

Journal für

Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Physikalische Eigenschaften
künstlicher Harnsteine aus
natürlichen Materialien
(BON(N)-STONES) im Vergleich zu
natürlichen und anderen künstlichen
Harnsteinen**

Heimbach D, Hesse A, Jacobs J

Müller SC, Preminger GM, Zhong P

Journal für Urologie und

*Urogynäkologie 2000; 7 (1) (Ausgabe
für Schweiz), 11-20*

Journal für Urologie und

*Urogynäkologie 2000; 7 (1) (Ausgabe
für Österreich), 14-24*

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. G Z 0 2 Z 0 3 1 1 1 6 M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

PHYSIKALISCHE EIGENSCHAFTEN KÜNSTLICHER HARNSTEINE AUS NATÜRLICHEN MATERIALIEN (BON(N)-STONES) IM VERGLEICH ZU NATÜRLICHEN UND ANDEREN KÜNSTLICHEN HARNSTEINEN

Summary: Physical properties of artificial stones made of natural materials (BON(N)-STONES) in comparison to natural and other artificial stones

From a clinical point of view the artificial stone phantoms known so far are a compromise for in vitro investigations. Concerning experiments on chemolysis they are not useable because they are not comparable to natural renal calculi. Therefore it was the aim of this study to compare the physical properties of standardized artificial stones made of natural materials (BON(N)-STONES) with natural stones of the same composition. These artificial stones are composed of apatite, magnesium ammonium phosphate hydrogen, brushite, cystine, uric acid and calcium oxalate.

The density of the stones was measured by a pycnometer according to Archimedes' principle. The microhardness was tested using a Vicker's indenter.

Longitudinal and transversal wave speeds were investigated using an ultrasound puls transmission technique. Wave impedances and dynamic moduli were calculated.

The new stone phantom (BON(N)-STONES) is ball-shaped and uniform concerning diameter, volume and weight. Density and microhardness as well as acoustic properties and dynamic mechanic moduli are in good accordance to natural stones of the same composition especially regarding apatite, struvite, uric acid and brushite stones.

The results show that BON(N)-STONES are comparable to their natural counterparts concerning physical properties with exception of cystine and calcium oxalate. They are suitable to perform standardized and reproducible investigations in vitro and give substance-specific results. They may be used for quality controls and for scientific experiments.

und Kalziumoxalat systematisch untersucht.

Die Dichte der Steine wurde gemäß dem Archimedisches Prinzip mit einem Pycnometer untersucht. Die Messung der Mikrohärtete erfolgte mit einem Vickers-Stempel. Mittels einer Ultraschall-Puls-Transmissions-technik wurden longitudinale und transversale Wellengeschwindigkeiten untersucht. Wellenimpedanzen sowie dynamische Module wurden errechnet.

Die neuen künstlichen Steine (BON(N)-STONES) haben eine Kugelform und sind einheitlich bezüglich Durchmesser, Volumen und Gewicht, Dichte und Mikrohärtete. Die akustischen Eigenschaften und dynamischen Module der BON(N)-STONES sind insbesondere mit natürlichen Steinen aus Apatit, Struvit, Brushit und Harnsäure vergleichbar.

Die Ergebnisse zeigen, daß die BON(N)-STONES in bezug auf ihre physikalischen Eigenschaften mit Ausnahme von Zystin und Kalziumoxalat natürlichen Steinen gleicher chemischer Zusammensetzung weitgehend entsprechen. Sie sind geeignet, um standardisierte und reproduzierbare *in vitro*-Untersuchungen durchzuführen und substanzspezifische Informationen zu geben und können zur Qualitätskontrolle und für wissenschaftliche Experimente eingesetzt werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Aus klinischer Sicht sind die bisher bekannten künstlichen Harnsteinmodelle aus artefiziellen Materialien (z. B. Gips) für *in vitro*-Untersuchungen zur Lithotripsie ein Kompromiß. Für Experimente zur Chemolyse sind sie völlig ungeeignet, da sie

humanen Nierensteinen nicht entsprechen. Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, die physikalischen Eigenschaften von künstlichen Steinen aus natürlichen Steinmaterialien (BON(N)-STONES) mit natürlichen Harnsteinen gleicher chemischer Zusammensetzung zu vergleichen. Im einzelnen wurden künstliche Harnsteine aus Apatit, Struvit, Brushit, Zystin, Harnsäure

EINLEITUNG

Zur Durchführung von Forschungsprojekten auf dem Gebiet der Urolithiasis und zur Bestimmung von Qualitätskriterien sind standardisierte und reproduzierbare *in vitro*-Untersuchungen erforderlich. Die Verwendung natürlicher Steine in solchen Versuchen ist jedoch problematisch, da es sich hier in den meisten Fällen um Mischsteine verschiedenster chemischer Zusammensetzung handelt, die in Form, physikalischen Eigenschaften und Verhalten höchst unterschiedlich sind. Systematische Versuche sind daher nur mit künstlichen Steinen sinnvoll. Diese sind in ausreichender Menge verfügbar, und es lassen sich standardisierte und reproduzierbare Untersuchungen durchführen. Solche künstlichen Steine werden aus Kreide, Spachtelmasse, Gips, Zahnzement und keramischem Material hergestellt [1, 2]. Untersuchungen zur Chemolitholyse sind mit den bekannten künstlichen Harnsteinen jedoch nicht durchführbar, da diese nicht aus natürlichen Steinmaterialien bestehen.

Die bisher bekannten künstlichen Steine sind auch aus klinischer Sicht für wissenschaftliche Experimente nicht geeignet. Sie entsprechen humanen Nierensteinen weder in Form und chemischer Zusammensetzung noch in ihren physikalischen Eigenschaften. Es ist jedoch von großer Bedeutung, diese physikalischen, d. h. mechanischen und akustischen Eigenschaften von Harnsteinen zu kennen. Besonders zum Verständnis der physikalischen Aspekte

der Lithotripsie spielen sie eine wichtige Rolle. Ein Vergleich dieser physikalischen Eigenschaften zwischen verschiedenen Steinarten sollte eine qualitative Grundlage für die relative Anfälligkeit eines Steines gegenüber einer Lithotripsiebehandlung geben. Diese Informationen können verwendet werden, um die Effektivität verschiedener Lithotrippersysteme zu untersuchen und effizientere Systeme zu entwickeln.

