes Risiko in Bezug auf die Ausbildung einer Urolithiasis darstellt und im Gesamten eine gute und komplikationslose Alternative zu anderen Formen der künstlichen Harnableitung darstellt. Die Untersuchungen von Foltin 2000, Hautmann 1999, Serfas 1994 und

Topoll 1996 sowie zahlreicher anderer Autoren konnten durch unsere speziellen Untersuchungen bestätigt werden.

Die geringe Stichprobe von nur 6 Ileumneoblase-Patienten in dieser Studie zeigt, dass es schwierig war, weitere Patienten mit ilealer Neoblase zu rekrutieren. Es wurden sehr viele Anschreiben ausgesandt und viele Telefonate in dieser Absicht geführt, doch gaben die allermeisten dieser potentiellen Studienteilnehmer an, sich seit dem Eingriff bester Gesundheit zu erfreuen und die Krankengeschichte hinter sich gelassen zu haben, so dass sie die Teilnahme an unserer Untersuchung ablehnten. Auch dieser Aspekt darf nicht unerwähnt bleiben, da er nochmals die guten Ergebnisse dieser Operationsmethode unterstreicht.

7. Zusammenfassung

Um das Risiko der Entwicklung einer Urolithiasis bei Patienten mit isolierter, präterminaler Ileumresektion, zur Anlage einer Ileumneoblase, bedingt durch intestinale Hyperabsorption von exogenem Oxalat, zu bestimmen, wurde bei 6 Ileumneoblase-Patienten die intestinale Oxalatabsorption von [$^{13}\text{C}_2$]Oxalat gemessen. Dieses Testverfahren, entwickelt durch die Abteilung Experimentelle Urologie der Urologischen Klinik in Zusammenarbeit mit dem Labor für stabile Isotope der Medizinischen Klinik der Universität zu Bonn, erlaubt die Differenzierung zwischen endogener und exogener Herkunft der Oxalsäure.

Als Vergleich diente eine Referenzgruppe von 12 gesunden Probanden und 9 Patienten mit langjähriger Erkrankung an Morbus Crohn mit manifesten Folgekomplikationen nach Darmresektion.

Die Bestimmung der Oxalsäureabsorption und der Oxalsäureausscheidung im Urin liefert in unserer Studie vergleichbare Werte mit vorangegangenen Untersuchungen mit ^{14}C .

Auch die Oxalatabsorptionen und die Oxalsäureausscheidungen bei unseren Crohn-Patienten decken sich überwiegend mit denen anderer Studien. Es liegt bei einer Vielzahl von Patienten eine intestinale Hyperabsorption von Oxalat und eine gesteigerte Oxalsäureausscheidung im Urin vor. Diese Patienten bieten mit chronischen Diarrhöen und einer unterschiedlich ausgeprägten Calciumoxalatnephrolithiasis die erwartete Symptomatik.

Bisherige Daten zur Oxalatabsorption und Oxalsäureausscheidung im Harn von Ileumneoblase-Patienten existieren nicht. Wir konnten feststellen, dass diese Patienten, im Gegensatz zu gesunden Probanden, keine intestinale Oxalathyperabsorption zeigen. Auch sind in dem bisher beobachteten postoperativen Zeitraum keine Folgekomplikationen, wie Malabsorptionssyndrome, Abweichungen in dem Absorptionsverhalten für exogenes Oxalat, Harnsteinbildung oder chronische Diarrhö aufgetreten. Dieses letztere Ergebnis unserer Studie zeigt Übereinstimmung mit anderen vorangegangenen Studien zur Urolithiasis bei Ileumneoblase-Patienten.

Auch die Zusammensetzung der Harnparameter in Bezug auf lithogene Substanzen und solche, die der Steingenesse inhibitorisch entgegen wirken, zeigt für die Probanden und die Ileumneoblase-Patienten keinen nennenswerten Unterschied, während die Morbus Crohn-Patienten einen deutlichen Mangel an inhibitorischen Harnkomponenten (Magnesium und Citrat) sowie eine deutliche Hyperoxalurie aufweisen.

In Bezug auf den Zusammenhang zwischen Oxalatabsorption und Länge des entnommenen Darmsegmentes konnte für die Ileumneoblase-Patienten keine Korrelation gefunden werden, bei den Crohn-Patienten war hingegen eine diskrete positive Korrelation zu verzeichnen, was frühere Untersuchungen mit anderen Analysetechniken (^{14}C) zu diesem Thema bestätigen.

Der entscheidende Punkt bei diesem Operationsverfahren ist die Wahl des zu entnehmenden Darmsegmentes. Während bei den Darmresektionen zur Behandlung der entzündlichen Darmkrankung Morbus Crohn das spätdistale Ileum, teilweise mit Entfernung verschieden langer Anteile des proximalen Colons inklusive der Ileocöcalen Klappe, reseziert wurden, wurden das spätdistale Ileum (mindestens die letzten 20 cm) und die ileocöcale Klappe bei den Ileumneoblase-Patienten geschont. Das heißt, dass die Gefahr der Ausbildung einer Gallensäuremalabsorption, welche maßgeblich an der Entwicklung einer intestinalen Oxalathyperabsorption beteiligt ist, und einer sekretorischen Diarrhö bei diesen zuletzt genannten Patienten nicht gegeben ist bzw. durch andere körpereigene Mechanismen kompensiert werden kann.

