

- [13] *Rose, R. M., Jenkins, C. and Hurst, M.*: Air Traffic Controller Health Change Study. Report to the Federal Aviation Administration, USA (1978).
- [14] The Pooling Project Research Group: Relationship of Blood Pressure, Serum Cholesterol, Smoking Habit, Relative Weight, and ECG Abnormalities to Incidence of Major Coronary Events. *J. Chron. Dis.* **31** (1978) 201—306.
- [15] *Späh, F. and Fleckenstein, A.*: Evidence of a New, Preferentially Mg-carrying Transport System besides the Fast

Na and the Slow Ca Channels in the Excited Myocardial Sarcolemma Membrane. *J. Md. Cell. Cardiol.* **11** (1979) 1109—1127.

(Anschrift des Verfassers: Dr.-Ing. Hartmut Ising, Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Bundesgesundheitsamtes, Postfach 33 00 13, 1000 Berlin 33)

## Streßinduzierte Veränderungen der Magnesiumausscheidung und der Magnesiumkonzentration im Urin bei Calcium-Oxalat-Steinpatienten und bei Normalpersonen

Von *P. Brundig* und *H.-J. Schneider*

Urologische Klinik und Poliklinik (Direktor: MR Prof. Dr. sc. med. *H.-J. Schneider*) der Friedrich-Schiller-Universität Jena/DDR

### Zusammenfassung

Mit Magnesiumpräparaten lassen sich, bedingt durch die Inaktivierung steinbildender Substanzen im Urin, gute Ergebnisse bei der Prophylaxe von Calcium-Oxalat-Steinen erzielen. In Streßversuchen wurde ein zum Teil erheblicher Abfall der Magnesiumexkretions- und Konzentrationswerte im Zeitraum der Streßeinwirkung nachgewiesen. Im Zusammenhang anderer streßbedingter biorhythmischer Veränderungen verschiedener Harnparameter potenziert sich dadurch das Steinbildungsrisiko. Streß ist somit ein wichtiger Faktor bei der Calcium-Oxalat-Steingenese. Erhöhte Magnesiumgaben sollten deshalb vor, während und nach Stressoreinfluß in der Harnsteindispensaire ihre Anwendung finden.

### Summary

Using drugs containing Magnesium some positive success in the prevention of Calcium oxalate stones is achievable. This results from lowering the activity of the substances in the urine, which form stones. In stress experiments there has been proved a partly considerable decrease of Magnesium excretion and of Magnesium concentration during the stress influence. In connection with other stress caused biorhythmical changes in several urine parameters the risk of stone forming drastically increases. Therefore stress is an essential fact in the genesis of Calcium oxalate stones. In the urine stone prevention the prescription of increased Magnesium doses should be applied both before, during and after the influence of stressors.

### Résumé

De bons résultats dans la prophylaxie des calculs d'oxalate de Ca ont pu être obtenus par des préparations de Mg, en conséquence de l'inactivation des substances formatrices des calculs dans l'urine. Une chute en partie considérable des valeurs de l'excrétion et de la concentration du Mg a pu être décelée dans des essais de stress. En rapport avec d'autres modifications biorhythmiques, déterminées par le stress, des divers paramètres urinaires, le risque de formation de calcul s'en trouve

potentialisé. Le stress est donc un facteur important dans la genèse de calculs d'oxalate de Ca. Des administrations accrues de Mg devraient donc trouver leur application avant, pendant et après l'influence d'un stress dans les dispensaires de lithiase urinaire.

\* \* \*

### Einleitung

Magnesiumpräparate werden seit längerer Zeit zur Rezidivprophylaxe beim Calcium-Oxalat-Steinleiden angewandt [2, 8]. Besonders bei idiopathischen Steinträgern, die keine Stoffwechselveränderungen erkennen lassen, belegen eindrucksvolle Statistiken die Senkung der Steinbildungsfrequenzen unter kontinuierlichen Magnesiumgaben [7, 9].

Der Wirkmechanismus wird in der Reaktion von Magnesium mit Oxalationen gesehen, aus der sich undissoziierte und besser lösliche Magnesium-Oxalat-Komplexe ergeben [5]. Gleichzeitig soll dem Magnesium die Eigenschaft als kompetitiver Resorptionshemmer für exogen zugeführte Calcium- und Oxalationen zukommen [3].