Deshalb wurde ein Verfahren entwickelt und patentiert, mit dem Standardkonkremente aus natürlichen Steinmaterialien (BON(N)-STONES) hergestellt werden können [3]. Im einzelnen wurden künstliche Harnsteine aus Apatit, Struvit, Brushit, Zystin, Harnsäure und Kalziumoxalat angefertigt. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, zu überprüfen, ob die BON(N)-STONES in bezug auf ihre physikalischen Eigenschaften mit natürlichen Harnsteinen gleicher chemischer Zusammensetzung gut übereinstimmen und substanzspezifische Informationen geben, so daß sie für standardisierte und reproduzierbare *in vitro*-Untersuchungen geeignet sind.

MATERIAL UND METHODIK

Als Ausgangsmaterialien für die Herstellung der künstlichen Harnsteine (BON(N)-STONES, Deutsches Patent Nr. 19505591.8-41) wurden handelsübliche chemische Substanzen verwendet (Struvit (Stru) Fa. Riedel de Haen, No. 04255 ; Apatit (CA) Fa Merck; Brushit

(Bru) Fa. Riedel de Haen, No. 04231; Kalziumoxalat (CaOx) Fa. Roth, No. 6145.1; Zystin (Zys) Fa. Fluka, No. 30200; Harnsäure (HS) Fa. Sigma, No. U2625). Die Übereinstimmung mit den realen Harnsteinmaterialien wurde infrarotspektroskopisch überprüft. Die Herstellung erfolgte mittels der pharmazeutischen Standardverfahren des Granulierens, Tablettierens und Dragierens unter Hinzufügen von Gelatine, welche die natürliche Steinmatrix simulieren sollte [3].

Die Dichte der Steine wurde gemäß dem Archimedisches Prinzip mit einem Pyknometer (Fa. Thomas Scientifics) nach folgender Formel bestimmt:

$$\rho_{s(w)} = (W_{s(w)} \times \rho_w) / (W_{s(w)} + W_w - W_{(s+w)})$$

wobei $\rho_{s(w)}$ die Steindichte in naßem Zustand, $W_{s(w)}$ das Steingewicht in naßem Zustand, ρ_w die Wasserdichte, W_w das Gewicht des Pyknometers gefüllt mit Wasser und $W_{(s+w)}$ das Gewicht des Pyknometers gefüllt mit dem Stein und mit Wasser darstellt.

Während der Messung der Mikrohärtigkeit mit einem Vickers-Stempel (Fa. Wilson) wird eine glatt polierte Steinfläche mit einem Stempelgewicht von 100 g beladen, um einen Stempeldruck in einer homogenen Region der Steinoberfläche herzustellen. Der Vickers-Stempel verursacht eine kleine Impression mit zwei orthogonalen gleich langen Diagonalen. Mit Hilfe des Stempelgewichtes, geteilt durch die Fläche der Impression, wird die Härte des Steinmaterials als Druckeinheit bestimmt, ein Index des Steinwiderstandes gegenüber

einer Penetrationskraft. Die Mikrohärte wird wie folgt berechnet:

$$HV = 1,854 \times (P / d^2)$$

wobei HV in kg / mm², P (Stempelgewicht) in g and d (die mittlere Länge der Diagonale einer Vickers-Impression) in µm gemessen wird.

Im einzelnen wurden folgende akustischen Eigenschaften bestimmt: Geschwindigkeit longitudinaler und transversaler Ultraschallwellen, longitudinale und transversale Wellenimpedanz. Sechs Gruppen künstlicher Harnsteine mit verschiedener chemischer Zusammensetzung (s. o.) wurden untersucht. Natürliche Harnsteine aus Struvit, Brushit, Apatit, Kalziumoxalat, Zystin und Harnsäure dienten als Referenz [4].

Für die verschiedenen Messungen werden jeweils 4 Steine benötigt. Als Vorbereitung für die Messungen zur Bestimmung der Wellentransmissions-Geschwindigkeiten werden die Steine in einer Fassung aus selbsthärtendem kaltem Harz fixiert und mit einer Diamantsäge mit geringer Geschwindigkeit in dünne Scheiben (ca. 2–3 mm) geschnitten. Beide Seiten der Scheiben werden mit einer Schleifmaschine mit einer Serie von Silikon-Karbid-Papier (200–600 Korngröße) poliert. Vor Beginn der Messungen werden die Präparate in eine 0,9 %ige Kochsalzlösung eingetaucht.

Eine Ultraschall-Puls-Transmissionstechnik wird zur Messung der Wellengeschwindigkeit benutzt [5]. Ein Paar Ultraschall-Wandler wird an den gegenüber-

liegenden Seiten des Präparates fixiert, wobei einer als Sender und einer als Empfänger fungiert. Mittels einer Ultraschall-Puls/Empfänger-Einheit (Panametrics 5052PR, Fa. Waltham) wird ein Hochvolt-elektrischer Impuls (220 V bei 50 Ohm) auf den Sender appliziert, der dann einen kurzen Ultraschall-Puls in seiner Resonanzfrequenz aussendet. Der sich durch das Steinpräparat ausbreitende Ultraschall-Puls wird vom Empfänger auf der gegenüberliegenden Seite nach einer Transmissionszeit Δt gemessen. Der Vorgang wird von einem digitalen Oszilloskop aufgezeichnet. Die Wellentransmissions-Geschwindigkeit wird als $H/\Delta t$ berechnet, wobei H die Dicke des Präparates darstellt, welche mit einer Genauigkeit von 0,01 mm mit einem digitalen Meßgerät bestimmt wird.

Für die Messung der longitudinalen Wellengeschwindigkeit wird ein Paar 10 MHz Wandler (Panametrics, Modell V129-RM) verwendet, zur Bestimmung der transversalen Wellengeschwindigkeit ein Paar 5 MHz Wandler (Panametrics, Modell V157-RM). Zur Verbesserung der Ankopplung zwischen Wandler und Steinpräparat wird Ultraschall-Gel appliziert. Bei jedem Präparat werden 4 Messungen durchgeführt, wobei das Präparat um 90° längs der Achse der Wellenausbreitung gedreht wird. Die Mittelwerte werden als Ergebnis für jedes Präparat verwendet.