Wir kommen in unserer Studie zu dem Ergebnis, dass die Entfernung eines ca. 50 cm langen präterminalen Ileumanteils und anschließende Interposition desselbigen in den unteren Harntrakt für den Patienten zu keiner enteralen Hyperabsorption von Oxalat führt und dass damit das Risiko zur Ausbildung einer auf diesem Pathomechanismus beruhenden Calciumoxalatharnsteinbildung im Gegensatz zu gesunden Vergleichskollektiven nicht erhöht ist.

8. Literaturverzeichnis

Adler G, Reinshagen M.

Leitlinien der DGVS: Extraintestinale Manifestationen.

Z Gastroenterol 2003; 41: 54-61

Andersson H, Filipsson S, Hultén L.

Urinary oxalate excretion related to ileocolic surgery in patients with Crohn's disease.

Scan J Gastroenterol 1978; B: 465-469

Andersson H, Bosaeus I.

Hyperoxaluria in malabsorptive states.

Urol int 1981; 36: 1-9

Bambach CP, Robertson WG, Peacock M, Hill GL.

Effect of intestinal surgery on the risk of urinary stone formation.

Gut 1981; 22: 257-263

Bek-Jensen H, Tiselius HG.

Repeated urine analysis in patients with calcium stone disease.

Eur Urol 1998; 33: 323-332

Bell AE.

Überprüfung der Abhängigkeit der intestinalen Oxalatabsorption von der Oxalatdosis unter Anwendung des [¹³C₂]Oxalatabsorptionstestes.

Diplomarbeit Bonn, 2002

Berg W, Haerting R, Bothor C, Meinig S, Eschholz A, Schulze HP.

Diagnostik der enteralen Oxalathyperabsorption bei Patienten mit idiopathischem rezidivierendem Calciumoxalat-Harnsteinleiden.

Urologe [A] 1990; 29: 148

Binder HJ.

Intestinal oxalate absorption.

Gastroent 1974; 67: 441-446

Bognár A.

Nährstofftabellen für verzehrfertige Speisen.

In: Landwirtschaft und Forsten ([20]) e.V. (Hrsg.), Auswertungs- und Informationsdienst für Ernährung.

Bonn, 1990

Borsatti A.

Calcium oxalate nephrolithiasis: Defective oxalate transport.

Kidn Int 1991; 39: 1283-1298

Brinkley L, Gregory J, Pak CYC.

A further study of oxalate bioavailability in foods.

J Urol 1990; 144: 94-96

Bühl A, Zöfel P.

Kreuztabellen.

In: Bühl A, Zöfel P (Hrsg.), SPSS Version 8 – Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows.

Bonn: Addison Wesley Longman Verlag GmbH, 1998

Caspary WF.

Intestinal oxalate absorption.

Res Exp Med 1977; 171: 13-24

Caspary WF, Tönissen J.

Enterale Hyperoxalurie: I. Intestinale Oxalsäureresorption bei gastroenterologischen Erkrankungen.

Klin Wschr 1978; 56: 607-615

Chadwick VS, Modha K, Dowling RH.

Mechanism for hyperoxaluria in patients with ileal dysfunction.

New Eng J Med 1973; 289: 172-176

Dobbins JW, Binder HJ.

Effect of bile salts and fatty acids on the colonic absorption of oxalate.

Gastroent 1976; 70: 1096-1100

Earnest DL, Johnson G, Williams HE, Admirand WH.

Hyperoxaluria in patients with ileal resection: an abnormality in dietary oxalate absorption.

Gastroent 1974; 66: 1114-1122

Falbe J, Regitz M.

CD Römpp Chemie Lexikon.

9., korrigierte und verbesserte Auflage des Römpp Chemie Lexikon auf CD-Rom.

Stuttgart-New York: Thieme Verlag, 1995

Finch AM, Kasidas GP, Rose GA.

Urine composition in normal subjects after oral ingestion of oxalate-rich foods.

Clin Sci 1981; 60: 411-418

Finlayson B.

Renal lithiasis in review.

Urol Clin North Amer 1974; 1: 181-185

Foltin V.

Lebensqualität von Ulmer Ileumneoblase-Patienten.

Dissertation Ulm, 2000

Galosy R, Clarke L, Ward DL, Pak CYC.

Renal oxalate excretion in calcium urolithiasis.

J Urol 1980; 123: 320-323

Gerharz EW, Turner WH, Kälble T, Woodhouse CRJ

Metabolic and functional consequences of urinary reconstruction with bowel.

BJU International 2003; 91: 143-149

Gottfried HW, Grau T, Miller K, Hautmann R.

Ultrastrukturelle Untersuchungen an der Ileumneoblase.

Urologe [A] 1993; 32: 470-474

Hanson WR, Osborne JW, Sharp JG.

