

Redaktion
M. Stöckle, Homburg/Saar

in Zusammenarbeit mit S.C. Müller, Bonn,
Vorsitzender der Fort- und Weiterbildungs-
kommission der Deutschen Urologen

Die Beiträge der Rubrik „Weiter- und Fort-
bildung“ sollen dem Facharzt als Repetitorium
dienen und dem Wissensstand der Facharzt-
prüfung für den Arzt in Weiterbildung
entsprechen. Die Rubrik beschränkt sich auf
gesicherte Aussagen zum Thema.

Männer erkranken 3- bis 4-mal häufiger
an Harnsäuresteinen als Frauen

Die Mehrzahl der Harnsäuresteinerkrankungen sind ernährungsbedingt

► **Pharmaka**

Harnsteine

Teil 2: Stoffwechseldefekte, Ernährungsfehler und Metaphylaxe



**Willkommen zur Zertifizierten
Fortbildung bei Springer!**
Mehr Information finden Sie unter
<http://cme.springer.de> oder
am Ende dieser Fortbildungseinheit

Steine infolge erworbener Stoffwechseldefekte und Ernährungsfehler

Harnsäuresteine

Epidemiologie

In den 70er Jahren wurden in Deutschland noch 15–20% aller Steine als Harnsäuresteine identifiziert. Die aktuellen eigenen Daten ergaben 10% Harnsäuresteine. Männer erkranken 3- bis 4-mal häufiger an Harnsäuresteinen als Frauen. Jedoch gibt es Regionen in Deutschland, die bis zu 30% Harnsäuresteine aufweisen, wie aus Oberfranken berichtet wird [39]. Auch in den Balkanländern werden sehr häufig Harnsäuresteine diagnostiziert. Ein enger Zusammenhang mit der Ernährung kann daraus abgeleitet werden.

Ätiologie

Harnsäure ist ein Endprodukt des Purinstoffwechsels und wird zu 70–75% über die Nieren ausgeschieden. Die Löslichkeit von Harnsäure im Harn ist stark vom pH-Wert abhängig, sodass die Kristallisation im sauren Harn (pH < 6,0, „Säurestarre“) begünstigt wird (Abb. 1).

Purin- und proteinreiche Ernährung fördert die Harnsäurebildung und trägt zur Säuerung des Harns bei. Die Mehrzahl der Harnsäuresteinerkrankungen sind daher ernährungsbedingt. Auch durch Fasten wird infolge des Zellabbaus vermehrt Harnsäure gebildet. Bei Gicht besteht stets ein hohes Risiko zur Bildung von Harnsäuresteinen.

Eine Harnsäurenephropathie kann auch durch ► **Pharmaka** (Urikosurika, Analgetika, Diuretika u. a.) ausgelöst werden.

Auch bei Diabetes mellitus kann es zu einer Steigerung der Harnsäure-Clearance kommen. Eine Überproduktion der Harnsäure wird auch durch bestimmte Krankheiten ausgelöst wie Hämoblastosen, Paraproteinämie, Pneumonie, Leukämie, Mongolismus und durch bestimmte Therapieformen wie die radiologische oder die zytostatische Therapie.

© Springer-Verlag 2002

Prof. Dr. Albrecht Hesse

Experimentelle Urologie, Klinik und Poliklinik für Urologie, Universität Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25,
53105 Bonn, E-Mail: hesse@uni-bonn.de

Der Harn-pH nimmt bei der Harnsäureausfällung eine Schlüsselstellung ein

► Säurestarre

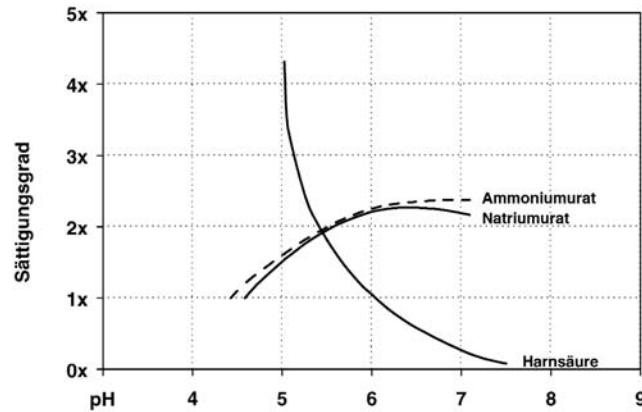


Abb. 1 ► pH-Abhängigkeit des Sättigungsgrades (Kristallisationsrisikos) von Harnsäure und Salzen der Harnsäure (Urate)

Der Harn-pH nimmt bei der Harnsäureausfällung eine Schlüsselstellung ein (s. Abb. 1). Der zirkadiane Rhythmus des pH-Werts zeigt bei gesunden Probanden einen ausgeprägten Sinusrhythmus. In der Nacht und den frühen Morgenstunden ist er deutlich saurer als am Tag (Abb. 2).

Die relative ► „Säurestarre“ bei Harnsäuresteinbildungen ist nicht nur auf eine gesteigerte Sekretion von Wasserstoffionen zurückzuführen, sondern auch mit einer verminderten Ausscheidung von Ammoniak und filtrierbarer Säure zu erklären. Ammoniak wird in der Niere aus Glutamin gebildet und dieser enzymatische Abbau kann gestört sein. Dadurch wird die Pufferkapazität für Säurevalenzen herabgesetzt.

Neben reiner Harnsäure (Uricit) kristallisiert im Harn auch Harnsäuredihydrat als Besonderheit. In 6% aller Harnsteine tritt diese Modifikation meist in Mischungen mit Harnsäure auf und ist stets ein Hinweis auf sehr sauren Harn.

Diagnostik

Streifenfest im Spontanurin. pH meist <6,0; pH-Tagesprofile zum Nachweis der Säurestarre; spezifisches Gewicht meist >1,020.

Kristallines Harnsediment. Ziegelmehl oder Plättchen → Harnsäure; wetzsteinförmige Kristalle → Harnsäuredihydrat.

Überprüft werden sollten:

- Serum: Harnsäure, Kreatinin.
- 24 h-Harn: pH-Wert, Volumen, Dichte, Harnsäure, Kreatinin.

Ernährung

Die Bildung von Harnsäuresteinen wird in hohem Maße durch die Ernährung verursacht. Daher sollte auf der Basis eines Ernährungsprotokolls eine spezifische Beratung

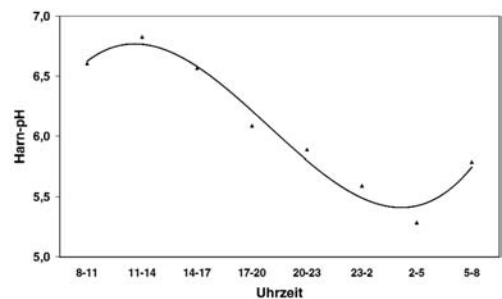


Abb. 2 ► Zirkadianer Rhythmus des pH-Werts bei gesunden Probanden (n=18)

Lebensmittel mit hoher Harnsäurepotenz und säuernder Wirkung sollten eingeschränkt werden

Tabelle 1
Harnsäurebildende Nahrungsmittel

	mg Hs/100 g		mg Hs/100 g	
Fleisch	Ø 150	Steinpilze		80
Fisch ohne Haut	Ø 150	Erbsen, grün		100
Nieren	210–255	Sonnenblumenkerne		150
Leber	260–360	Buchweizen		150
Kalbsbries	900	Nudeln, getrocknet		185
Geflügelhaut	300	Haferflocken		190
Heringshaut	320	Linsen, getrocknet		200
Sardinen	350	Sojabohnen, getrocknet		350
Sprotten	500	Weizenkeime		840

Hs: Harnsäure

erfolgen, d. h. Lebensmittel mit hoher Harnsäurepotenz (Tabelle 1) und säuernder Wirkung (Proteine) sollten eingeschränkt werden. Pflanzliche Lebensmittel wirken meist alkalisierend und verhindern dadurch die Harnsäurekristallisation; jedoch können auch einige sog. alternative Ernährungstoffe (z. B. Soja-Produkte) erheblich zur Harnsäureausscheidung im Harn beitragen (s. Tabelle 1).