Die Wellenimpedanzen wurden als Produkt aus Wellengeschwindigkeit und Dichte berechnet. Folgende dynamische Module wurden bestimmt;

Dehnungs- oder Elastizitätsmodul (E), Kompressibilität (K), Torsions- oder Schubmodul (G) und Poisson-Zahl (ν). K ist die Menge an Druck, die benötigt wird, um eine Volumenänderung eines Materials um eine Einheit zu bewirken. G mißt die Torsionskräfte, die erforderlich sind, um eine Formveränderung um eine Einheit, gemessen im Winkel θ hervorzurufen. E ist die Kraft pro Einheit eines Querschnittsareals, welches den Dimensionswechsel (Ausdehnung oder Verkürzung) um eine Einheit bewirkt. Die Poisson-Zahl gibt das Verhältnis von relativer Durchmesseränderung zu relativer Längenänderung eines Materials an. Die dynamischen Module werden rechnerunterstützt ermittelt [5].

Zum Vergleich mit natürlichen Harnsteinen und BON(N)-STONES wurden künstliche Steine aus Gips der Firmen Storz, Dornier und HMT untersucht. Dabei wurden die oben genannten akustischen und mechanischen Eigenschaften bestimmt.

ERGEBNISSE

Die hergestellten künstlichen Steine sind kugelförmig und einheitlich bezüglich Durchmesser, Volumen und Gewicht (Tab. 1). Der Variationskoeffizient der Steindurchmesser zeigt, daß ein hoher Grad an Standardisierung erreicht wird.

Die Dichte der BON(N)-STONES zeigt eine gute Übereinstimmung mit natürlichen Steinen gleicher chemischer Zusammensetzung. Die künstlichen Steine aus Gips

Tabelle 1: Durchmesser, Volumen und Masse künstlicher Steine: Mittelwert (\pm Standardabweichung), Variationskoeffizient (%), n = 10

	Durchmesser (cm)	Gewicht (g)	Volumen (cm³)
Struvit	0,8167 (\pm 0,0465) 1,8 %	0,4847 (\pm 0,0764) 5,0 %	0,2877 (\pm 0,0494) 5,4 %
Apatit	0,786 (\pm 0,051) 2,1 %	0,6096 (\pm 0,1131) 5,9 %	0,257 (\pm 0,051) 6,3 %
Brushit	0,8157 (\pm 0,0298) 1,2 %	0,6623 (\pm 0,0703) 3,4 %	0,2852 (\pm 0,0311) 3,4 %
Kalziumoxalat	0,8967 (\pm 0,0312) 1,1 %	0,7023 (\pm 0,0578) 2,6 %	0,3787 (\pm 0,039) 3,3 %
Zystin	0,9225 (\pm 0,0531) 1,8 %	0,5576 (\pm 0,0953) 5,4 %	0,4147 (\pm 0,0704) 5,4 %
Harnsäure	1,0203 (\pm 0,0235) 0,7 %	0,3543 (\pm 0,0569) 5,1 %	0,5570 (\pm 0,0383) 2,2 %

weisen hingegen deutlich geringere Werte auf (Tab. 2).

Die mit dem Vickers-Stempel gemessene Mikrohärtigkeit künstlicher und natürlicher Steine unterscheidet sich deutlich bei den verschiedenen Steinarten (Tab. 3, Abb. 1). Kalziumoxalat- und Brushitsteine weisen die höchsten Werte auf, gefolgt von Apatit- und Harnsäuresteinen mit Struvit- und Zystinsteinen am Ende der Härteskala. Im Vergleich künstlicher und natürlicher Steine findet sich eine gute Übereinstimmung beider Gruppen. Die künstlichen Steine aus Gips liegen am unteren Ende der Härtewerte und mit Ausnahme der Steine von Storz unterhalb der natürlichen Grenze.

Die Messungen von longitudinalen und transversalen Wellengeschwindigkeiten aller sechs

Tabelle 2: Dichte und akustische Eigenschaften natürlicher und künstlicher Harnsteine, n = 4

Steinart	Dichte (kg x m⁻³)	Longitudinale Wellengeschw. (km x s⁻¹)	Transversale Wellengeschw. (km x s⁻¹)	Longitudinale akust. Impedanz (kg x m⁻² x s⁻¹ x 10⁶)	Transversale akust. Impedanz (kg x m⁻² x s⁻¹ x 10⁶)
CaOx (100%)	2.038 \pm 34	4.535 \pm 58	2.132 \pm 25	9.242 \pm 274	4.345 \pm 124
CaOx (künstl.)	1.174 \pm 80	2.903 \pm 66	1.634 \pm 33	5.037 \pm 113	2.047 \pm 376
Zystin (100%)	1.624 \pm 73	4.651 \pm 138	2.125 \pm 9	7.553 \pm 574	3.451 \pm 170
Zystin (künstl.)	1.369 \pm 45	3.929 \pm 168	1.613 \pm 56	5.380 \pm 230	2.208 \pm 77
Brushit (95%)	2.157 \pm 16	3.932 \pm 134	1.820 \pm 22	8.481 \pm 354	3.926 \pm 78
CaOx (5%)					
Brushit (künstl.)	1.701 \pm 50	3.659 \pm 180	1.976 \pm 90	6.230 \pm 307	3.362 \pm 154
Harnsäure (100%)	1.546 \pm 12	3.471 \pm 62	1.464 \pm 12	5.366 \pm 138	2.263 \pm 36
Harnsäure (künstl.)	1.482 \pm 60	3.318 \pm 179	1.759 \pm 139	4.919 \pm 266	2.608 \pm 206
CA (95%)	1.732 \pm 116	1724 \pm 75	1.313 \pm 20	4.178 \pm 455	2.274 \pm 189
COD (5%)					
CA (künstl.)	1.745 \pm 74	2.772 \pm 130	1.641 \pm 87	4.838 \pm 227	2.817 \pm 151
Struvit (90%)	1.587 \pm 68	2.798 \pm 82	1.634 \pm 25	4.440 \pm 326	2.593 \pm 152
CA (10%)					
Struvit (künstl.)	1.371 \pm 41	2.603 \pm 77	1.409 \pm 72	3.570 \pm 106	1.932 \pm 99
Storz (künstl.)	1.170 \pm 625	3.195 \pm 60	1.293 \pm 64	3.738 \pm 70	1.933 \pm 73
Dornier (künstl.)	1.111 \pm 135	3.086 \pm 154	1.522 \pm 57	3.428 \pm 170	1.691 \pm 64
HMT (künstl.)	1.146 \pm 042	2.096 \pm 055	1.189 \pm 059	2.404 \pm 064	1.363 \pm 068