Compensation by the residual intestine after intestinal resection in the rat.

Gastroent 1977; 72: 692-700

Hatch M, Freel RW.

Alterations in intestinal transport of oxalate in disease states.

Scan Micro 1995; Vol. 9, No 4: 1121-1126

Hautmann R.

Oxalsäuremetabolismus.

In: Hesse A (Hrsg.), Oxalsäure und Urolithiasis.

Darmstadt: G-I-T Verlag Ernst Giebeler, 1983

Hautmann R, Egghardt G, Frohneberg D, Miller K.

Die Ileum-Neoblase: Klinik und Praxis.

Urologe [A] 1987; 26: 67-73

Hautmann R, Lutzeyer W.

Der Calciumoxalatstein.

In: Vahlensieck W, (Hrsg.), Das Harnsteinleiden, Ursache-Diagnose-Therapie.

Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag, 1987

Hautmann R E, De Petriconi R, Kleinschmidt K, Gottfried H-W, Paiss T, Flohr P.

Harnblasenneubildung bei der Frau mit der Ileum-Neoblase.

Dt Ärzteblatt 1996; 93/45: 2299–2304

Hautmann R, Petriconi R de, Gottfried HW, Kleinschmidt K, Mattes R, Paiss T.

The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of follow-up.

J Urol 1999; 161: 422-429

Hesse A, Bach D.

Harnsteine – Pathobiochemie und klinisch-chemische Diagnostik.

In: Breuer H, Büttner H, Stamm D (Hrsg.), Klinische Chemie in Einzeldarstellungen, Band 5, Teil B, Kapitel 2-2.2

Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag, 1982

Hesse A, Joost J.

Die verschiedenen Harnsteinarten.

In: Hesse A, Joost J (Hrsg.), Ratgeber für Harnsteinpatienten, S. 62-106

Stuttgart: TRIAS-Thieme Hippokrates Enke, 1985

Hesse A, Claßen A, Röhle G.

Labordiagnostik bei Urolithiasis.

Stuttgart : Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft GmbH, 1988

Hesse A, Siener R.

Current aspects of epidemiology and nutrition in urinary stone disease.

World J Urol 1997; 15:165-171

Hesse A, Schneeberger W, Engfeld S, von Unruh GE, Sauerbruch T.

Intestinal hyperabsorption of oxalate in calcium oxalate stone formers: Application of a new test with [¹³C₂]oxalate.

J Am Soc Nephrol 1999; 10: 329-333

Hesse A, Siener R, Schmitz O.

Harnsteine.

In: Biesalski HK, Fürst P, Kasper H, Kluthe R, Pöler W, Puchstein C, Stählin HB, (Hrsg.), Ernährungsmedizin.

Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag, 1999; pp. 547-554

Hesse A.

Harnsteine – Teil 1: Epidemiologie, Labordiagnostik, Genetik und Infekte.

Urologe [A] 2002; 41: 496-508

Hesse A, Brändle E, Wilbert 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

Hodgkinson A.

Relations between oxalic acid, calcium, magnesium and creatinine excretion in normal men and male patients with calcium oxalate kidney stones.

Clin Sci Mol Med 1974; 46: 357-367

Hofmann AF, Laker MF, Dharmasathaphorn K, Sherr HP, Lorenzo D.

Complex pathogenesis of hyperoxaluria after jejunoileal bypass surgery.

Gastroent 1983; 84: 293-300

Holmes RP, Goodman HO, Assimos DG.

Dietary oxalate and its intestinal absorption.

Scan Micro 1995; Vol 9, No 4: 1109-1120

Hönow R, Bongartz D, Hesse A.

An improved HPLC-enzyme-reactor method for the determination of oxalic acid in complex matrices.

Clin Chem Acta 1997; 261: 131-139

Hönow R.

Evaluierung einer neuen HPLC-Enzymreaktormethode zur Bestimmung von Oxalsäure im Harn, Blut und in pflanzlichen Lebensmitteln.

Dissertation Bonn, 1998

Hylander E, Jarnum S, Juel Jensen H, Thale M.

Enteric hyperoxaluria: Dependence on small intestinal resection, colectomy and steatorrhea in chronic inflammatory bowel disease.

Scand J Gastroenterol 1978a; 13: 577-588

Hylander E, Jarnum S, Keldsbo IL, Thale M.

Standardized ("trifixed") diet in the study of chronic malabsorption syndromes.

Scand J Gastroenterol 1978b; 13: 423-431

Knappwost A, Matouschek E.

Experimentelle Untersuchungen zur Löslichkeitsbeeinflussung mineralischer Harnkonkremente.

Urol int 1973; 28: 9-20

Kulkarni JN, Pramesh CS, Rathi S, Pantvaidya GH.

Long-term results of orthotopic neobladder reconstruction after radical cystectomy.

BJU International 2003; 91: 485-488

Lampel A, Thüroff JW.

Blasencarcinom. Teil 1: Radikale Zystektomie, neoadjuvante und adjuvante Therapiemodalitäten.

Urologe [A] 1998a; 37: 93-101

Lampel A, Thüroff JW.

