

Mg-Ausscheidung im Harn unter Normal- und Standardkost bei Gesunden und Harnsteinpatienten

Von A. STRENGE, A. HESSE, D. BACH und W. VAHLENSIECK

Urologische Universitätsklinik Bonn (Direktor: Prof. Dr. med. W. VAHLENSIECK)

Zusammenfassung

Es wird über die 24-Stunden-Ausscheidung und Harnkonzentration von Magnesium bei Gesunden und Ca-Oxalat-Steinpatienten berichtet. Sowohl unter einer 10tägigen Standardkost als auch unter häuslicher Ernährung werden keine signifikanten Unterschiede in der Mg-Konzentration und -Ausscheidung gefunden. Es besteht keine Unterversorgung von Mg bei Ca-Oxalat-Steinpatienten. Die Anwendung des Ca/Mg-Quotienten in der Harnsteinprophylaxe erscheint wenig sinnvoll, da ein erhöhter Wert meist nur auf die erhöhte Ausscheidung von Ca zurückgeführt werden kann. Eine komplexchemische Verrechnung von 7 Harnparametern (Oxalsäure, Calcium, Magnesium, Zitat, anorg. Sulfat, Natrium, Kalium) ermöglicht Aussagen, ob für Ca-Oxalat-Steinpatienten ein erhöhtes Harnsteinbildungsrisiko vorliegt.

Summary

The urinary 24-h-excretion and concentration of magnesium in healthy controls and Ca-oxalate stone-formers was investigated. There are no significant differences in the concentration and excretion of magnesium both on a 10-day standard diet and on an individual diet. In the group of Ca-oxalate stone-formers no deficient magnesium supply in nutrition compared to controls was found. The calculation of the Ca/Mg ratio in the stone prophylaxis seemed to be questionable, since an elevated value is caused mostly by an increased excretion of calcium only. The complexchemical calculation of 7 urinary components (oxalic acid, calcium, magnesium, citric acid, sulfate, sodium, potassium) makes it possible, to evaluate if there is an increased risk of forming stones in Ca-oxalate stone-formers.

Resumé

On rapporte de l'excrétion et la concentration de magnésium dans l'urine chez des sains et des patients des calcium-oxalatenephrolithiasis. On ne trouve pas de différences significantes dans la concentration et l'excrétion de magnésium ni en régime standardisé pendant 10 jours ni avec l'alimentation normale. Il n'existe pas de manque de magnésium chez les Ca-oxalate-patients.

L'usage du Ca/Mg quotient dans la prophylaxe de la nephrolithiasis ne semble pas raisonnable, parceque un quotient augmenté en général se ramène a l'excrétion augmentée de calcium. Une compensation chimique de 7 résultats de l'urine (oxalic acid, Ca, Mg, citrate, sulfate, Na, K) fait possible un jugement s'il y a un risque augmenté pour les patients de calciumoxalatenephrolithiasis.

* * *

Einleitung

Durchschnittlich 5% der Bevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland erleben 1 oder mehrere Steinepisoden in ihrem Leben [5]. Mit einer

jährlichen Neuerkrankungsquote von 0,1% zählt das Harnsteinleiden zu einer der häufigsten Erkrankungen. Dabei bestehen ca. 60% der Steine aus Ca-Oxalat. Die weniger häufig auftretenden Harnsäure- (18%), Phosphat- (15%) und Zystinsteine (1%) erlauben Therapie- und Prophylaxemaßnahmen mit guten Erfolgen. Für die Gruppe der häufigsten Steinerkrankung, das Ca-Oxalat-Steinleiden, gibt es dagegen keine einheitlichen Rezidivprophylaxemöglichkeiten.

Seit den Untersuchungen von HAMMARSTEN [2] vor etwa 50 Jahren ist bekannt, daß Mg-Salze die Löslichkeit von Ca-Oxalat in H₂O durch Komplexbildung mit Oxalat erhöhen können und ein Mg-Mangel im Tierexperiment zur spontanen Steinbildung führt. Die Rolle des Mg in der Ca-Oxalat-Steinbildung und die Anwendung von Mg-Präparaten in der Harnsteinprophylaxe ist in den letzten Jahren umstritten. Die bisher angenommene Wirkungsweise von Mg bei der Harnsteinpathogenese bezieht sich auf folgende Mechanismen (Tab. 1) [11].