Der Patient mit Harnsäuresteinen kann durch die Umstellung der Ernährung sowie durch das Anstreben eines Normalgewichts ganz erheblich zur Rezidivprophylaxe beitragen. Die Regel lautet: Zumindest 2 Tage/Woche ohne Fleisch- und Wurstwaren!

► Alkalisierende Getränke

Harndilution

Wie bei allen Steinarten ist eine ausreichende Harnverdünnung über den ganzen Tag erforderlich (2,0–2,5 l Harn/24 h). Dabei ist es besonders günstig, ► **alkalisierende Getränke** aufzunehmen, z. B. bikarbonatreiche Mineral- oder Heilwässer ($\text{HCO}_3^- > 1,500 \text{ mg/l}$). Diese Wässer sind kalorienfrei und können bei entsprechendem Bikarbonatgehalt den Harn-pH in einen therapeutischen Bereich von 6,5–6,8 anheben (Abb. 3).

Ebenfalls alkalisierend wirken alle Zitrusfrüchte (Orangen-, Grapefruit-, Limonade), jedoch ist auf den relativ hohen Kaloriengehalt zu achten und eine Verdünnung mit einem geeigneten Mineralwasser ist zu empfehlen.

Dagegen verstärken Limonaden, Cola-Getränke und alle Alkoholika die Säurevalenzen im Körper und sollten eingeschränkt oder gemieden werden. Kaffee und schwarzer Tee steigern den Grundumsatz und können bei starkem Konsum zur Erhöhung der Harnsäureausscheidung im Urin beitragen.

Medikamente

Die wichtigste medikamentöse Maßnahme ist bei Harnsäuresteinen die relative Alkalisierung des Harns, d. h. die Anhebung des Harn-pH in einen Bereich von 6,5–6,8 (7,0). In diesem pH-Bereich wird so viel Harnsäure in Lösung gehalten, dass bei ausreichender Harnverdünnung (>2 l/Tag) eine Steinauflösung erreicht werden kann. Bei der Chemolyse sollte stets ein pH-Tagesprofil gemessen werden, damit über 24 h der therapeutische pH-Wert erreicht wird (s. Abb. 2). Als Medikamente stehen Alkalisalze (z. B. Uralyt U®, Lithurex®, Blemaren® u. a.) und bei Unverträglichkeit auch Natriumbikarbonat (Nephrotrans®) zur Verfügung.

Bei ► **Hyperurikämie** (>6,4 mg/dl bzw. 380 $\mu\text{mol/l}$) oder auch bei sehr hoher Harnsäureausscheidung im Urin ist eine Allopurinoltherapie indiziert. Begleitend sollte stets eine Ernährungsumstellung angestrebt werden. Bei konsequenter Prophylaxe mit guter Compliance müssten Patienten mit Harnsäuresteinen rezidivfrei bleiben!

► Hyperurikämie

Bei konsequenter Prophylaxe mit guter Compliance müssten Patienten mit Harnsäuresteinen rezidivfrei bleiben!

pH-Wert im 24 h-Harn

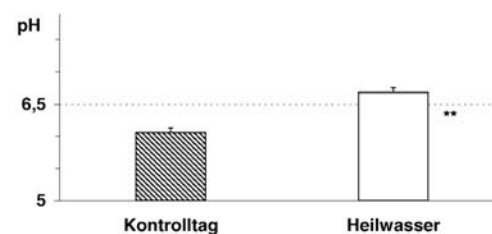


Abb. 3 ► **Harnalkalisierende Wirkung eines Heilwassers mit 1,715 mg HCO_3^-/l , n=24, p<0,001**

► Ammoniumuratstein

70–75% aller Harnsteine bestehen aus Kalziumoxalat

Whewellit und Weddellit treten im Verhältnis 2:1 auf

► Multifaktorielle Pathogenese

Harntransport und niedermolekulare Harnsubstanzen sind von besonderer Bedeutung

► Hyperkalziurie ► Hyperoxalurie und Hyperurikosurie

Uratsteine

Urate sind Salze der Harnsäure und dürfen nicht mit der freien Harnsäure verwechselt werden. Die Urate bilden sich stets im oberen physiologischen pH-Bereich des Harns (>6,5). Der einzige Uratstein von relevanter Bedeutung ist der ► **Ammoniumuratstein**.

Diese Steinart wurde ausführlich bei den Infektsteinen behandelt (vgl. Teil 1). Bei der Diagnose und Therapie ist zu beachten:

- Uratsteine sind nicht Harnsäuresteine;
- oft bestehen ein meist ureasebildender Infekt und eine Hyperurikosurie;
- es besteht evtl. eine Phosphatunterversorgung oder eine Anorexie;
- eine Infektbehandlung ist evtl. notwendig;
- eine Senkung der Harnsäurebildung (Allopurinol) sollte geprüft werden;
- eine Chemolitholyse ist nicht möglich!

Kalziumoxalatsteine

Epidemiologie

70–75% aller Harnsteine bestehen aus Kalziumoxalat. Repräsentativ berichten

- für die alten Bundesländer Leusmann et al. 1990 [30] von 72,5% und
- für die neuen Bundesländer Berg et al. 1992 [2] von 72,9% Kalziumoxalatsteinen.

Damit übereinstimmend geben Stark et al. 2000 [37] 71,7% dieser Steinart an. Die beiden Modifikationen Whewellit (Ca-Oxala-Monohydrat) und Weddellit (Ca-Oxalat-Dihydrat) treten im Verhältnis 2:1 auf. Weddellitsteine werden häufiger von Männern gebildet (männlich/weiblich = 3,1:1) als Whewellit-Steine (männlich/weiblich = 2,3:1).

Ätiologie

Die Entstehung von Kalziumoxalatsteinen ist von einer großen Zahl von Faktoren abhängig, deshalb spricht man von einer ► **multifaktoriellen Pathogenese**. Neben den eigentlichen steinbildenden Substanzen Kalzium und Oxalat, sind andere niedermolekulare Substanzen, an einer möglichen Kristallbildung beteiligt wie:

- Harnsäure,
- Magnesium,
- Zitrat und
- der Harn-pH.

Die genannten Substanzen sind heute in jedem medizinischen Laboratorium zu bestimmen.

Unbestritten ist auch die große Rolle von hochmolekularen Substanzen im Harn speziell bei der Bildung von Kalziumoxalatsteinen. Als Beispiele sollen die Glykosaminoglykane, Tamm-Horsfall-Protein und Prothrombinfragment 1 genannt sein. Die Forschung auf diesem Gebiet ist noch nicht abgeschlossen. Kurzfristig sind keine Auswirkungen mit therapeutischer Relevanz durch hochmolekulare Harninhaltsstoffe zu erwarten, sodass für die praktische Anwendung die ätiologischen Faktoren – Harntransport und niedermolekulare Harnsubstanzen – von besonderer Bedeutung sind.

Klinisch von Interesse ist die Unterscheidung von Whewellit- und Weddellit-Steinen, da:

- erstere durch eine kompakte Struktur und Härte nicht leicht zertrümmert werden können und
- letztere sehr schnell rezidivieren.