Blasencarcinom. Teil 2: Harnableitung.

Urologe [A] 1998b; 37: 207-220

Leman J, Pleuss JA, Worcester EM, Hornick L, Schrab D, Hoffmann RG.

Urinary oxalate excretion increases with body size and decreases with increasing dietary calcium intake among healthy adults.

Kindney Int 1996; 49: 200-208

Lindsjö M.

Oxalate metabolism in renal stone disease with spezial reference to calcium metabolism and intestinal absorption.

Scand J Urol Nephrol Suppl 1989; 119: 1-53 (Dissertation)

Manganiotis AN, Banner MP, Malkowicz SB.

Urologic complications of Crohn's disease.

Surg Clin NA 2001; Vol 81, No 1: 197-215

Marangella M, Fruttero B, Bruno M, Linari F.

Hyperoxaluria in idiopathic calcium stone disease: further evidence of intestinal hyperabsorption of oxalate.

Clin Sci 1982; 63:381-385

Massey LK.

Effect of dietary oxalate and calcium on urinary oxalate and risk of formation of calcium oxalate kidney stones.

J Am Diet Assoc 1993; 93: 901-906

Matissek R, Schnepel FM, Steiner G.

Lebensmittelanalytik. Grundzüge, Methoden, Anwendungen (2, korrigierte Auflage).

Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest: Springer-Verlag 1992

Melchior H, Spehr Ch, Persson Ch.

Die kontinente Ileum-Blase: ein erster Bericht über 5 Patienten.

Akt Urol 1986; 17: 256-260

Menon M, Mahle CJ.

Oxalate metabolism and renal calculi.

J Urol 1982; 127: 148-151

Miller K, Wenderoth U, Petriconi R de, Kleinschmidt K, Hautmann R.

The ileal neobladder. Operative technique and results.

Urol Clin NA 1991; Vol 18, No 4: 623-630

Mills RD, Studer UE.

Metabolic consequences of continent urinary diversion.

J Urol 1999; 161: 1057-1066

Modigliani R, Labayle D, Aymes C, Denvil R.

Evidence for excessive absorption of oxalate by the colon in enteric hyperoxaluria.

Scan J Gastroenterol 1978; 13: 187-192

Möller T, Müller G, Schütte W, Rogos R, Schneider W.

Oxalsäureresorption bei Patienten mit Dünndarmresektion, jejunioilealem Bypass, Morbus Crohn und chronischer Pankreatitis.

Dtsch Z Verdau Stoffwechskrankh 1987; 47: 114-118

Müller G, Schütte W, Berg W, Möller T.

Oxalsäureresorption bei Calciumoxalatnephrolithiasis.

Z Urol Nephrol 1987; 80: 391-394

Nemeh MN, Weinman EJ, Kayne LH, Lee DBN.

Absorption and excretion of urate, oxalate and amino acids.

In: Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM, (Hrsg.), Kidney stones: Medical and surgical management.

Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher, 1996; pp. 303-319

Oke OL.

Oxalaic acid in plants and nutrition.

W Rev Nutr Diet 1969; 10: 262-303

Pak CYC.

Citrate and renal calculi.

Miner Electrolyte Metab 1987; 13: 257-266

Petriconi R de, Kleinschmidt K, Flohr P, Paiss T, Hautmann R.

Die Ileumneoblase mit Anschluß an die weibliche Harnröhre.

Urologe [A] 1996; 35: 284-290

Robertson WG, Nordin BEC.

Activity products in urine.

In: Hodgkinson A, Nordin BEC, (Hrsg.), Renal stone research symposium.

London: Churchill, 1969;

Robertson WG, Hughes H.

Importance of mild hyperoxaluria in the pathogenesis of urolithiasis – new evidence from studies in the Arabian peninsula.

Scan Micro 1993; 7: 391-402

Sato S, Sasaki I, Naito H, Funayama Y, Fukushima K, Shibata C, Masuko T, Ogawa H, Ueno T, Hashimoto A, Matsuno S.

Management of urinary complications in Crohn's disease.

Jpn J Surg 1999; 29: 713-717

Schneider L.

Messung der Absorption von Oxalsäure mit einer neuentwickelten [$^{13}\text{C}_2$]Oxalat-Isotopentechnik bei Patienten mit Morbus Crohn.

Dissertation Bonn, 2001

Serfas R.

Erfahrungen mit der Ileum-Neoblase nach Zystektomie an einem Krankenhaus der Schwerpunktversorgung im Freistaat Sachsen.

Dissertation Leipzig, 1994

Smith LH, Fromm H, Hofmann AF.

Acquired hyperoxaluria, nephrolithiasis and intestinal disease. Description of a syndrome.

N Engl J Med 1972; Vol 286, No 26: 1371-1375

Soulié M, Thoulouzan M, Seguin P, Mouly P, Vazzoler N, Plante P.

Sind die funktionellen Ergebnisse der Ileumneoblase nach Hautmann auch in kleineren Serien nachvollziehbar? Eine vergleichende Ergebnisanalyse der Toulouser und der Ulmer Serie.