Mit Magnesiumpräparaten konnte von verschiedenen Autoren eine zum Teil erhebliche Senkung der Oxalsäurekonzentrationswerte im Urin nachgewiesen werden [1, 4]. Die Ergebnisse lassen auf zusätzliche endogene Depressionsmechanismen im Oxalsäurestoffwechsel schließen.

Die Risikofaktoren der Calcium-Oxalat-Steinbildung sind, wenn man das breite Spektrum der Literaturbeiträge in den letzten Jahren verfolgt, vielfältig. Sie reichen von biochemischen Veränderungen bis hin zur Einwirkung negativer Streßsituationen [6]. Soziologische Studien bestätigen den direkten Zusammenhang zwischen psychischen Belastungssituationen und erhöhtem Steinbildungsrisiko [14]. Der Anstieg der Steinerkrankungen in den letzten Jahren, in bestimmten Berufen und nach psychopathologischen Einflüssen zeigt deutlich die kausale Bedeutung von Streßfaktoren beim Harnsteinleiden [13].

Über streßinduzierte Veränderungen der Magnesiumausscheidung und Magnesiumexkretion im Urin gibt es wenige Mitteilungen. So fanden *Schmucki* und *Asper* [11] bei Versuchspersonen unter Streß eine 30%ige Erhöhung der Harn-Magnesium-Kreatinin-Konzentration gegenüber dem Ausgangswert am Ende des Versuches. In Rattenversuchen wurde von den gleichen Autoren eine kurzfristige Senkung der Magnesiumkonzentration zu Anfang der Streßeinwirkung registriert, die dann aber am Ende der Belastungsperiode

von abnorm hohen Werten abgelöst wurde [12]. Daß unter erhöhter Katecholaminausscheidung bei massivem Streß auch ein gleichzeitiges Magnesiumdefizit im Blut resultieren kann, zeigte *Selye* [10] in seinen Experimenten. Dadurch können psychosomatische Streßreaktionen verstärkt in Erscheinung treten.

### Material und Methode

Ausgehend von der Fragestellung, welche Veränderungen sich unter Streßbelastung für die in der Harnsteingese wichtige Substanz Magnesium im Urin ergeben, wurden über drei Tage die Portionsurine von 10 Normalpersonen und 10 Calcium-Oxalat-Steinpatienten untersucht. Der Versuchsablauf gestaltete sich einheitlich und erfolgte unter Einhaltung normaler Ernährungsbedingungen.

Die Probanden mußten sich während der Versuchszeit je einem für sie wichtigen Examen unterziehen, das am 2. Tag im Zeitraum zwischen 6 und 12 Uhr stattfand. In jeweils 6stündlichen Intervallen wurden die ausgeschiedenen Urinmen-