Für die Bildung von Weddellit ist meist eine ausgeprägte ► **Hyperkalziurie** verantwortlich, während Whewellit durch ► **Hyperoxalurie und Hyperurikosurie** begünstigt

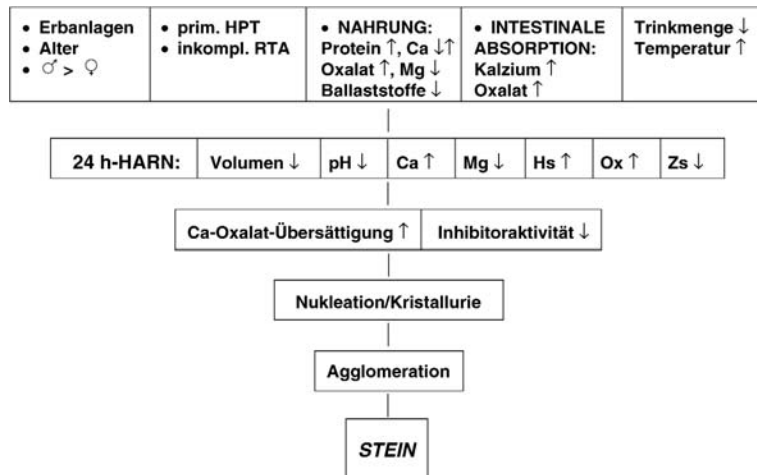


Abb. 4 ▲ Allgemeines Schema zur Bildung von Kalziumoxalatsteinen

tigt wird. Weddellit-Steine können sich in vivo in Whewellit-Steine umwandeln (Abspaltung von 1 mol Kristallwasser).

Diagnostik

Die diagnostische Abklärung der Ursachen der Bildung von Kalziumoxalatsteinen (Abb. 4) erfordert aufgrund des multifaktoriellen Geschehens ein sehr komplexes Vorgehen:

Serum. Im Serum sind primär die Messwerte für Kalzium, Magnesium, Harnsäure und Kreatinin erforderlich, die bei entsprechendem Verdacht auf primären Hyperparathyreoidismus durch Parathormon und bei renaler tubulärer Azidose durch eine Blutgasanalyse ergänzt werden.

Spontanharn. Eine Untersuchung des Spontanharns kann nur orientierenden Charakter haben, z. B. begleitende Infekte anzeigen. Durch Messung von pH-Tagesprofilen können erste Hinweise auf eine Beteiligung niedriger pH-Werte <6,2 (Hypoziaturie) oder konstant hoher pH-Werte (renale tubuläre Azidose) erlangt werden.

24-h-Harn. Für eine korrekte Abklärung ist die ► **quantitative Analyse** des 24-h-Harns unverzichtbar. Die Untersuchung eines 24-h-Harns gibt wichtige Grundinformationen für eine Metaphylaxe [33]. Bei stark rezidivierender Steinbildung sollten Wiederholungsanalysen vorgenommen werden [34]. Standard-Analysen im 24-h-Harn sind:

- spezifisches Gewicht,
- pH-Wert,
- Kalzium,
- Magnesium,
- Harnsäure,
- Oxalsäure,
- Zitronensäure,
- Kreatinin.

Hyperkalziurie

Die Hyperkalziurie (8 mmol/Tag) ist ein Hauptfaktor (>55%) bei der Bildung von Kalziumoxalatsteinen. Die verschiedenen Formen der Hyperkalziurie – absorptiv, renal, resorptiv – können mit dem Kalziumbelastungstest abgeklärt werden. Die Durchführung des Tests sollte nur stationär erfolgen [22, 32]. Ab 5 mmol Ca/Tag sollte die Protein-, Ca- und NaCl-Zufuhr überprüft werden, über 8 mmol/Tag liegt eine ausgeprägte Hyperkalziurie vor, die genau abgeklärt werden sollte.

Die Untersuchung des Spontanharns hat nur orientierenden Charakter

► Quantitative Analyse

Über 8 mmol/Tag liegt eine ausgeprägte Hyperkalziurie vor, die genau abgeklärt werden sollte

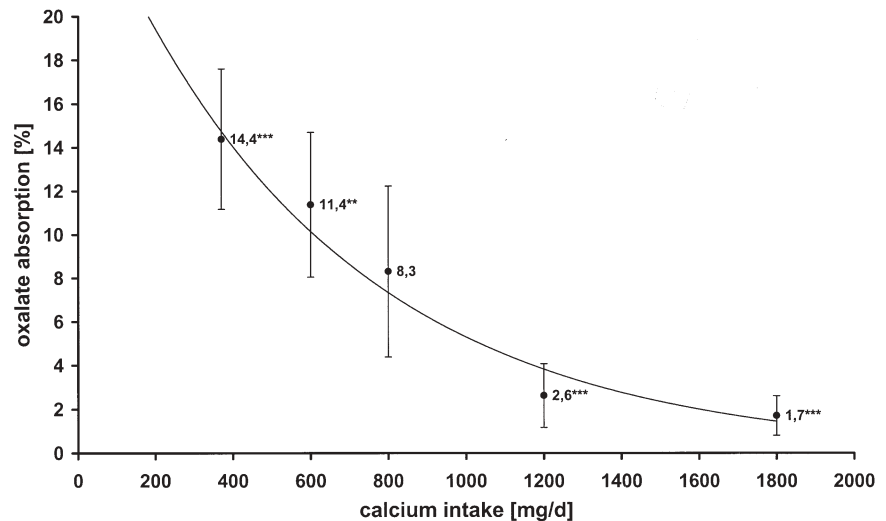


Abb. 5 ▲ Abhängigkeit der intestinalen Oxalatabsorption von der Kalziumzufuhr

► Sekundäre Hyperoxalurien

Steinpatienten absorbieren signifikant mehr Oxalat intestinal als Gesunde

Hyperoxalurie

Die genetisch bedingten Formen der Hyperoxalurie wurden im 1. Teil (s. *Urologe A*, Heft 05/2002) beschrieben.

Von besonderer Bedeutung für die Steinbildung sind die ► **sekundären Hyperoxalurien** (>0,5 mmol/Tag). Schon ein geringer Anstieg der Oxalatausscheidung kann zu einer schnellen Kristallisation führen: Kalzium und Oxalat sind im normalen Harn im Verhältnis 10:1 vorhanden. Sie verbinden sich zum Kalziumoxalat jedoch bereits bei einem Verhältnis von 1:1. Das bedeutet, dass Oxalat schnell für die Kristallbildung verbraucht wird, wenn die Übersättigungsgrenze überschritten ist. Daher ist die Hyperoxalurie ein besonders starkes Steinbildungsrisiko.

Der Anteil des exogenen Oxalats im Harn hängt sehr vom Oxalatgehalt der Nahrung und von der intestinalen Absorption ab. Bei hoher Oxalataufnahme oder hoher intestinaler Absorption kann das exogene Oxalat bis 50% des Harnoxalats ausmachen.

Unter standardisierten Bedingungen wurde nachgewiesen, dass Steinpatienten signifikant mehr Oxalat intestinal absorbieren als Gesunde [19a]. Bei einer Unterversorgung mit Kalzium (<800 mg/Tag) steigt die Oxalatabsorption stark an. Daher ist es sehr wichtig, auch bei Patienten mit Kalziumoxalatsteinen auf eine Normalversorgung mit Kalzium zu achten (800 bis maximal 1200 mg/Tag). Über 1200 mg Ca/Tag wird die Oxalatabsorption nicht klinisch relevant weiter gesenkt (Abb. 5) und die Gefahr einer Hyperkalziurie steigt stark an.

In der Folge von Dünndarmresektionen (>30 cm), z. B. bei Morbus Crohn, kommt es sehr häufig zu einer Steigerung der Oxalatabsorption mit ausgeprägter Steinbildung.

Hypozitraturie

45–50% der Kalziumoxalatsteinpatienten haben eine Hypozitraturie (<2,5 mmol Zitrat/Tag).