CaOx = Kalziumoxalat, CA = Apatit, COD = Kalziumoxalat-Dihydrat

Tabelle 3: Mechanische Eigenschaften und Mikrohärtigkeit natürlicher und künstlicher Harnsteine, n = 4

Steinart	Dehnungsmodul (GPa)	Schubmodul (GPa)	Kompressibilität (GPa)	Poisson-Zahl	Vickers-Härte (kg/mm ²)
CaOx (100 %)	24,51	9,20	24,27	0,33	104,6
CaOx (künstl.)	6,917	2,50	11,30	0,40	86,0
Zystin (100%)	20,07	7,33	2,36	0,37	2,8
Zystin (künstl.)	9,95	3,57	16,42	0,40	n.u.
Brushit (95 %)	19,50	7,20	23,80	0,36	72,7
CaOx (5%)					
Brushit (künstl.)	17,12	6,66	13,96	0,29	75,7
Harnsäure (100 %)	9,20	3,30	14,20	0,39	31,2
Harnsäure (künstl.)	11,89	4,62	10,21	0,29	46,3
CA (95 %)	8,05	2,99	8,87	0,35	55,6
COD (5 %)					
CA (künstl.)	11,16	4,56	7,37	0,23	55,9
Struvit (90 %)	10,52	4,24	6,78	0,24	25,7
CA (10 %)					
Struvit (künstl.)	7,00	2,73	5,66	0,29	33,5
Storz (künstl.)	8,41	3,20	7,68	0,32	32,1
Dornier (künstl.)	6,88	2,58	7,17	0,34	20,4
HMT (künstl.)	4,10	1,63	2,88	0,26	18,8

CaOx = Kalziumoxalat, CA = Apatit, COD = Kalziumoxalat-Dihydrat

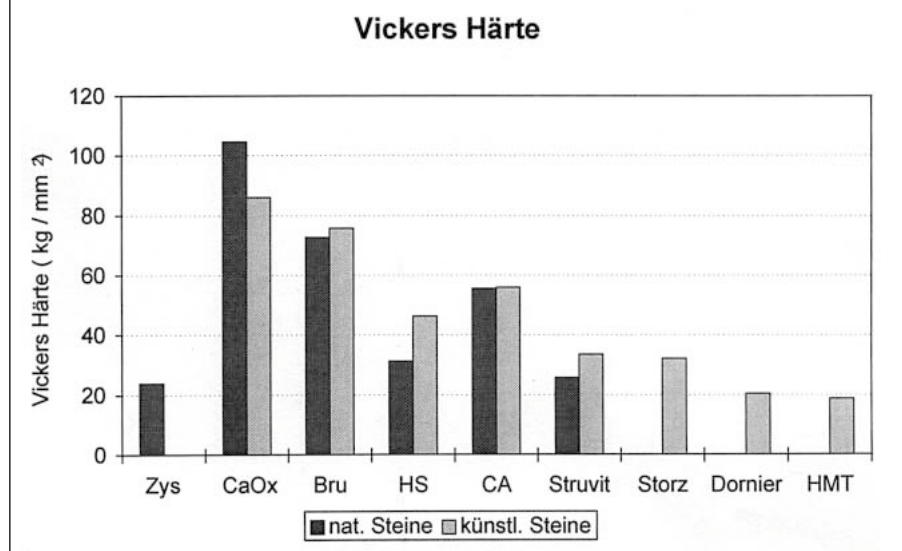
Gruppen künstlicher und natürlicher Steine sind in Tabelle 2 gemäß ihrer chemischen Zusammensetzung von Kalziumoxalat, Zystin, Brushit, Harnsäure über

Apatit bis Struvit zusammengefaßt. Dabei fällt der generell absteigende Trend der Meßergebnisse bei künstlichen und natürlichen Steinen in Hinblick auf ihre

chemische Zusammensetzung auf. Jedoch sind die Werte der künstlichen Steine in der Regel niedriger. Zystin- und besonders Kalziumoxalatsteine erreichen nicht die hohen Werte wie ihre natürlichen Gegenstücke. Die Wellengeschwindigkeiten wurden mit den Resultaten der Dichtebestimmungen kombiniert, um die Wellenimpedanzen zu berechnen (Tab. 2). Hierbei finden sich ähnliche Ergebnisse wie zuvor bei den Resultaten der Wellengeschwindigkeiten dargestellt (Abb. 2). Die künstlichen Steine aus Gips weisen insgesamt die niedrigsten Werte in allen Messungen auf.

Die kalkulierten Torsions- und Dehnungsmodule sowie die Kompressibilität zeigen wie bei den akustischen Eigenschaften einen ähnlichen absteigenden Trend der Meßergebnisse sowohl

Abbildung 1: Vergleich der Mikrohärtigkeit von BON(N)-STONES und künstlichen Steinen aus Gips mit natürlichen Harnsteinen



bei künstlichen als auch bei natürlichen Steinen im Hinblick auf ihre chemische Zusammensetzung von Kalziumoxalat, Zystin, Brushit, Harnsäure über Apatit bis Struvit (Tab. 3). Der absteigende Trend zeigt sich auch bei der Poisson-Zahl der künstlichen Steine, wohingegen die vergleichbaren Werte ihrer natürlichen Gegenstücke uneinheitlicher sind (Tab. 3). Die Ergebnisse der Messungen künstlicher Steine aus Gips liegen erneut am unteren Ende der Skala (Tab. 3).