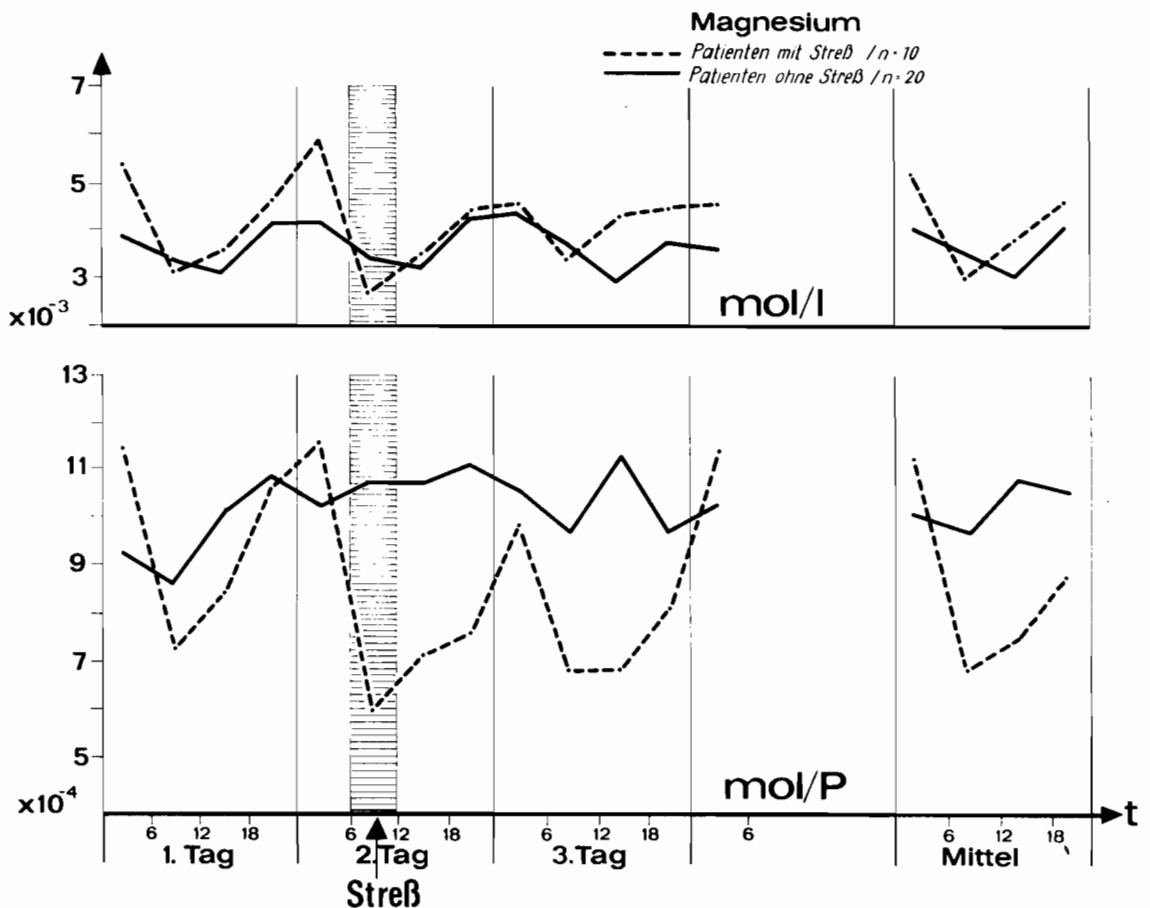


Abb. 1: Harnmagnesiumkonzentrationen und -ausscheidungen bei Calcium-Oxalat-Steinpatienten mit und ohne Streßbelastung.

gen registriert und die Urinportionen auf den Magnesiumgehalt untersucht. Die Umrechnung erfolgte in mol/Liter und mol/Portion. Als Kontrollgruppen wurden die Portionsurine von 20 Calcium-Oxalat-Steinpatienten und 10 Normalpersonen verwendet, die den gleichen Versuch absolvierten, ohne jedoch mit Streß (in Form eines Examens) konfrontiert zu werden.

Die Signifikanzberechnungen erfolgten mit dem 2seitigen T-Student-Test. Gegenübergestellt wurden die Portionsurine der gleichen Zeitintervalle.

### Ergebnisse

Sowohl die Magnesiumausscheidungswerte als auch das Konzentrationsprofil zeigen in der Streßgruppe der Steinpatienten eine deutliche Tages- und Nachtrhythmik, die auch im Streßzeitraum nicht gestört wird (Abb. 1).

In der Zeit der Streßbelastung sind die Ausscheidungsmengen und Konzentrationen gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt ( $\alpha < 5\%$ ).

Das Ausscheidungsprofil der Kontrollgruppe verläuft sehr unregelmäßig. Ein rhythmisches Geschehen läßt sich hier nicht ableiten, die Werte sind insgesamt erhöht. Wesentliche Unterschiede der Konzentrationswerte im Vergleich beider Gruppen sind nicht erkennbar.

Die Überprüfung der Magnesiumausscheidungswerte ergibt einen deutlichen Abfall im Prüfungszeitraum bei den Normalpersonen mit Streßbelastung auf einen Mittelwert von  $4,51 \times 10^{-4}$  mol/Portion (Abb. 2). Die Biorhythmik ist erheblich gestört, erst 42 Stunden nach dem Streßeinfluß werden die Ausgangswerte wieder erreicht. Das Konzentrationsprofil zeigt einen ähnlichen Verlauf, jedoch nicht so ausgeprägt.