Zitrat ist der stärkste Inhibitor der Bildung von Kalziumoxalatsteinen. Es bindet freies Kalzium, verzögert die Kristallisation und trägt zur Bildung kleinerer Kristalle bei. Die Zitratausscheidung hängt eng mit der Zufuhr von Kalium zusammen und korreliert mit der metabolischen Bikarbonatbildung. ► **Säurebildende Kost**, z. B. reichlich Protein und Alkohol, führt zu einem Abfall der Zitratausscheidung. Eine Hypozitraturie ist sehr häufig mit einer inkompletten renalen tubulären Azidose (RTA) verbunden.

Tabelle 2
Grenzwerte im 24-h-Harn für einen Therapiebeginn bei Kalziumoxalatsteinen

	Grenzwert
Spezifisches Gewicht	>1,010
pH-Wert	<6,2
Kalzium	>5,0 mmol/Tag
Magnesium	<3,0 mmol/Tag
Harnsäure	>4,0 mmol/Tag
Oxalsäure	>0,5 mmol/Tag
Zitronensäure	<2,5 mmol/Tag

Zitrat ist der stärkste Inhibitor der Bildung von Kalziumoxalatsteinen

► **Säurebildende Kost**

Magnesium senkt die Oxalatausscheidung und bindet es zusätzlich zu einem löslichen Komplex

Das 7-Tage-Ernährungsprotokoll sollte die Grundlage für eine Ernährungsberatung sein

Cave: ca. 30% der Patienten weisen eine Kalziumhyperabsorption mit nachfolgender Hyperkalziurie auf

Nicht mehr als 0,8 g Protein/kg Körpergewicht/Tag

Tabelle 3
Kalziumgehalt von Milchprodukten (mg Ca/100 g)

Bevorzugen	Erlaubt	Einschränken
Milch 120	Weichkäse 400	Hartkäse
Joghurt 120	Brie, Camembert	Gouda, Edamer
Quark, Schichtkäse, Dickmilch, Frischkäse, Sahne, Harzer, Mainzer 125		Emmentaler 1000 Parmesan 1200

Hypomagnesiurie

Bei einer Hypomagnesiurie (<3,0 mmol/Tag) kann es ebenfalls zur Steinbildung kommen. Magnesium bindet bereits im Darm Oxalat und senkt dadurch die Oxalatausscheidung im Harn. Im Harn tritt Magnesium ebenfalls in Konkurrenz mit Kalzium und bindet Oxalat zu einem löslichen Komplex. Die Kristallisation von Kalziumoxalat wird dadurch inhibiert [6].

Hyperurikosurie

Über 50% der Patienten mit Kalziumoxalatsteinen scheiden in erhöhtem Maße Harnsäure aus (>4,0 mmol/Tag). Harnsäure beschleunigt die Kristallisation von Kalziumoxalat [5] durch einen Aussalzeffekt und die Blockierung von hochmolekularen Inhibitoren (Glykosaminoglykane, GAG), (Tabelle 2).

Ernährung

Bei der Mehrzahl der Kalziumoxalatsteinpatienten ist eine Über- oder Fehlernährung ein die Steinbildung begünstigender Faktor. Es wird empfohlen, vom Patienten ein 7-Tage-Ernährungsprotokoll anfertigen zu lassen, welches die Grundlage für eine Ernährungsberatung sein kann.

Kalzium. 800 bis maximal 1200 mg Kalzium sollten pro Tag aufgenommen werden. 500 mg Ca befinden sich in der Durchschnittskost ohne Milchprodukte, ca. 500 mg sollten mit Milchprodukten zugeführt werden (Tabelle 3). Cave: ca. 30% der Patienten weisen eine Kalziumhyperabsorption mit nachfolgender Hyperkalziurie auf.

Oxalat. Oxalat ist ein Endprodukt des Stoffwechsels, daher führen oxalatreiche Lebensmittel (Tabelle 4) in Abhängigkeit von der intestinalen Absorption zu hohen Oxalatkonzentrationen im Harn. Nach Aufnahme von z. B. 200 g Spinat entstehen Oxalatausscheidungsspitzen im Tagesverlauf, die 300% über dem Kontrollwert liegen (Abb. 6).

Proteine und Purine. Durch die Metabolisierung der Aminosäure L-Methionin werden Säurevalenzen gebildet, die zur Absenkung des Harn-pH und der Zitrat Ausscheidung führen. Des Weiteren wird durch gesteigerte Proteinzufuhr die Kalziumausscheidung im Harn gesteigert (Abb. 7).

Allgemein lautet die Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Ernährung, nicht mehr als 0,8 g Protein/kg Körpergewicht/Tag zu verzehren; 2 Tage/Woche ohne Fleisch- und Wurstwaren (und ohne Alkohol) ist eine Empfehlung der WHO!

Aufgrund der Steigerung des Kristallisationsrisikos von Kalziumoxalat durch Harnsäure sollten purinreiche Lebensmittel (s. bei Harnsäuresteinen) gemieden werden.

Tabelle 4
Lebensmittel mit hohem Oxalatgehalt (>50 mg Oxalat/100 g), [24]

Produkt	mg/100 mg
Bohnen, weiß	54
Pistazien, gehackt	57
Olive, grün, eingelegt	63
Holunderbeere, roh	84
Feigen, getrocknet	95
Petersilie	125
Haselnuss, gehackt	167
Mandeln, gehackt	393
Kakaopulver	567
Spinat	571
Mangold	874
Rhabarber	1235

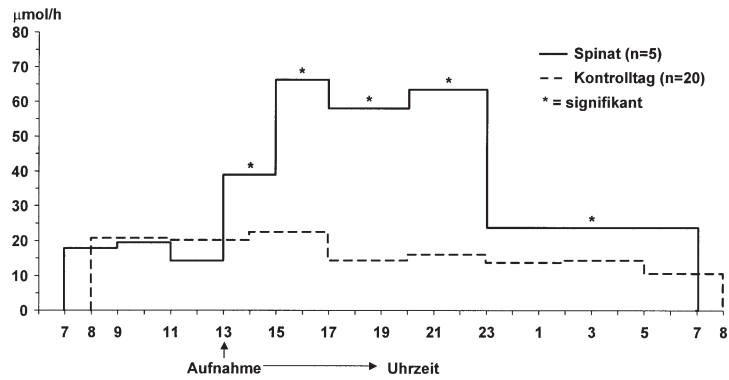


Abb. 6 ▲ Zirkadianer Rhythmus der Oxalatausscheidung im Harn unter einer Standardkost und nach Aufnahme von 200 g Spinat

Ballaststoffe. Ballaststoffe und vegetarisch betonte Ernährung führen zu einer Steigerung des Harn-pH, der Ziträt- und Magnesiumausscheidung sowie zu einer Senkung der Kalziumausscheidung im Harn [37].

Broggi et al. 2002 [7] konnten in einer randomisierten Studie nachweisen, dass die Rezidivquote signifikant gesenkt werden konnte bei

- einer Senkung der Protein- und Kochsalzzufuhr und
- gleichzeitiger Normalisierung der Kalzium- und Ballaststoffaufnahme.

Harndilution

Die Harnausscheidung sollte stets so stimuliert werden, dass das spezifische Gewicht nicht über 1010 liegt (Harnspindel, Teststreifen). 2,0–2,5 l Harn/24 h sind dafür erforderlich! Die Getränkeaufnahme sollte über den Tag verteilt werden und vor dem Schlafengehen sollte soviel getrunken werden, dass man nachts einmal aufstehen muss. Besonders geeignet sind alkalisierende Getränke, die den Harn-pH und die Zitratausscheidung steigern, z. B. bikarbonatreiche Mineralwässer (>1500 mg HCO₃/l) und Zitrus-säfte (Orangen-, Grapefruit-, Lemony; Kaloriengehalt beachten), (Abb. 8).

Aufgrund der säuernden Wirkung sind alle Alkoholika (auch Bier), Cola-Getränke (Abb. 9) und Limonaden für die Harnverdünnung ungeeignet und nur in kleinen Mengen als Genussmittel akzeptabel. Dies betrifft auch Kaffee und schwarzen Tee.