DISKUSSION

Harnsteine bestehen im wesentlichen aus Kristallen und nicht-kristalliner Matrix. Die Kristalle machen über 95 % des Steingewichtes aus, während sich die Matrix aus Protein, zellulärem Debris und anderem organischen Material zusammensetzt [6]. Die akustischen und mechanischen

Eigenschaften von Harnsteinen unterscheiden sich unter *in vivo*-Bedingungen deutlich von ihrer Umgebung, d. h. von Weichteilgewebe und Urin. Die akustischen Eigenschaften der Nierensteine bestimmen, wie die anfängliche Lithotripsie-Energie auf die Steine übertragen und an ihrer Grenzoberfläche reflektiert wird. Diese Eigenschaften beschreiben außerdem die charakteristische Wellenausbreitung innerhalb eines Steines. Die Wellenimpedanz ist dabei die wichtigste akustische Eigenschaft.

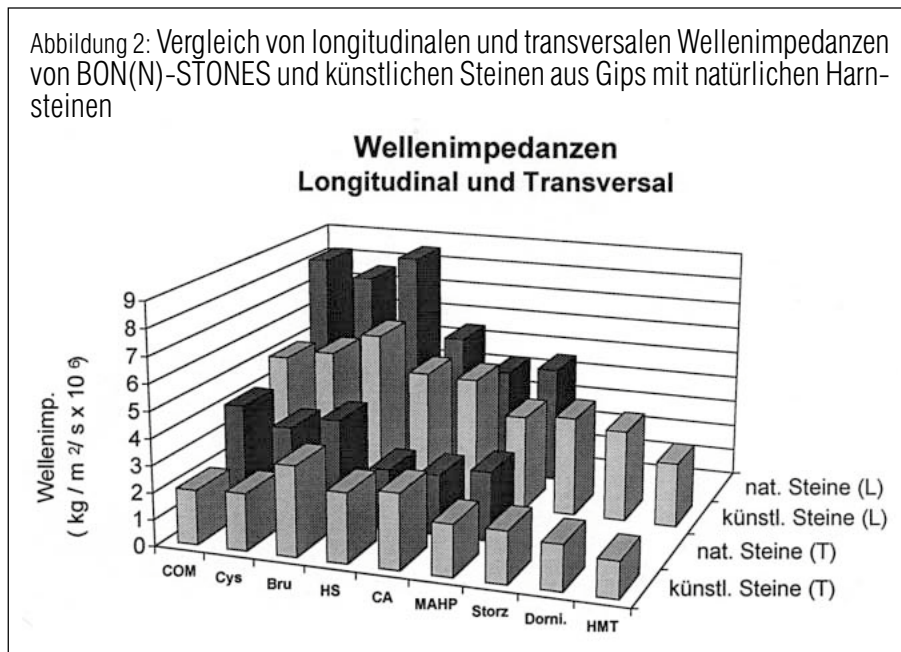
Die Kenntnis um die mechanischen Eigenschaften der Harnsteine ermöglicht die quantitative Beschreibung des Verhaltens eines Steines auf eine Lithotripsiebelastung. Dies ist wichtig, um die Mechanismen der zugrunde liegenden Steinfragmentation zu verstehen. Kompressibilität (K), Torsions- bzw. Schubmodul (G) und Dehnungs- bzw. Elastizitätsmodul (E) und die Poisson-Zahl sind die wichtigsten mechani-

schon Eigenschaften. Diese dynamischen Module bestimmen die Beziehung zwischen Belastung und Deformation von Nierensteinen bei unterschiedlichen Belastungsarten. Die physikalischen Eigenschaften sind bei den verschiedenen Steinzusammensetzungen intrinsisch vorhanden und können beispielsweise mit der Ultraschall-Transmissionstechnik bestimmt werden.

Murata et al. [7] untersuchten Dichte und Bruchfestigkeit bzw. Härte natürlicher Harnsteine und zeigten die große Varianz der Ergebnisse in Abhängigkeit von der chemischen Zusammensetzung der Steine auf. Verschiedene physikalische Eigenschaften von Harnsteinen wurden mit Hilfe von statischen Druckmessungen, Ultraschall- und Mikroindruck-Techniken bestimmt [7, 8]. Einige bestimmten die longitudinale Wellengeschwindigkeit von Kalziumoxalat-Monohydrat-Steinen [9]. Andere beobachteten die mechanischen Eigenschaften von Harnsteinen in statischem Zustand mittels konventioneller Kompressions-/Druck-Untersuchungen [7, 10]. Jedoch konnte auf Grund der heterogenen Steinstruktur keine Korrelation zwischen physikalischen Eigenschaften und Steinzusammensetzung gefunden werden [7, 10]. Dagegen bestimmten Cohen und Whitfield [11] Wellengeschwindigkeiten und Young's Modulus verschiedener Steinarten und wiesen auf Unterschiede in Abhängigkeit von der Steinzusammensetzung hin.

Chuong et al. [5] als auch Zhong und Preminger [4] führten erstmals detaillierte Untersuchungen

Abbildung 2: Vergleich von longitudinalen und transversalen Wellenimpedanzen von BON(N)-STONES und künstlichen Steinen aus Gips mit natürlichen Harnsteinen



zu akustischen und mechanischen Eigenschaften von Harnsteinen durch. Die Autoren berichteten, daß sich die akustischen Eigenschaften der verschiedenen Steinarten signifikant voneinander unterscheiden. Sie stellten fest, daß Kalziumoxalat- und Zystinsteine im allgemeinen signifikant höhere Wellengeschwindigkeiten und Impedanzen aufweisen als Apatit- und Struvitsteine, wobei die Werte von Brushit- und Harnsäuresteinen in abfallender Reihenfolge in der Mitte lagen. Der Trend für Kompressibilität, Torsionsmodul und Dehnungsmodul war ähnlich dem der Wellengeschwindigkeiten und Impedanzen. Demgegenüber waren die Variationen der Dichte und der Poisson-Zahl ausgeprägter und vielfältiger ohne einen Bezug zur Steinzusammensetzung. Auch die Härte der Harnsteine zeigte große Unterschiede in Abhängigkeit von der Steinart. Kalziumoxalat- und Brushitsteine waren am härtesten, gefolgt von Apatit- und Harnsäuresteinen. Struvit- und Zystinsteine wiesen die niedrigsten Härtewerte auf [8]. Die Bruchfestigkeit von Harn-