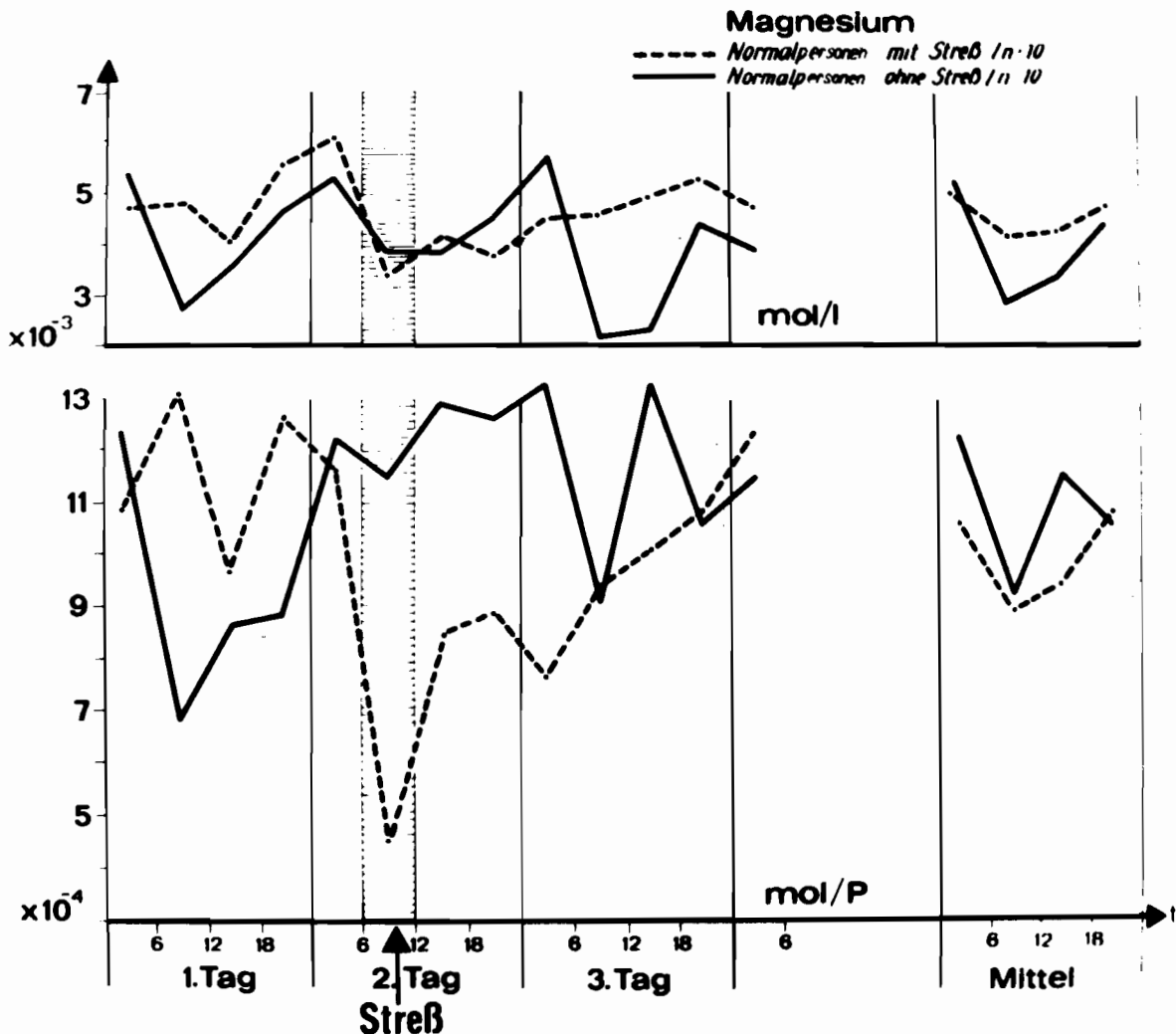


Abb. 2: Harnmagnesiumkonzentrationen und -ausscheidungen bei Normalpersonen mit und ohne Streßbelastung.