Medikamente

Neben der Ernährungsumstellung mit ausreichender Harndilution ist häufig eine medikamentöse Behandlung unumgänglich. Gezielt kann diese jedoch nur erfolgen, wenn Daten von ►24-h-Harnanalysen vorliegen.

Das spezifische Gewicht des Harns sollte nicht über 1010 liegen

► 24-h-Harnanalyse

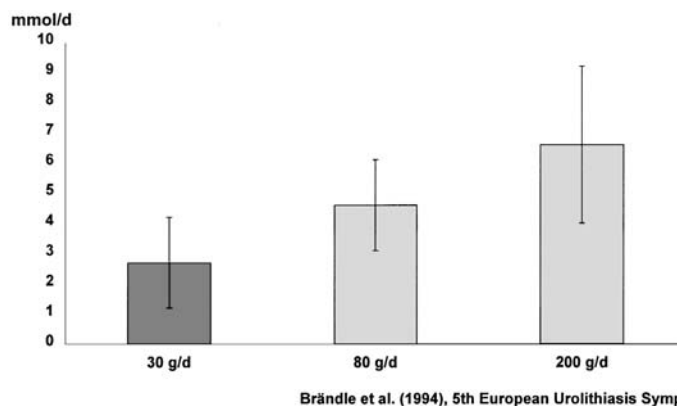


Abb. 7 ◀ Abhängigkeit der Kalziumausscheidung im 24-h-Harn von der Proteinzufuhr
Brändle et al. (1994), 5th European Urolithiasis Symp.

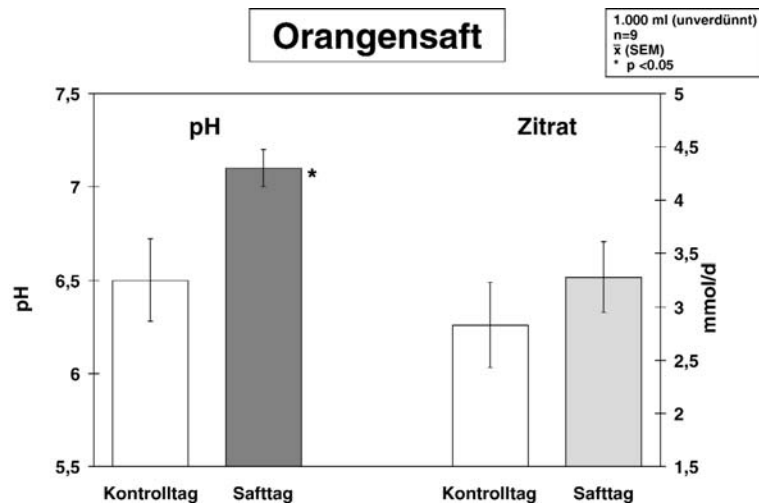


Abb. 8 ▲ Günstige Veränderung des Harn-pH und der Zitratausscheidung nach Aufnahme von Orangensaft

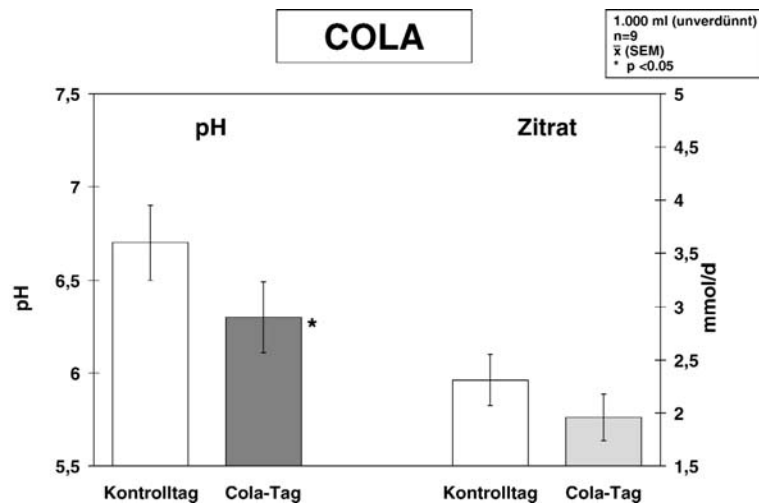


Abb. 9 ▲ Ungünstige Veränderung des Harn-pH und der Zitratausscheidung nach Aufnahme von Cola-Getränken

► Alkaliztrate

► Natriumbikarbonat

pH- und Zitratsteigerung. Der Harn-pH unterliegt im Normalfall einem zirkadianen Rhythmus mit starkem Abfall in der Nachtphase (s. Abb. 2). Für den Patienten mit Kalziumoxalatsteinen ist eine pH-Einstellung auf 6,5–7,0 anzustreben, um eine hohe Zitratausscheidung im Harn zu erreichen und die Komplexbildung von Zitrat und Kalzium zu optimieren (Abb. 10).

Geeignete Präparate sind ► **Alkaliztrate** (NaK-Zitrat, K-Zitrat), die gleichzeitig zu einer Senkung der Kalziumausscheidung im Harn beitragen [13]. Die Präparate haben den besonderen Vorteil, dass nur körpereigene Stoffe zugeführt werden und die Nebenwirkungsrate gering ist. Bei Unverträglichkeit kann ► **Natriumbikarbonat** in dünndarmlöslichen Kapseln zur Alkalisierungstherapie eingesetzt werden.

Magnesiumsubstitution. Bereits im Darm bindet Magnesium Oxalat und senkt damit die intestinale Absorption von Oxalat. (Abb. 11) Des Weiteren inhibiert Magnesium die Kalziumoxalatkristallisation durch Komplexbildung mit Oxalat. In einer klinischen Studie wurde bei Anwendung von KMg-Zitrat die Rezidivhäufigkeit auf 13% gesenkt (Placebo 64%) [12]. Die Verabreichung von Magnesium (250–300 mg/Tag) kann einen hohen metaphylaktischen Effekt haben.

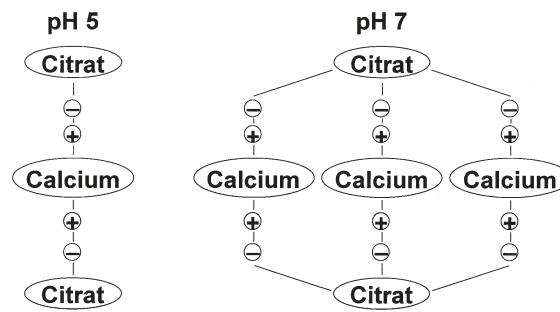


Abb. 10 ◀ **Abhängigkeit der Bildung des löslichen Kalziumzitratkomplexes vom Harn-pH**

▶ **Diagnostische Differenzierung**

Kalziumsenkung. Wie unter Ernährung ausgeführt, sollte die Zufuhr von Kalzium mit der Nahrung nicht gesenkt werden (normal: 800–1200 mg/Tag). Eine höhere Kalziumaufnahme kann jedoch zur Hyperkalziurie führen, sodass eine Kontrolle erfolgen sollte.

Eine ausgeprägte Hyperkalziurie (>8 mmol/Tag) kann in der Regel durch diätetische Maßnahmen nicht ausreichend gesenkt werden. Die ▶ **diagnostische Differenzierung** sollte stets vorgenommen werden in:

- resorptive Hyperkalziurie (HPT),
- renale Hyperkalziurie oder
- absorptive Hyperkalziurie.

▶ **Thiazide**

Eine milde Senkung der Hyperkalziurie wird durch Alkalizitrate erreicht. Durch ▶ **Thiazide** wird eine Steigerung der Kalziumreabsorption im distalen Tubulus erreicht, die eine signifikante Senkung der Kalziumausscheidung im Harn zur Folge hat. Die möglichen Nebenwirkungen wie z. B. Hypotonie, Hypokaliämie und Hyperurikämie erfordern eine sorgfältige Indikationsstellung mit ▶ **einschleicher Dosierung** (nachts beginnen) und regelmäßigen Kontrollen.