steinen ist ebenfalls von der chemischen Zusammensetzung des Steinmaterials abhängig, wobei neben den mineralischen Anteilen auch die Steinmatrix eine Rolle spielt. Dabei verhält sich die Bruchfestigkeit bei spröden Steinen wie Kalziumoxalat, Apatit, Struvit, Brushit und Harnsäure ähnlich der Härte der Harnsteine [12]. Nur die „duktilen“ Zystinsteine bilden eine Ausnahme. Trotz niedriger Härte ist die Bruchfestigkeit aufgrund der Dehnbarkeit dieser Steinart hoch, wodurch die Desintegrierbarkeit durch Stoßwellen erschwert wird [4].

Zur Charakterisierung von physikalischen Eigenschaften künstlicher Steine liegen nur wenige Untersuchungen vor. Chuong et al. [13] arbeiteten mit drei Steinmodellen aus Gips mit unterschiedlichen Mischungsverhältnissen von Wasser und Pulver. Akustische und mechanische Eigenschaften wurden bestimmt. Im Vergleich zu natürlichen Steinen zeigten alle Messungen Werte im unteren Bereich nahe Apatit- und Struvitsteinen. Als Vorteil für die bisher verfügbaren

künstlichen Steine wird Uniformität, welche für die Reproduzierbarkeit der Untersuchungen erforderlich ist, reklamiert. Tatsächlich berichten Sass et al. [14] sowie Parr et al. [1], daß bis zu 16 bzw. 26 % ihrer künstlichen Steine von den Versuchen ausgeschlossen werden mußten. Weiterhin werden bei einigen künstlichen Steinen Glasmikrosphären hinzugefügt, um durch künstliche Sollbruchstellen eine gleichmäßige Desintegration zu bewirken. Khan et al. [6] beobachteten jedoch, daß insbesondere bei Struvitsteinen durch die ESWL Desintegrate unterschiedlicher Größe gebildet werden.

Das Ziel bei der Entwicklung des neuen Steinmodells in der vorliegenden Arbeit bestand darin, klinische Aspekte zu berücksichtigen, um erstmalig substanzspezifische standardisierte *in vitro*-Untersuchungen vornehmen zu können. Dabei wurde versucht, bei der Herstellung der künstlichen Steine aus natürlichen Materialien die Harnsteinbildung *in vitro* nachzuahmen. Die aus Pulver der Reinsubstanzen gepreßten Mini-

Tabelle 4: Qualität künstlicher Steine im Vergleich zu natürlichen Steinen

	Welleng. (Long.)	Welleng. (Trans.)	Dichte	Impedanz (Long.)	Impedanz (Trans.)	Kompress.- modul	Dehnungs- modul	Schub- modul	Poisson Zahl	Vickers Härte
CaOx	-	-	++	-	-	-	-	-	++	++
Zystin	++	+	++	+	-	-	-	-	+++	nu
Brushit	+++	+++	+	+	++	-	++	+++	++	+++
HS	+++	+	+++	+++	++	+	+	-	+	-
CA	+++	+	+++	++	+	++	-	-	-	+++
Struvit	+++	++	++	++	+	++	-	-	++	+
*Storz	++	-	-	-	-	-	-	-	+++	-
*Dornier	++	++	-	-	-	-	-	-	+++	-
*HMT	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-

+++ = 0-10 %; ++ = 10-20 %; + = 20-30 %; - = > 30 %; *verglichen mit dem Durchschnitt natürlicher Steine
CaOx = Kalziumoxalat, HS = Harnsäure, CA = Apatit

tablettten sollen als Kern für die Harnsteinbildung dienen. Ähnlich wie unter *in vivo*-Bedingungen wird mit Hilfe eines Dragierverfahrens ein schichtweises appositionelles Steinwachstum erzielt. Die hinzugefügte Gelatine (Polypeptid) soll die Steinmatrix simulieren. Die Varianz der bestimmten physikalischen Eigenschaften war sehr gering.

Zur Quantifizierung der Übereinstimmung künstlicher und natürlicher Steine gleicher chemischer Zusammensetzung sollten die erhobenen Daten der verschiedenen physikalischen Parameter miteinander verglichen und bewertet werden. Dabei wurde eine Abweichung zwischen 0 und 10 % als ein sehr gutes (+++), eine Abweichung zwischen 10 und 20 % als ein gutes (++) und eine Abweichung zwischen 20 und 30 % als ein befriedigendes Ergebnis (+) angesehen. Es zeigte sich, daß insbesondere Brushit-, Harnsäure-, Apatit- und Struvit-

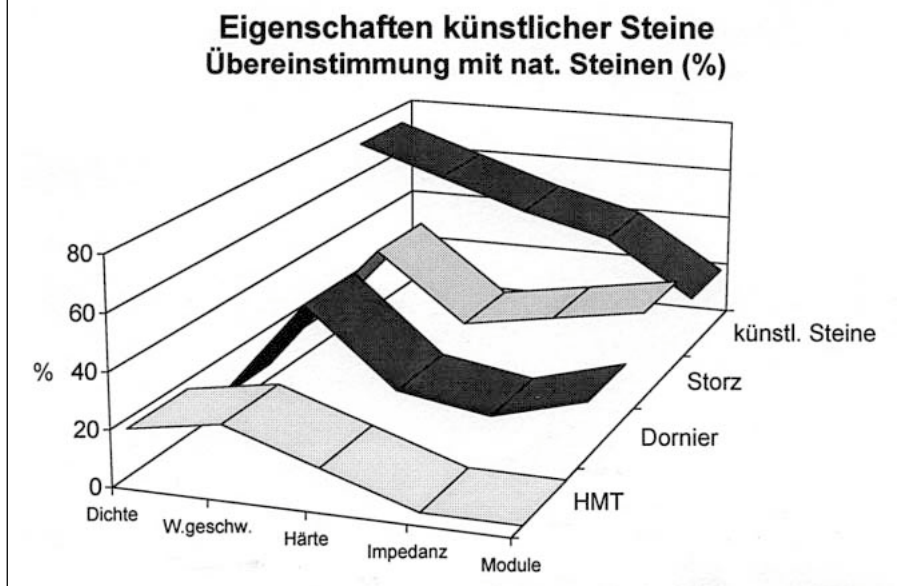
steine die Anforderungen an ein Steinmodell, welches natürliche Steine simulieren soll, erfüllen (Tab. 4).