Hier ist im wesentlichen die Tages- und Nachtrhythmik beibehalten, die bei den Ausscheidungsmengen nicht erkennbar ist.

Sowohl bei den Normalpersonen als auch bei den Calcium-Oxalat-Steinpatienten mit Streß liegen die Magnesiumausscheidungswerte unter denen der Vergleichsprobanden ohne Streßeinfluß.

Die Magnesiumausscheidungs- und Konzentrationsmittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzergebnisse der einzelnen Versuchsgruppen am zweiten Versuchstag zeigen die Tab. 1 und 2.

Tab. 1: Magnesiumkonzentrationsmittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzergebnisse der Versuchsgruppen am 2. Versuchstag (mol/l, E:  $\times 10^{-3}$ ).

Zeitintervall	0-6 Uhr	6-12 Uhr	12-18 Uhr	18-24 Uhr
$\bar{x}_{N_0} \pm s$	5,34 $\pm$ 2,91	3,91 $\pm$ 2,49	3,99 $\pm$ 1,13	4,41 $\pm$ 2,55
$\bar{x}_{S_0} \pm s$	4,05 $\pm$ 1,99	3,36 $\pm$ 1,63	3,02 $\pm$ 1,37	4,28 $\pm$ 2,62
$\bar{x}_{N_3} \pm s$	6,08 $\pm$ 2,91	Streß 3,31 $\pm$ 2,79	4,02 $\pm$ 2,17	3,80 $\pm$ 1,70
$\bar{x}_{S_3} \pm s$	5,91 $\pm$ 3,49	Streß 2,60 $\pm$ 1,08	3,37 $\pm$ 1,68	4,28 $\pm$ 1,84
$N_0 - N_3$	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
$S_0 - S_3$	$\alpha < 5\%$	$\alpha < 5\%$	$\alpha < 5\%$	n.s.

$N_0$  Normalpersonen ohne Streß,  $S_0$  Steinpatienten ohne Streß  
 $N_3$  Normalpersonen mit Streß,  $S_3$  Steinpatienten mit Streß

E:  $\times 10^3$

Tab. 2: Magnesiumausscheidungsmittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzergebnisse der Versuchsgruppen am 2. Versuchstag (mol/Portion, E:  $\times 10^{-4}$ ).

Zeitintervall	0-6 Uhr	6-12 Uhr	12-18 Uhr	18-24 Uhr
$\bar{x}_{N_0} \pm s$	12,18 $\pm$ 4,65	11,59 $\pm$ 9,32	12,59 $\pm$ 6,30	12,74 $\pm$ 5,29
$\bar{x}_{S_0} \pm s$	10,26 $\pm$ 4,83	10,85 $\pm$ 7,00	10,84 $\pm$ 5,69	11,00 $\pm$ 5,49
$\bar{x}_{N_3} \pm s$	11,73 $\pm$ 0,68	Streß 4,51 $\pm$ 0,26	8,59 $\pm$ 0,59	8,90 $\pm$ 0,46
$\bar{x}_{S_3} \pm s$	11,59 $\pm$ 4,62	Streß 6,00 $\pm$ 2,01	7,13 $\pm$ 3,01	7,6 $\pm$ 5,10
$N_0 - N_3$	n.s.	n.s.	$\alpha < 5\%$	$\alpha < 5\%$
$S_0 - S_3$	n.s.	$\alpha < 5\%$	n.s.	n.s.

$N_0$  Normalpersonen ohne Streß,  $S_0$  Steinpatienten ohne Streß  
 $N_3$  Normalpersonen mit Streß,  $S_3$  Steinpatienten mit Streß

E:  $\times 10^4$

## Diskussion

Unter Streßeinwirkung kommt es zu einer erheblichen Reduzierung der Magnesiumausscheidung in beiden Streßgruppen. Die insgesamt verminderten Ausscheidungswerte der Calcium-Oxalat-Steinpatienten dominieren hierbei deutlich. Die Ergebnisse stimmen mit den Untersuchungen von Terhorst und Mitarb. [15] überein, die gleichermaßen bei Steinpatienten eine verminderte Magnesiumausscheidung fanden.