Urologe [A] 2003; 42: 250-254

Stark R, Hesse A.

Harnsteinnachsorge in der urologischen Praxis.

Congress Compact Verlag, Berlin

Stauffer JQ, Humphreys MH, Weir GJ.

Acquired hyperoxaluria with regional enteritis after ileal resection. Role of dietary oxalate.

Ann Int Med 1973; 79: 383-391

Steiner MS, Morton RA.

Nutritional and gastrointestinal complications of the use of bowel segments in the lower urinary tract.

Urol Clin NA 1991; Vol 18, No 4: 743-754

Steiner U, Miller K, Hautmann R.

Funktionelle Ergebnisse und Komplikationen der Ileumneoblase bei über 200 Patienten.

Urologe [A] 1994; 33: 53-57

Tilson MD, Boyer JL, Wright HK.

Jejunal absorption of bile salts after resection of the ileum.

Surgery 1975; 77: 231-234

Tilson MD.

Pathophysiology and treatment of short bowel syndrome.

Surg Clin NA 1980; Vol 60, No 5: 1273-1284

Tiselius HG.

Oxalate and renal stone formation.

Scand J Urol Nephrol 1980; 53: 135-146

Tiselius HG, Ahlstrand C, Lundström B, Nilsson MA.

[¹⁴C]Oxalate absorption by normal persons, calcium oxalate stone formers and patients with surgically disturbed intestinal function.

Clin Chem 1981; 27/10: 1682-1685

Tiselius HG.

An improved method for the routine biochemical evaluation of patients with recurrent calcium oxalate stone disease.

Clin Chim Acta 1982; 122: 409-418

Tiselius HG.

Standardized estimate of the ion activity product of calcium oxalate in urine from renal stone formers.

Eur Urol 1989; 16: 48-50

Tiselius HG.

Aspects on estimation of the risk of calcium oxalate crystallization in urine.

Urol Int 1991; 47: 255-259

Tiselius HG, Bek-Jensen H, Fornander AM, Nilsson MA.

Crystallization properties in urine from calcium oxalate stone formers.

J Urol 1995; 154: 940-946

Tiselius HG.

Risk formulary in calcium oxalate urolithiasis.

World J Urol 1997; 15: 176-185

Tiselius HG.

Factors influencing the course of calcium oxalate stone disease.

Eur Urol 1999; 36: 363-370

Tiselius HG.

Possibilities for preventing recurrent calcium stone formation: principles for the metabolic evaluation of patients with calcium stone disease.

BJU International 2001; 88: 158-168

Topoll BM.

Metabolische Folgen nach Transformation langstreckiger Ileumabschnitte in eine Neoblase als Blasenersatz.

Dissertation Ulm, 1996

Vahlensieck W, Hesse A, Bach D.

Zur Prävalenz des Harnsteinleidens in der BRD.

Urologe [B] 1980; 20: 273-276

Vahlensieck W, Bach D, Hesse A.

Circadian rhythm of lithogenic substances in the urine.

Urol Res 1982; 10: 195-203

Von Unruh GE, Langer MAW, Paar DW, Hesse A.

Mass spectrometric-selected ion monitoring assay for an oxalate absorption test applying [$^{13}\text{C}_2$]oxalate.

J Chromatogr B 1998; 716: 343-349

Von Unruh GE, Voss S, Sauerbruch T, Hesse A.

Reference range for gastrointestinal oxalate absorption measured with a standardized [$^{13}\text{C}_2$]Oxalate Absorption Test.

J Urol 2003; 169: 687-690

Voss S.

Intraindividuelle Variabilität der gastrointestinalen Oxalsäureabsorption und die Beeinflussung durch Calcium- und Magnesium-Supplementation, gemessen mittels ^{13}C -markierter Oxalsäure.

Diplomarbeit, Bonn 1999

Williams HE.

Oxalic acid: Absorption, excretion and metabolism.

In: Fleisch H, Robertson WG, Smith LH, Vahlensieck W, (Hrsg.), Urolithiasis research.

New York, London: Plenum Press, 1976; pp 181-188

Williams HE, Wandzilak TR.

Oxalate synthesis, transport and the hyperoxaluric syndromes.

J Urol, part 2 1989; 141: 742-747

Worcester EM.

Stones due to bowel disease.

In: Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM (Hrsg.), Kidney stones : Medical and surgical management.

Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996; pp 883-903

Zimmermann DJ.

Die Wirkung von Magnesium auf die intestinale Oxalat-Absorption unter Anwendung des [$^{13}\text{C}_2$]Oxalat-Absorptionstestes.