▶ **Einschleicher Dosierung**

Oxalatsenkung. Die diätetische Zufuhr von Oxalat und deren intestinale Absorption in Abhängigkeit von der Kalziumaufnahme wurde unter Ernährung besprochen. Bei starker Hyperabsorption von Oxalat (>15%) aufgrund von Fettverdauungsstörungen infolge entzündlicher Darmerkrankungen und Darmresektion ist eine Substitution von Kalzium oder Magnesium zur Senkung der Oxalatabsorption angezeigt. Die Oxalat- und Kalziumausscheidung im Harn sollte regelmäßig kontrolliert werden.

▶ **Allopurinol**

Harnsäuresenkung. Hyperurikämie und Hyperurikosurie sind wichtige Risikofaktoren beim Kalziumoxalatsteinleiden, daher sollte neben der Ernährungsumstellung stets auch eine medikamentöse Therapie mit ▶ **Allopurinol** in Erwägung gezogen werden. Als Faustregel gilt:

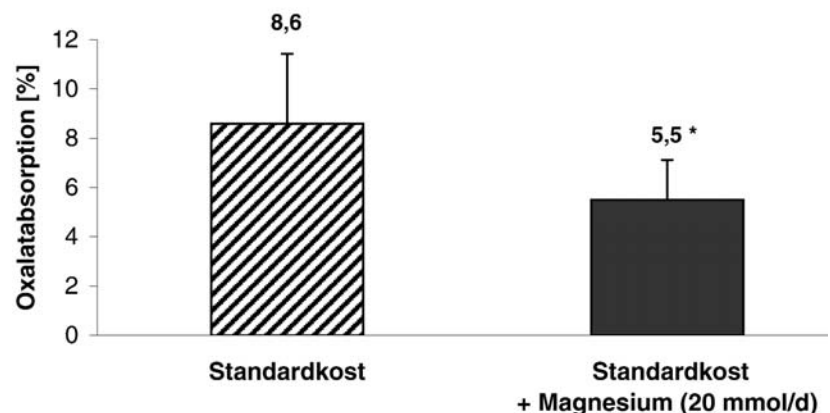


Abb. 11 ▲ **Senkung der intestinalen Oxalatabsorption nach Aufnahme von 20 mmol (486 mg) Magnesium (n=6)**

► Hohe Rezidivgefahr

Brushit-Steine entstehen in der Regel ohne Infektion

► Bedarfsgerechte Kalziumzufuhr

► Thiazidtherapie

- bei Hyperurikämie ($>6,4$ mg/l) und Hyperurikosurie (>4 mmol/24 h) – einmal 300 mg Allopurinol;
- bei alleiniger Hyperurikosurie – einmal 100 mg Allopurinol/Tag.

Brushit-Steine

Epidemiologie

Etwa 1% aller Harnsteine bestehen aus Brushit ($\text{CaHPO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$). Männer sind 3-mal häufiger betroffen. Der Altersgipfel liegt bei 20–40 Jahren.

Ätiologie

Brushit ist ein saures Phosphat und bildet sich bei hohen Konzentrationen von Kalzium und Phosphat im Harn bereits bei pH-Werten ab 6,5. Die Steine wachsen außerordentlich schnell und sind sehr kompakt und fest, wodurch die Schwierigkeiten bei der lithotriptischen Entfernung zu erklären sind. Sofern nicht metaphylaktische Maßnahmen eingeleitet werden, besteht eine sehr ►hohe Rezidivgefahr.

Folgende Bedingungen liegen meist vor:

- Harn-pH: 6,5–6,8,
- Hyperkalziurie: >8 mmol/Tag,
- Hypozitraturie: $<2,5$ mmol/Tag.

Die pathogenetischen Faktoren sind nicht eindeutig. Bei einigen Patienten wird ein primärer HPT nachgewiesen, andere haben einen renalen Kalziumverlust ohne HPT. Eine komplette RTA ist selten, häufiger dagegen eine inkomplette RTA. Brushit-Steine entstehen in der Regel ohne Infektion.

Diagnostik

Folgende Ergebnisse erhärten die Diagnose:

- Harn-pH im Tagesverlauf stets $>6,2$ → Verdacht auf RTA bzw. inkomplette RTA,
- Harnsediment: basaltsäulenartige Kristalle,
- 24-h-Harn: Hyperkalziurie, Hypozitraturie,
- Serum: Kalzium und evtl. Parathormon; außerdem erforderlich:
- Abklärung der intestinalen Kalziumhyperabsorption (Kalziumbelastungstest – nur stationär!).

Ernährung und Harndilution

Der Patient benötigt eine ►bedarfsgerechte Kalziumzufuhr 800–1000 mg/Tag, jedoch niemals höher. Die Protein- und Kochsalzaufnahme muss eingeschränkt werden (Risiko der Hyperkalziurie!). Der Brushit-Steinpatient muss über seine hohe Rezidivgefährdung aufgeklärt und zur guten Compliance motiviert werden. Die Harndilution sollte wie bei Cystinsteinpatienten hoch angesetzt werden → 3,0 l/Tag!

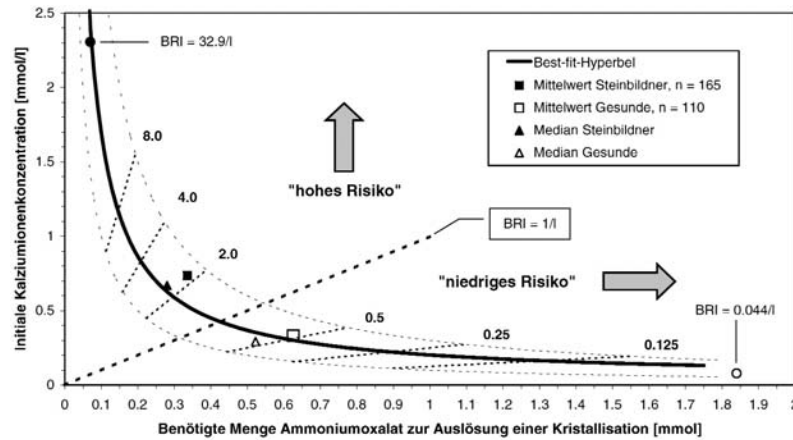
Medikamente

Zur Senkung der Kalziumausscheidung ist meist eine ►Thiazidtherapie unumgänglich.

Hydrochlorothiazid. In der Dosierung von ein- bis 2-mal 25 mg (langsam ansteigende Dosierung). Die Nebenwirkungen sind zu beachten und evtl. auszugleichen (z. B. Hypokaliämie, Hyperurikämie).

L-Methionin. Bei einem Harn-pH ad $<6,2$. Eine komplette RTA muss vorher ausgeschlossen werden.

Thiazid und Alkalizitrat. Zur Senkung der Kalzium- und Steigerung der Zitratonausscheidung im Harn. Dabei ist stets auf reichliche Harnverdünnung zu achten.



Grad	BRI-Intervall [pro Liter]	Risiko
I	BRI < 0,125	vernachlässigbar
II	0,25 > BRI ≥ 0,125	sehr gering
III	0,50 > BRI ≥ 0,25	gering
IV	1,00 > BRI ≥ 0,50	mäßig
V	2,00 > BRI ≥ 1,00	erhöht
VI	4,00 > BRI ≥ 2,00	hoch
VII	8,00 > BRI ≥ 4,00	sehr hoch
VIII	BRI > 8	extrem hoch

Abb. 12 ◀ Graphische Darstellung zum BRI

Oberstes Ziel: Die Verhinderung des Rezidivs

► Risikoindeizes

► BRI

Erfolgskontrolle der Metaphylaxe

Das oberste Ziel ist der klinische Erfolg, d. h. die Verhinderung des Rezidivs. Daher müssen sich Studien stets an die Senkung der Rezidivquote messen lassen. Beispielfhaft wird dies gezeigt von:

- Ettinger et al. [12] an Patienten mit Kalziumoxalatsteinen nach der Anwendung von KMg-Zitrat vs. Placebo (Rezidivquote: 12,9 vs. 63,6%) und
- Borghi et al. [7] durch Optimierung der Ernährung (normal Kalzium, niedrig Protein, niedrig Kochsalz) vs. normaler Kost mit niedrig Kalzium (Rezidivquote: 20 vs. 38%).