Nur Kalziumoxalatsteine weisen bezüglich Wellengeschwindigkeiten, Wellenimpedanzen und dynamischen Modulen keine ausreichende Übereinstimmung mit ihren natürlichen Gegenstücken auf. Die dynamischen Module der künstlichen und natürlichen Zystinsteine sind ebenfalls nicht in allen Meßdaten vergleichbar. Sowohl die Dichtewerte als auch die Poisson-Zahl und die Härtemessungen (Kalziumoxalat) bzw. die longitudinale Wellengeschwindigkeit (Zystin) der BON(N)-STONES zeigen eine gute Übereinstimmung mit natürlichen Zystin- und Kalziumoxalatsteinen als Hinweis für eine gewisse Vergleichbarkeit. Betrachtet man die durchschnittlichen Werte der künstlichen Steine aus Gips im Verhältnis zu den durchschnittlichen Werten

der natürlichen Steine gemittelt über alle Steinarten, werden die Vorteile des neuen Steinmodells eindrucksvoll erkennbar (Tab. 4). Vergleicht man die physikalischen Eigenschaften der künstlichen Steine aus Gips einzeln mit den verschiedenen natürlichen Steinen (Tab. 2 und 3), zeigt sich, daß die künstlichen Steine von der Firma Storz am ehesten natürlichen Harnsäure-, Apatit- und Struvitsteinen entsprechen, während die künstlichen Steine von Dornier natürlichen Apatit- und Struvitsteinen ähnlich sind. Die künstlichen Steine von der Fa. HMT gleichen natürlichen Struvitsteinen am meisten. Diese Ergebnisse verdeutlichen, daß künstliche Steine aus Gips nur zu einem gewissen Grad dazu geeignet sind, die physikalischen Eigenschaften verschiedener natürlicher Steinarten zu simulieren. Ein Vergleich der physikalischen Eigenschaften von BON(N)-STONES und künstlichen Steinen aus Gips mit natürlichen Harnsteinen entsprechend den oben erwähnten Kriterien zur Quantifizierung zeigt, daß die Übereinstimmung mit akustischen und mechanischen Eigenschaften natürlicher Steine bei dem neuen Steinmodell wesentlich ausgeprägter ist als bei den künstlichen Steinen aus Gips (Abb. 3). Besonders die Ergebnisse von Dichte, Wellengeschwindigkeiten, Härte und Wellenimpedanzen der BON(N)-STONES übertreffen deutlich die Werte der bisher verfügbaren künstlichen Steine.

Eine zusammenfassende Evaluierung der physikalischen Eigenschaften von künstlichen und natürlichen Steinen läßt den Wert des neuen Steinmodells deutlich erkennen. Sicherlich sind

Abbildung 3: Vergleich verschiedener physikalischer Eigenschaften von BON(N)-STONES und künstlichen Steinen aus Gips mit natürlichen Harnsteinen



weitere Verbesserungen, vor allem bei Steinen, die aus Kalziumoxalat und Zystin hergestellt werden, wünschenswert. Insgesamt zeigt sich jedoch, daß mit diesem neuen Steinmodell standardisierte und reproduzierbare Untersuchungen *in vitro* vorgenommen werden können, die erstmals auch substanzspezifische Informationen ermöglichen. Nur die BON(N)-STONES erlauben Untersuchungen zur Chemolitholyse.

Weder irgendein Lithotripter noch ein klinisches Behandlungsregime berücksichtigen gegenwärtig die Variationen der unterschiedlichen Steinarten. Größe, Geometrie, Struktur und chemische Zusammensetzung eines Harnsteines können jedoch die Desintegrationsfähigkeit und damit den Erfolg einer klinischen Behandlung signifikant beeinflussen [15]. Darum sollten die akustischen und mechanischen Eigenschaften von Harnsteinen unbedingt in die Überlegungen zur Entwicklung einer optimalen Strategie für die Lithotripsiebehandlung der Urolithiasis eingeschlossen werden. Das neue Steinmodell ist für die erforderlichen Untersuchungen bestens geeignet. So konnte eine gute Übereinstimmung der Desintegrationsfähigkeit von BON(N)-STONES mit natürlichen Steinen gleicher chemischer Zusammensetzung unter Verwendung des Lithotriptors Lithostar plus (Fa. Siemens) beobachtet werden [16]. Auch wurden die BON(N)-STONES zur Bewertung von verschiedenen Verfahren der intrakorporalen Lithotripsie und der Chemolyse erfolgreich eingesetzt [17–20].

Die Ergebnisse der Evaluierung der künstlichen Steine zeigen aber auch Grenzen auf. Die physikalischen Eigenschaften von natürlichen Steinen werden offenbar nicht nur durch das Vorhandensein von Kristallen und nicht-kristalliner Matrix bestimmt. Harnsteine sind ein komplexes biologisches Produkt; ihr Wachstum wird durch viele verschiedene Faktoren im Rahmen längerfristiger physikochemischer Kristallisationsprozesse beeinflusst. Mit den BON(N)-STONES werden die natürlichen Bedingungen simuliert. Die Eigenschaften dieser Steine kommen in wichtigen Punkten denen der natürlichen Steine nahe, so daß erstmals Modellsteine verschiedener Zusammensetzung für wissenschaftliche Untersuchungen zur Verfügung stehen. Es ist geplant, nach weiterer Verbesserung die BON(N)-STONES anderen Institutionen für experimentelle Zwecke zugänglich zu machen.