Diplomarbeit Bonn, 2002

8. Anhang

Anhang I: Einzelwerte der Harnbestandteile für die Probandengruppe in mmol/24h
(Volumen in l, Absorption in %)

	Tag	Vol	Na	K	Ca	Mg	Phos	Sulf	Krea	Citrat	Ox	Abs
ProbFE1	1	2,360	273	75	4,55	4,15	32,1	31,4	12,62	5,702	0,511	-
	2	2,530	263	72	4,76	5,59	42,5	26,6	13,64	7,620	0,481	16,2
ProbFE2	1	1,640	139	44	3,83	4,49	23,9	21,8	12,32	3,280	0,373	-
	2	2,330	132	68	6,24	9,74	41,7	23,5	19,71	4,972	0,364	6,4
ProbFE3	1	2,370	175	50	5,75	4,48	16,4	18,0	12,40	3,197	0,353	-
	2	1,940	207	41	5,16	4,35	21,9	14,2	11,20	2,456	0,324	11,7
ProbFE4	1	2,200	118	36	2,38	3,54	13,9	12,3	9,06	2,906	0,263	-
	2	2,040	120	32	1,67	2,71	7,8	9,0	7,21	2,432	0,265	4,5
ProbFE5	1	2,210	125	49	5,65	5,15	19,4	18,6	11,03	4,369	0,303	-
	2	2,160	131	49	4,90	5,18	19,0	15,8	10,92	4,201	0,323	10,0
ProbFE6	1	2,560	161	74	4,15	4,40	28,4	16,4	11,95	3,845	0,391	-
	2	2,380	133	57	3,40	4,24	21,9	15,0	11,55	4,234	0,372	13,1
ProbFE7	1	2,920	171	20	1,10	2,80	31,5	21,3	14,37	3,939	0,493	-
	2	3,080	234	62	3,33	2,70	20,9	15,7	13,81	3,286	0,275	6,9
ProbFE8	1	1,190	94	40	2,17	3,71	13,7	15,6	11,57	1,242	0,287	-
	2	1,600	120	45	2,16	5,15	24,5	17,3	14,58	1,560	0,430	5,5
ProbFE9	1	2,360	136	67	3,19	4,86	28,6	25,0	14,33	4,198	0,459	-
	2	1,990	115	49	2,95	5,07	20,5	15,1	14,33	3,797	0,276	5,6
ProbFE10	1	2,840	198	57	2,98	4,12	20,4	15,1	11,24	3,806	0,333	-
	2	2,520	161	62	2,77	5,37	22,2	17,1	13,76	4,155	0,287	14,2
ProbFE11	1	2,760	215	87	2,68	5,44	34,2	21,0	17,59	3,149	0,506	-
	2	3,280	196	72	2,49	6,23	31,2	16,7	18,38	3,395	0,505	16,1
ProbFE12	1	2,550	245	84	3,72	6,15	32,6	22,7	19,63	4,383	0,477	-
	2	1,670	137	63	2,27	6,53	22,7	19,4	19,69	4,152	0,451	4,7

Vol= Volumen, Na= Natrium, K= Kalium, Ca= Calcium, Mg= Magnesium, Phos= Phosphat, Sulf= Sulfat, Krea= Kreatinin, Citrat= Zitronensäure, Ox= Oxalsäure, Abs= Oxalatabsorption

Anhang II: Einzelwerte der Harnbestandteile für die M. Crohn-Gruppe in mmol/24h (Volumen in l, Absorption in %)

	Tag	Vol	Na	K	Ca	Mg	Phos	Sulf	Krea	Citrat	Ox	Abs
MCrFE1	1	3,105	73	21	1,83	2,30	21,1	16,1	10,28	0,056	1,030	-
	2	2,985	66	21	1,94	2,30	19,7	14,3	10,15	0,069	0,810	42,8
MCrFE2	1	4,095	94	41	3,81	3,28	25,4	14,7	14,46	1,515	1,390	-
	2	3,915	82	35	3,13	3,05	18,0	10,6	11,47	1,409	1,050	23,6
MCrFE3	1	2,250	90	50	1,88	2,75	12,6	9,7	8,98	1,951	0,223	-
	2	1,740	63	40	2,75	2,64	17,1	11,1	9,45	2,147	0,331	6,4
MCrFE4	1	2,480	96	74	4,56	3,47	22,3	15,1	11,71	1,500	0,509	-
	2	2,145	50	58	3,71	3,52	21,9	12,7	10,55	1,497	0,376	7,2
MCrFE5	1	1,850	72	48	1,16	1,70	22,9	10,2	13,63	0,085	1,079	-
	2	1,760	67	39	1,70	1,40	20,0	6,3	12,06	0,114	0,450	14,3
MCrFE6	1	2,580	90	57	2,12	2,92	23,5	16,8	14,06	0,833	1,236	-
	2	2,620	76	47	1,81	2,81	22,8	15,2	13,36	0,812	0,893	32,0
MCrFE7	1	2,150	116	49	2,80	2,32	29,7	11,4	15,87	1,997	0,376	-
	2	3,080	150	69	2,56	2,19	25,2	10,8	14,33	2,288	0,339	18,1
MCrFE8	1	1,770	132	37	1,17	2,04	21,3	9,2	10,31	0,579	0,528	-
	2	1,950	120	34	0,90	1,97	20,2	8,8	8,75	0,620	0,400	23,1
MCrFE9	1	2,510	120	100	5,52	7,48	86,1	45,9	34,21	0,201	1,093	-
	2	2,570	195	98	5,68	7,20	81,2	40,6	31,84	0,242	1,319	35,4