Auch die von Schmucki und Mitarb. [12] beschriebene kurzfristige Senkung der Magnesium-

konzentration kann durch den Versuch bestätigt werden. Allerdings wurde von den Autoren keine Angabe über die Ausscheidungsmenge gegeben. Diese kommen jedoch unter den gegebenen Streßbedingungen deutlicher zum Tragen und sind sicherlich mit der temporären Streß-Oligoanurie in Verbindung zu bringen. Inwieweit zusätzlich Stoffwechselveränderungen eine Rolle spielen, die auch Störungen im Tubulussystem der Niere verursachen, läßt sich derzeit noch nicht beantworten.

Über den weiteren Verlauf der Kurvenprofile lassen sich keine Aussagen treffen, da die Untersuchungen auf 3 Tage beschränkt waren.

Streßbedingte Störungen der Biorhythmik sind hauptsächlich bei den Normalpersonen gefunden worden.

Auch der psychischen Situation des Calcium-Oxalat-Steinpatienten muß in der Dispensarsprechstunde Aufmerksamkeit gewidmet werden. Die über eine Streßreaktion auftretende, wenn auch nur kurzfristig wirkende erniedrigte Harnmagnesium-Exkretion kann die Gefahr einer Steinbildung und des Steinwachstums erhöhen, wenn gleichzeitig andere begünstigende Faktoren, wie ein erhöhtes Potential steinbildender Substanzen, vorhanden sind.

Neben einer Standarddiät Empfehlung mit gesteigerter Flüssigkeitszufuhr verabreichen wir den Calcium-Oxalat-Steinpatienten Magnesium und Vitamin-B<sub>6</sub>-Präparate zur Rezidivprophylaxe. Damit soll der negative Einfluß des Streß auf den Magnesium-Stoffwechsel und ein erhöhtes Steinbildungsrisiko abgefangen werden.

## Literatur

- [1] de Albuquerque, P. E., Truma, M.: Investigações em urolitase II a. Estudos sobre oxalato. Rev. Ass. Med. Bras. 8 (1962) 10.
- [2] Baumann, I. M., Ruthishauser, G.: Neuere Gesichtspunkte in der Prophylaxe kalziumhaltiger Harnsteine. Praxis (Bern) 55 (1966) 1414.
- [3] Berg, W., Schneider, H.-J., Vogel, E.: Die Oxalatausscheidung im Harn bei oraler Oxalsäure- und Magnesiumzufuhr. Dtsch. Z. Verdau.-Stoffwechselkr. 35 (1975) 241.
- [4] Brundig, P., Berg, W., Schneider, H.-J.: The influence of magnesium chloride on blood and urine parameters in calcium oxalate stone patients. Eur. Urol. (im Druck).
- [5] Dulce, H. J.: Biochemie der Steinauflösung durch Komplexbildner. 19. Tagung Ges. Urol. 1961 Köln, Verhandlungsbericht, Springer-Verlag, Berlin — Göttingen — Heidelberg 1962, 183.
- [6] Hiensch, E.: Der Harnstein als Endprodukt des Steinleidens. In: Hiensch, E. und Schneider, H.-J.: Der Harnstein. VEB G. Fischer Verlag, Jena 1973, 16.
- [7] Lutze, W., Terhorst, W.: Möglichkeiten der Prophylaxe beim Oxalatsteinleiden. III. Jenaer Harnsteinsymposium. 1972, Wiss. Beiträge der Friedrich-Schiller-Universität, Jena 1973, 191.