In den zitierten Arbeiten konnte bereits an Hand der Harnparameter während der Therapie die erfolgreiche Metaphylaxe verfolgt werden. Noch bessere Marker sind ► **Risikoindeizes**, die mehrere Harnparameter untereinander verrechnen [40, 41]. Dabei bleiben jedoch eine Vielzahl von Harninhaltsstoffen unberücksichtigt, die lithogen oder inhibitorisch wirken, sodass die Auslösung der Kristallisation der steinbildenden Substanz im Nativharn der Risikovoraussage am nächsten kommt.

Für Kalziumoxalat wurde der „BONN-Risk-Index“ (► **BRI**) entwickelt: Nach Messung des ionisierten Ca²⁺ und des Kristallisationspunktes kann der BRI berechnet werden [27, 29]. Mit Hilfe des BRI ist es möglich, den Gefährdungsgrad (Abb. 12) für eine Steinbildung festzustellen und eine Therapiekontrolle vorzunehmen.

Literatur

1. Asper R, Schmucki O (1982) Cystinurietherapie mit Ascorbinsäure. Urol Int 37: 91
2. Berg W, Schanz H, Eisenwinter B, Schorch P (1992) Häufigkeitsverteilung und Trendentwicklung von Harnsteinsubstanzen. Auswertung von über 210 000 Harnsteinanalysedaten aus dem Gebiet der ehemaligen DDR. Urologe A 31: 98–102
3. Berg W, Janitzky V, Schubert J (1998) Einfacher Schnelltest zur Bestimmung von Zystin im Urin. Urologe B 38: 151–153
4. Birwé H, Schneeberger W, Hesse A (1991) Investigations of the efficacy of ascorbic acid therapy in cystinuria. Urol Res 19: 199–201
5. Bongartz D, Schneider A, Hesse A (1997) Test zur Einschätzung des Harnsteinbildungsrisikos. TE Urol Nephrol 9: 360–362
6. Bongartz D, Schneider A, Hesse A (1999) Direct measurement of the calcium oxalate nucleation with a laser probe. Urol Res 27: 135–140
7. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U, Novarini A (2002) Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. N Engl J Med 346: 77–84
8. Brändle E, Hautmann R, Alken P, Hesse A, Schäfer R (1997) Leitlinien zur Diagnostik und Therapie urologischer Erkrankungen – Urolithiasis. Urologe A 36: 578–593

9. Cameron JS, Moro F, Simmonds HA (1993) Gout, uric acid and purine metabolism in paediatric nephrology. *Pediatr Nephrol* 7:105–118
10. Curhan GC, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ (1994) Regional variation in nephrolithiasis incidence and prevalence among united states men. *J Urol* 151:838–841
11. Di Silverio F, Riccinti GP, Grillenzoni L, De Marco F (1997) Incidence and recurrence of stones after ESWL. *Curr Opin Urol* 7: 231–233
12. Ettinger B, Pak CYC, Citron JT, Thomas C, Adams-Huet B, Vangessel A (1997) Potassium magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 158: 2069–2073
13. Ganter K, Winter P, Brockhaus S, Hesse A (1996) Alkalisierung des Harns zur Metaphylaxe bei Kalziumoxalatsteinen: K-Zitrat vs. Na-K-Zitrat. *Urologe B* 36: 461–465
14. Goodman HO, Holmes RP, Assimos DG (1995) Genetic factors in calcium oxalate stone disease. *J Urol* 153: 301–307
15. Hesse A, Schneider HJ, Hienzsch (1972) Die infrarotspektroskopische Harnsteinanalyse. *Dtsch Med Wochenschr* 97: 1694–1701
16. Hesse A, Thon A, Classen A, Birwé H (1988) Diagnostic and therapy-control of inborn metabolic disorders by high performance liquid chromatography: 2,8-dihydroxyadeninuria, xanthinuria. *Chromatographia* 25: 205–209
17. Hesse A, Bongartz D, Struwe F, Schoeneich G (1997) Senkung des Risikos der Phosphatsteinbildung durch L-Methionin. *Urologe B* 37: 489–492
18. Hesse A, Siener R (1997) Current aspects of epidemiology and nutrition in urinary stone disease. *World J Urol* 15: 165–171
19. Hesse A, Heimbach D (1999) Causes of phosphate stone formation and the importance of metaphylaxis by urinary acidification. *World J Urol* 17: 308–315
- 19a. Hesse A, Schneeberger W, Sugfeld S, von Unruh GE, Sauerbruch T (1999) Intestinal hyperabsorption of oxalate in calciumoxalate stone formers: application of a new test with [¹³C₂]oxalate. *J Am Soc Nephrol* 10:S329–S333
20. Hesse A, Brändle E, Wilbert D, Köhrmann KU, Alken P (2002) Aktuelle Daten zur Prävalenz und Inzidenz des Harnsteinleidens in Deutschland. Deutscher Urologenkongress, Wiesbaden
21. Hesse A, Hoppe B (2000) Genetik der Urolithiasis im Kindesalter. In: Wullich B, Zang K (Hrsg) Genetik von Krankheiten des Urogenitalsystems. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 257–274
22. Hesse A, Tiselius H-G, Jahnen A (2002) Urinary stones, diagnosis, treatment and prevention of recurrence, 2nd edn. Karger, Basel
23. Holmes RP, Assimos DG, Goodman HO (1998) Genetic and dietary influences on urinary oxalate excretion. *Urol Res* 26: 195–200
24. Hönow R, Hesse A (2002) Comparison of extraction methods for the determination of soluble and total oxalate in foods by HPLC-enzyme-reactor. *Food Chem* 78: 511–521
25. Jaeger P, Portmann L, Saunders A, Rosenberg LF, Thier SO (1986) Anticystinuric effects of glutamine and of dietary sodium restriction. *New Engl J Med* 315: 1120–1123
26. Jacobs D, Heimbach D, Hesse A (2001) Chemo-lysis of struvite stones by acidification of artificial urine: an invitro study. *Scand J Urol Nephrol* 35: 345–349
27. Laube N, Schneider A, Hesse A (2000) A new approach to calculate the risk of calcium oxalate crystallization from unprapered native urines. *Urol Res* 28: 274–280
28. Laube N, Labedzke V, Hergarten S, Hesse A (2002) Determination in urinary calcium-oxalate formation risk with BONN-Risk-Index and EQUIL, applied to a family. *J Chem Inf Comput Sci* (in press)
29. Laube N, Schmidt M, Hesse A (2002) Die Überwachung des Behandlungserfolges von Kalziumoxalatsteinpatienten mit Hilfe des BONN-Risk-Index. *Urologe A* (in press)
30. Leusmann DB, Blaschke R, Schmandt W (1990) Results of 5035 stone analysis: a contribution to epidemiology of urinary stone disease. *Scand J Urol Nephrol* 24: 205–210
31. Nolde A, Hesse A, Scharrel O, Vahlensieck W (1993) Modellprogramm zur Nachsorge bei rezidivierenden Harnsteinpatienten. *Urologe B* 33: 148–154
32. Pak CYC, Kaplan RA, Bone H, Townsend J, Woters O (1975) A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciurias. *New Engl J Med* 292: 497–500
33. Pak CYC, Peterson R, Poindexter JR (2001) Adequacy of a single stone risk analysis in the medical evaluation of urolithiasis. *J Urol* 165: 378–381
34. Parks JH, Goldfisher E, Asplin JR, Coe FL (2002) A single 24-hour urine collection is inadequate for the medical evaluation of nephrolithiasis. *J Urol* 167: 1607–1612
35. Pras E, Arber N, Aksentijevitsch I et al. (1994) Localization of a gene causing cystinuria to chromosome 2p. *Nat Genet* 6: 415–419
36. Schubert G (1996) 70.000 Urinary stone-analysis. *Urolithiasis* 1996: 452–453
37. Stark R, Hesse A (2000) Harnstein-Nachsorge in der urologischen Praxis. Congress Compact Verlag, Berlin
38. Strauwen P, Hesse A, Thon A, Behrend H (1989) Xanthinuria with nephrolithiasis in infancy. *Aktuel Urol* 20: 218–222
39. Strohmaier WL (2000) Volkswirtschaftliche Aspekte des Harnsteinleidens und der Harnsteinmetaphylaxe. *Urologe A* 39: 166–170
40. Tiselius H-G (1997) Risk formulas in calcium oxalate urolithiasis. *World J Urol* 15: 176–185
41. Tiselius H-G, Ackermann D, Alken P, Buck C, Conort P, Gallucci M (2001) Guidelines on Urolithiasis, European Association of Urology
42. Trinchieri A (1996) Epidemiology of urolithiasis. *Arch Ital Urol* 68: 203–249
43. Vahlensieck E.W, Bach D, Hesse A (1982) Incidence, prevalence and mortality of urolithiasis in the German Federal Republic. *Urol Res* 10: 161–164