Vol= Volumen, Na= Natrium, K= Kalium, Ca= Calcium, Mg= Magnesium, Phos= Phosphat, Sulf= Sulfat, Krea= Kreatinin, Citrat= Zitronensäure, Ox= Oxalsäure, Abs= Oxalatabsorption

Anhang III: Einzelwerte der Harnbestandteile für die Ileumneoblasen-Gruppe in mmol/24h (Volumen in l, Absorption in %)

	Tag	Vol	Na	K	Ca	Mg	Phos	Sulf	Krea	Citrat	Ox	Abs
NeoFE1	1	2,680	152	61	4,50	4,79	25,7	29,8	10,99	0,850	0,361	-
	2	2,690	115	55	4,23	4,70	19,4	27,4	10,23	0,995	0,307	7,9
NeoFE2	1	3,180	143	64	4,64	4,13	30,9	19,1	13,04	1,335	0,370	-
	2	5,460	196	94	6,11	6,22	33,3	21,3	16,84	2,091	0,317	5,1
NeoFE3	1	1,440	38	32	1,48	3,27	8,6	6,5	7,10	1,523	0,183	-
	2	1,480	57	30	2,24	3,80	10,8	6,7	7,67	1,962	0,261	11,6
NeoFE4	1	3,160	233	86	6,54	5,69	33,2	25,6	20,92	3,533	0,458	-
	2	2,380	199	63	3,97	2,57	2,81	22,1	12,28	3,761	0,403	12,4
NeoFE5	1	2,100	117	48	2,94	4,54	40,1	16,0	12,79	2,921	0,479	-
	2	2,560	145	48	3,07	5,27	30,7	17,7	12,99	2,993	0,624	10,1
NeoFE6	1	2,580	183	74	9,34	7,51	35,4	20,4	16,42	0,442	0,518	-
	2	1,620	102	48	5,86	5,15	28,8	16,4	10,07	0,383	0,292	5,7

Vol= Volumen, Na= Natrium, K= Kalium, Ca= Calcium, Mg= Magnesium, Phos= Phosphat, Sulf=Sulfat, Krea= Kreatinin, Citrat= Zitronensäure, Ox= Oxalsäure, Abs= Oxalatabsorption

Anhang IV: AP(CaOx)-Indices aller Testteilnehmer im Vergleich

Probanden-Gruppe	AP(CaOx)-Index	M. Crohn-Patienten	AP(CaOx)-Index	Neoblase-Patienten	AP(CaOx)-Index
ProbFE1	0,68	McrFE1	1,69	NeoFE1	0,58
ProbFE2	0,72	McrFE2	1,12	NeoFE2	0,33
ProbFE3	0,85	McrFE3	0,48	NeoFE3	0,48
ProbFE4	0,27	McrFE4	0,82	NeoFE4	0,66
ProbFE5	0,63	McrFE5	0,94	NeoFE5	0,74
ProbFE6	0,49	McrFE6	1,08	NeoFE6	0,61
ProbFE7	0,31	McrFE7	0,40	-	-
ProbFE8	0,72	McrFE8	0,44	-	-
ProbFE9	0,34	McrFE9	4,83	-	-
ProbFE10	0,30	-	-	-	-
ProbFE11	0,37	-	-	-	-
ProbFE12	0,59	-	-	-	-
Mittelwert	0,52		1,31		0,57
Min/Max	0,27/0,85		0,40/4,83		0,33/0,74
SD	0,20		1,38		0,14

Anhang V: Patientendaten der Probanden-Gruppe

Patientencode	Geschlecht	Alter [J]	Gewicht [kg]	Größe [m]	BMI [kg/m ²]	Oxalatausscheidung Tag 1 [mmol/24h]	Oxalatausscheidung Tag 2 [mmol/24h]	Oxalatabsorption [%]	Jahr der Operation*	Resektion Ileum [cm]*	Resektion Colon [cm]*	Resektion gesamt [cm]*	Steinbildung nach Operation [n=gesamt]*	Diarrhöen nach Operation [n=/24h)*
ProbFE1	W	25	85	1,70	29	0,51	0,48	16,2	-	-	-	-	-	-
ProbFE2	M	22	70	1,78	22	0,37	0,36	6,4	-	-	-	-	-	-
ProbFE3	M	27	65	1,72	22	0,35	0,32	11,7	-	-	-	-	-	-
ProbFE4	W	23	53	1,65	20	0,26	0,26	4,5	-	-	-	-	-	-
ProbFE5	W	25	65	1,66	24	0,30	0,32	10,0	-	-	-	-	-	-
ProbFE6	W	51	94	1,65	34	0,39	0,37	13,1	-	-	-	-	-	-
ProbFE7	M	58	99	1,83	30	0,49	0,28	6,9	-	-	-	-	-	-
ProbFE8	M	23	82	1,85	24	0,29	0,43	5,5	-	-	-	-	-	-
ProbFE9	M	29	75	1,75	24	0,46	0,28	5,6	-	-	-	-	-	-
ProbFE10	W	24	72	1,70	25	0,33	0,29	14,2	-	-	-	-	-	-
ProbFE11	M	20	88	1,93	24	0,51	0,51	16,1	-	-	-	-	-	-
ProbFE12	M	21	92	1,82	23	0,48	0,45	4,7	-	-	-	-	-	-