- [8] Melnick, I., Landes, R. R., Hoffmann, A. A., Burch, J. F.: Magnesium therapy for recurring calcium oxalate urinary calculi. *J. Urol.* **105** (1971) 119.
- [9] Moore, C. A., Bunce, G. E.: Reduction in frequency of renal calculus formation by oral magnesium administration. *Invest. Urol.* **2** (1964) 7.
- [10] Selye, H.: The concept of stress in experimental physiology. In: *Tanner, J. M.: Stress and psychiatric disorder*, Oxford 1960, 203.
- [11] Schmucki, O., Asper, R.: Qualitative und quantitative Urin- und Serumuntersuchungen unter Extrembedingungen. In: *Gasser, G., und Vahlensieck, W.: Pathogenese und Klinik der Harnsteine* V. Steinkopff Verlag, Darmstadt 1977, 35.
- [12] —, —, Weihe, W. H.: Streßinduzierte Veränderungen der Elektrolytkonzentrationen im Urin bei der Ratte. In: *Gasser, G. und Vahlensieck, W.: Pathogenese und Klinik der Harnsteine* VII. Steinkopff Verlag, Darmstadt 1979, 126.
- [13] Schneider, H.-J.: Möglichkeiten einer Harnsteinprophylaxe. *Z. ärztl. Fortb.* **72** (1977) 1164.
- [14] Heine, S., Dittrich, G., Riedel, E.: Untersuchungen zur soziologischen Struktur der Harnsteinpatienten. *Zschr. ärzt. Fortb.* **67** (1973) 735.
- [15] Terhorst, B., Melchior, H.: Die medikamentöse Behandlung des Harnsteinleidens. *Urol. int.* **27** (1972) 230.

(Anschrift der Verfasser: Dipl.-med. P. Brundig, Urologische Klinik und Poliklinik der Friedrich-Schiller-Universität, Lessingstraße 1, DDR-6980 Jena)

## Effect of maternal Magnesium supply on spontaneous abortion and premature birth and on intrauterine foetal development: Experimental epidemiological study

By V. Kuti, M. Balázs, F. Morvay, Zs. Varenka, A. Székely and M. Szücs

### Zusammenfassung

Im Rahmen einer experimentellen, epidemiologischen Studie wurde bei 1884 schwangeren Frauen der Einfluß einer unterschiedlich hohen Magnesium-Zufuhr untersucht. Wenn das über die Nahrung zugeführte Magnesium den Bedarf nicht abdeckte, konnte durch medikamentösen Ausgleich des Fehlbeitrages die Häufigkeit von Spontanaborten und Frühgeburten signifikant gesenkt werden, und die intrauterine fötale Entwicklung wurde günstig beeinflußt.

### Summary

In a series of 1884 pregnant women the effect of changes in Magnesium supplies has been examined within the framework of an experimental epidemiological study. It was found that if nutrition does not provide for the Magnesium requirement of pregnant women, artificial substitution of the difference between ingestion and requirement of Magnesium reduces the incidence of spontaneous abortion and premature birth significantly from aspects of statistics and public health, while changing favourably intrauterine foetal development.

### Résumé

Chez une série de 1884 femmes enceintes, nous avons examiné l'effet de modifications dans les apports en Mg dans le cadre d'une étude épidémiologique expérimentale. Il a été constaté que si la nutrition ne couvre pas le besoin en Mg des femmes enceintes, une substitution artificielle de la différence entre l'ingestion et le besoin en Mg réduit la fréquence de l'avortement spontané et de l'accouchement prématuré, de façon significative, tout en modifiant favorablement le développement foetal intrautérin.

Magnesium deficiency of alimentary origin is a part-phenomenon of a world-wide oecological problem. It affects wide circles of the population, its effect on health is manifold.

The magnesium requirement of pregnant women has been put by Seelig at daily 10—15 mg Mg<sup>++</sup> per kg body-weight [14]. In the parts of Hungary where we performed our studies nutrition of pregnant women provided approximately half of the required amount: in their studies concerned with nutrition *Böjthe et al.* [2] found average daily Mg<sup>++</sup> consumption to be 330 mg, *Molnár et al.* [11] to be 350 mg. In the same period in Hungary, according to statistical year-books, 12 per cent of the total number of pregnancies ended with spontaneous abortion [18] and in 11 per cent of the newborn birth weight was under 2500 g [8].

As a preliminary of our studies particular attention is to be paid to the report of *Hurley* [3] who found foetal oedema and anaemia in pregnant rats as a result of moderate withdrawal of magnesium, and the incidence of spontaneous abortion, premature birth, intrauterine foetal death and congenital malformations rose higher parallel with the increase of withdrawal. Light is thrown on the significance of adequate magnesium supplies by the work of *Ludmány* in connection with