Literatur:

1. Parr NJ, Pye StD, Tolley DA. Comparison of the performance of two pulsed dye lasers using a synthetic stone model J Urol 1994; 152: 1619–21.
2. Rassweiler J, Köhrmann KU, Marlinghaus E, Fröhner St, Raab M, Berle B, Alken P. The value of various *in vitro* stone models for characterization of different shock wave sources. In: Jochem D, Thüroff JW, Rüben H (eds.) Investigative Urologie 4. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 1991; 197–204.
3. Heimbach D, Jacobs D, Süverkrüp R, Hesse A. Bon(n)-Stones - Die Standardsteine für Lithotripsie und Chemolyse. Akt Urol 1997; 28: 43–8.
4. Zhong P, Preminger GM. Physics of shock-wave lithotripsy. In: Coe FL, Favus MJ., Pak ChYC, Parks JH, Preminger GM (eds.), Kidney Stones, Medical and Surgical Management. Lippincott-Raven, Philadelphia, New York, 1996; 529–48.
5. Chuong CJ, Zhong P, Preminger GM. Acoustic and mechanical properties of renal calculi: Implications in shock wave lithotripsy. J Endourol 1993; 7: 437–44.
6. Khan SR, Hackett RL, Finlayson B. Morphology of urinary stone particles resulting from EWSL treatment. J Urol 1983; 136: 1367–72.
7. Murata S, Watanabe H, Takahashi T, Watanabe K, Furue H, Oinuma S. Studies on the application of microexplosion to medicine and biology - II. Construction and strength of urinary calculi. Jap J Urol 1977; 68: 249–57.
8. Zhong P, Chuong C.J, Goolsby RD, Preminger GM. Microhardness measurement of renal calculi: regional difference and effects of microstructure. J Biomed Mat Res 1992; 26: 1117–30.
9. Singh VP, Agarwal R. Mechanical and ultrasonic parameters of kidney stones. J Stone Dis 1990; 2: 117–23.
10. Kallistratos G. Litholytic agents with bacteriostatic properties in conservative treatment of urolithiasis. Eur Urol 1975; 1: 261–9.
11. Cohen NP, Whitfield HN. Mechanical testing of urinary calculi. World J Urol 1993; 11: 13–8.
12. Zhong P, Chuong CJ, Preminger GM. Characterization of fracture toughness of renal calculi using a microindentation technique. J Mat Science Let 1993; 12: 1460–2.
13. Chuong CJ, Zhong P, Preminger GM. A comparison of stone damage caused by different modes of shock wave generation. J Urol 1992; 148: 200–5.
14. Sass W, Steffen K, Matura E, Folberth W, Dreyer HP, Seifert J. Experiences with lithotripters: Measurements of standardized fragmentation. J Stone Dis 1992; 4: 129–40.
15. Dretler SP. Stone fragility - a new therapeutic distinction. J Urol 1988; 139: 1124–7.
16. Heimbach D, Jacobs D, Hesse A. The disintegration of stones by shock wave lithotripsy: Comparison of natural and artificial stones. In: Jungers P, Daudon M (eds.). Renal Stone Disease - Crystallisation Process, Pathophysiology, Metabolic Disorders and Prevention, Proceedings of the 7th European Symposium on Urolithiasis. Elsevier 1997; 223–4.

PD Dr. Dirk Heimbach

Geboren 1959 in Mülheim/Ruhr. Medizinstudium an der Universität Düsseldorf. 1988 Promotion am Institut für Humangenetik der Universität Düsseldorf („In vitro Untersuchungen über die klastogene Wirksamkeit von Diazepam an menschlichen Lymphozyten“). 1987 bis 1988 Assistenzarzt an der Chirurgischen Klinik der Städtischen Kliniken Duisburg (Prof. Dr. Kivelitz). Von 1988 bis Anfang 1993 Assistenzarzt an der Urologischen Klinik und Poliklinik der Universität Würzburg (Prof. Dr. Frohmüller). 1993 Assistenzarzt an der Urologischen Klinik und Poliklinik der Universität Dresden (Prof. Dr. Wirth). Von 1993 bis dato Oberarzt an der Urologischen Klinik und Poliklinik der Universität Bonn. 1996 und 1997 Forschungsaufenthalte an der Urologischen Klinik der Duke University, North Carolina, USA.

1994 Maximilian Nitze-Preis der Deutschen Gesellschaft für Urologie. 1995 Deutsches Patent für das Verfahren zur Herstellung von synthetischen Harnsteinen. 1996 Paul Mellin-Preis der Nordrhein-Westfälischen Gesellschaft für Urologie.

1998 Habilitation an der Urologischen Universitäts-Klinik und Poliklinik Bonn („Untersuchungen zur Chemolitholyse und zur Lithotripsie mittels eines neuen Harnsteinmodells (BON(N)-STONES“).

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. D. Heimbach
Klinik und Poliklinik für Urologie der Universität Bonn
D-53105 Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25



17. Heimbach D, Jacobs D, Winter P, Hesse A. Dissolution of artificial-natural stones in a standard model - First results. J Endourol 1997; 11: 63-6.

18. Heimbach D, Jacobs D, Hesse A, Müller SC, Zhong P, Preminger GM. Einfluß der Chemolyse auf die physikalischen Eigenschaften und die Stein-desintegration künstlicher Harnsteine. Akt Urol 1999; 30: 28-34.

19. Heimbach D, Jacobs D, Hesse A, Müller SC, Zhong P, Preminger GM. How to improve lithotripsy and chemolitholysis of brushite stones - An in vitro study. Urol Res 1999; 27: 266-71.

20. Heimbach D, Jacobs D, Schoeneich G, Ratmann C, Müller SC, Hesse A. Vergleich der Effektivität verschiedener Verfahren der intrakorporalen Lithotripsie mittels künstlicher Harnsteine. J Urol Urogynäkol 1999; 6 (2): 26-33.

Eingelangt am: 13.9.99,
angenommen nach Review am:
17.12.99

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR UROLOGIE UND UROGYNÄKOLOGIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2010)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pacherneegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