*Alle Probanden waren gesund und wiesen keinerlei Beeinträchtigung ihres Gastrointestinaltraktes oder ihres Urogenitaltraktes auf

Anhang VI: Patientendaten der M. Crohn-Gruppe

Patientencode	Geschlecht	Alter [J]	Gewicht [kg]	Größe [m]	BMI [kg/m ²]	Oxalatausscheidung Tag 1 [mmol/24h]	Oxalatausscheidung Tag 2 [mmol/24h]	Oxalatabsorption [%]	Jahr der Operation	Resektion Ileum [cm]	Resektion Colon [cm]	Resektion gesamt [cm]	Steinbildung nach Operation [n=gesamt]*	Diarrhöen nach Operation [n=/24h)*
MCrFE1	M	51	61	1,75	20	1,03	0,81	42,8	1993	60	0	60	50	10
MCrFE2	MI	61	71	1,84	21	1,53	1,04	23,6	1987	60	30	90	10	5
MCrFE3	W	37	58	1,8	18	0,29	0,26	6,4	**	0	0	0	1	1
MCrFE4	W	47	57	1,68	20	0,50	0,37	7,2	1984	50	15	65	20	4
MCrFE5	M	53	70	1,78	22	0,25	0,51	14,3	1984	60	40	100	2	4
MCrFE6	M	62	67	1,74	22	1,22	0,43	32	1994	40	40	80	6	2
MCrFE7	M	38	73	1,85	21	0,38	0,35	18,1	1993	70	0	70	1	2
MCrFE8	W	50	70	1,79	22	0,53	0,40	23,1	1990	60	0	60	2	2
MCrFE9	M	73	92	1,78	29	1,09	1,32	35,4	1996	60	40	100	17	5

* Sämtliche Patienten hatten (mit Ausnahme von Patientin MCrFE3) vor der Operation keinerlei Steinbildung oder chronische Diarrhöen.

** Die Patientin MCrFE3 unterzog sich keiner chirurgischen Darmresektion, jedoch ist die Aktivität ihres M. Crohn einem funktionellen Darmverlust gleich zu setzen.

Anhang VII: Patientendaten der Ileumneoblasen-Gruppe

Patientencode	Geschlecht	Alter [J]	Gewicht [kg]	Größe [m]	BMI [kg/m ²]	Oxalatausscheidung Tag 1 [mmol/24h]	Oxalatausscheidung Tag 2 [mmol/24h]	Oxalatabsorption [%]	Jahr der Operation	Resektion Ileum [cm]	Resektion Colon [cm]	Resektion gesamt [cm]	Steinbildung nach Operation (n= gesamt)*	Diarrhöen nach Operation (n=/24h)*
NeoFE1	W	61	80	1,60	31	0,36	0,31	7,9	2000	50	0	50	0	0
NeoFE2	M	66	76	1,80	23	0,37	0,32	5,1	2001	50	0	50	0	0
NeoFE3	M	76	83	1,90	23	0,18	0,26	11,6	1999	40	0	40	0	0
NeoFE4	M	62	90	1,78	28	0,46	0,40	12,4	1999	50	0	50	0	0
NeoFE5	M	75	77	1,80	24	0,48	0,62	10,1	1998	40	0	40	0	0
NeoFE6	M	51	82	1,80	25	0,52	0,29	5,7	1998	40	0	40	0	0

*Sämtliche Patienten hatten vor der Operation keinerlei Steinbildung oder chronische Diarrhöen

10. Danksagung

Für die freundliche Überlassung des Themas dieser Dissertation möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. A. Hesse ganz herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. G. E. von Unruh für die Betreuung meiner Arbeit. Seine praktische Unterstützung, die Hilfsbereitschaft, die Geduld und die wertvollen Diskussionen haben maßgeblich zu dem Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Für die sehr gute Einarbeitung in die praktische Arbeitsmethodik im Labor und für die Anleitung bei der Auswertung meiner Proben möchte ich sehr herzlich Frau MTLA Maren Klöckner danken.

Auch Frau Dr. Susanne Voss und Frau Dipl.-Oecotroph. Diana Zimmermann sei mein Dank für die vielen Hilfestellungen und hilfreichen Anregungen ausgesprochen.

Mein Dank gilt weiterhin allen Probanden und Patienten, die sich für den Test zu Verfügung gestellt haben.

Auch Frau Susanne Barenhoff sei mein Dank ausgesprochen für die Unterstützung bei der Aufgabe, dieser Arbeit einen formalen Rahmen zu geben.

An dieser Stelle sei auch ein persönliches Wort des Dankes an alle meine lieben und befreundeten Menschen gestattet, die mich motiviert und vorangetrieben haben, dass diese Arbeit zu einem guten Abschluss fand.