Fragen zur Zertifizierung

1. Welcher Harnstein lässt sich durch eine orale Medikation auflösen?

- a) Ammoniumuratsteine,
- b) Silikatsteine,
- c) Xanthinsteine,
- d) Harnsäuresteine,
- e) Weddellit-Steine.

2. Welche Aussage/n trifft/treffen am ehesten zu? Bei Harnsäuresteinen sind folgende Harnmessgrößen von besonderer Bedeutung:

- I. Zitrat,
 - II. Magnesium,
 - III. pH-Wert,
 - IV. Kalzium,
 - V. Harnsäure.
- a) I und IV sind richtig.
 - b) Alle sind falsch.
 - c) III und V sind richtig.
 - d) Alle sind richtig.
 - e) Nur II ist richtig.

3. Welche Aussage/n trifft/treffen am ehesten zu? Folgende Lebensmittel sollten Patienten mit Harnsäuresteinen meiden bzw. einschränken:

- I. Blattsalate,
 - II. Innereien,
 - III. Geflügelhaut,
 - IV. bikarbonatreiches Mineralwasser,
 - V. Bier.
- a) I und IV sind richtig.
 - b) Nur II ist richtig.
 - c) Alle sind richtig.
 - d) III, IV und V sind richtig.
 - e) II, III und V sind richtig.

4. Welche Aussage/n trifft/treffen am ehesten zu? Folgende Harn-Parameter sind bei Kalziumoxalatsteinen zu beachten:

- I. Sulfat,
 - II. Ammonium,
 - III. Ziträt,
 - IV. Oxalat,
 - V. Magnesium.
- a) Nur III ist richtig.
 - b) III, IV und V sind richtig.
 - c) Alle sind richtig.
 - d) I und II sind richtig.
 - e) II, III und IV sind richtig.

5. Welche Aussage/n trifft/treffen am ehesten zu? Folgende Lebensmittel erhalten sehr viel Oxalat und sollten deshalb vom Kalziumoxalatsteinpatienten gemieden werden:

- I. Spinat,
 - II. Spargel,
 - III. Tomaten,
 - IV. Fleisch,
 - V. Mangold.
- a) Nur IV ist richtig.
 - b) I, II und III sind richtig.
 - c) Alle sind falsch.
 - d) II und V sind richtig.
 - e) I und V sind richtig.

6. Welche Aussage trifft am ehesten zu? Eine Hypozitraturie kann ausgeglichen werden durch:

- a) Thiazid,
- b) Allopurinol,
- c) Alkalisierung,
- d) Magnesium,
- e) Kalzium.

7. Welche Aussage trifft am ehesten zu? An Kalzium sollte der Steinpatient mit der Nahrung täglich folgende Menge aufnehmen:

- a) 400 mg,
- b) 2000 mg,
- c) 600 mg,
- d) 1000 mg,
- e) 1800 mg.

8. Welche Aussage/n trifft/treffen am ehesten zu? Folgende Getränke sind für Patienten mit Kalziumoxalatsteinen besonders geeignet:

- I. Preiselbeersaft,
 - II. säuernde Mineralwasser,
 - III. Cola,
 - IV. alkalisierende Mineralwasser,
 - V. Zitrus säfte.
- a) IV und V sind richtig.
 - b) II und IV sind richtig.
 - c) I und V sind richtig.
 - d) Nur V ist richtig.
 - e) II und III sind richtig.

9. Welche Aussage/n trifft/treffen am ehesten zu? Als Ursachen für Brushit-Steine sind bekannt:

- I. genetische Faktoren,
 - II. Ernährungsfehler,
 - III. Infektionen,
 - IV. Hyperkalziurie,
 - V. Hypozitraturie.
- a) II und IV sind richtig.
 - b) IV und V sind richtig.
 - c) Alle sind richtig.
 - d) Nur I ist richtig.
 - e) II, III und IV sind richtig.

10. Welche Aussage trifft am ehesten zu? Ab folgendem Grenzwert liegt eine ausgeprägte Hyperkalziurie vor:

- a) 4 mmol/Tag,
- b) 6 mmol/Tag,
- c) 8 mmol/Tag,
- d) 15 mmol/Tag,
- e) 20 mmol/Tag.

* In Der Urologe A, Heft 5/2002, entsprach die Frage 10 in der Zeitschrift nicht exakt der Online-Version, weswegen diese Frage grundsätzlich bei allen Teilnehmern als korrekt bewertet wird



Wichtige Hinweise:

Online-Einsendeschluss:
26. Januar 2003

Geben Sie die Antworten bitte über das CME-Portal ein: <http://cme.springer.de>
Per Fax oder Brief eingesandte Antworten können nicht berücksichtigt werden.

Neben den Teilnahmebedingungen und Informationen rund um CME können Sie unter <http://cme.springer.de> Ihr persönliches Ergebnis bzw. Ihre Teilnahmebestätigung abrufen. Dies ist nur an dieser Stelle und – da u. a. der Durchschnitt aller Teilnehmer berücksichtigt wird – erst etwa 3 Wochen nach Einsendeschluss möglich.

Die offiziellen Antworten dieser Fortbildungseinheit werden zusätzlich in dieser Zeitschrift an gleicher Stelle publiziert und zwar in Ausgabe 1/2003.

Die Lösungen der Zertifizierten Fortbildung aus Ausgabe 5/02 lauten:

1d, 2e, 3c, 4b, 5c, 6c, 7d, 8a, 9d, 10*

Die Teilnahme ist kostenlos und beschränkt sich im Hinblick auf eine eindeutige Identifizierung über die Abonnementnummer auf

Individualabonnenten der Zeitschrift. Für diese Fortbildungseinheit erhalten Sie einen Fortbildungspunkt im Rahmen des freiwilligen Fortbildungszertifikats, wenn Sie 70% der Fragen richtig beantwortet haben bzw. über dem Durchschnitt liegen.

Diese Initiative ist zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und ist damit durch andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen jederzeit zur Verfügung:

Springer-Verlag
Redaktion Facharztzeitschriften
CME-Helpdesk
Tiergartenstraße 17, 69121 Heidelberg
E-Mail: cme@springer.de