Tab. 1: Diskutierte Wirkungsmechanismen von Mg bei der Ca-Oxalat-Steinpathogenese.

Diskutierte Wirkungsmechanismen von Mg bei der Ca-Oxalat-Steinpathogenese

1. Komplexbildung mit Oxalsäure im Darm und Urin
2. Resorptionsbeeinflussung von Ca
3. Störung der endogenen Oxalsäurebildung

Ausgehend von diesen Wirkungsmechanismen müßte ein relativer Mg-Mangel das Ca-Oxalat-Steinleiden begünstigen.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, die Mg-Ausscheidung im Harn unter Normal- und Standardkost bei Gesunden und Harnsteinpatienten zu vergleichen.

Material und Methode

Einer Normalgruppe, bestehend aus 16 Gesunden, und einer Gruppe von 67 Ca-Oxalat-Steinpa-

tienten wurde über 10 Tage eine Standardkost mit durchschnittlich 2 400 kcal verabreicht. Hierbei erhielten die Probanden eine täglich gleichbleibende Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr mit 390 mg Mg und 880 mg Ca im Durchschnitt. Die tägliche Zufuhr an Nährstoffen, Mineralstoffen sowie Vitaminen entsprach den derzeitigen Empfehlungen.

Im 24-Stunden-Urin wurden die wichtigsten lithogenen und litholytischen Substanzen täglich und im Serum am 1., 5. und 10. Tag bestimmt (s. Tab. 2).

Tab. 2: Urin- und Serumparameter, die bei Stoffwechselluntersuchungen bestimmt werden.

24-Stunden-Urin		Serum	
Natrium	Chlorid	Natrium	Chlorid
Kalium	Harnsäure	Kalium	Harnsäure
Kalzium	Zitronensäure	Kalzium	Kreatinin
Magnesium	Oxalsäure	Magnesium	
anorg. P	Kreatinin	anorg. P	
anorg. Sulfat			

Die Urinuntersuchungen wurden bei beiden Gruppen unter häuslichen Bedingungen, d. h. ohne vorgeschriebene Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr, fortgesetzt. Die Steinpatienten wurden nicht mit Mg-Präparaten behandelt.

Die Messungen der 24-Stunden-Ausscheidung und der Mg-Konzentration, die in dieser Studie ausgewertet werden, sind mit dem Atomabsorptions-Spektrophotometer (AAS) durchgeführt worden.

Der Antagonismus von Ca und Mg bei der Reaktion mit dem Oxalat-Anion wird durch Bildung des Ca/Mg-Quotienten ausgedrückt. Zur Charakterisierung eines Harnsteinbildungsrisikos werden mehrere Harnparameter komplexchemisch mit

der erweiterten Formel von ACHILLES und CUMME [1, 3] verrechnet.

Als Normwerte werden die von uns bestimmten Mittelwerte nach Erreichen eines „steady state“ unter Standardkost verwendet (Tab. 3) [4].

Tab. 3: Gemessene Normbereiche im Harn unter Standardkost. Mittelwerte aus je 5 Tagen (6.—10. Tag), n = 16.

Parameter	mmol/l
Natrium	84,19 ± 13,65
Kalium	47,49 ± 15,60
Kalzium	2,30 ± 1,05
Magnesium	2,83 ± 0,70
Anorg. Sulfat	11,25 ± 1,16
Zitronensäure	1,97 ± 0,39
Oxalsäure	0,237 ± 0,067

Ergebnisse

1. Mg im Harn unter Standardkost

Unter einer 10tägigen Standardkost ist die 24-Stunden-Mg-Ausscheidung zwischen Gesunden und Ca-Oxalat-Steinpatienten kaum different (Abb. 1). Am 1. Tag werden bei den Kontrollpersonen leicht erhöhte Mg-Werte gemessen, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Die Mg-Konzentration im Harn hat unter den Bedingungen der Standardkost bei der Kontrollgruppe und den Steinpatienten ein nahezu gleiches Niveau (Abb. 2).

2. Mg im Harn unter häuslicher Ernährung (Normalkost)

Die 24-Stunden-Ausscheidung unterscheidet sich bei häuslicher Ernährung zwischen Gesunden und Ca-Oxalat-Steinpatienten nicht (Abb. 3), während die mittlere Konzentration bei den Gesunden erhöht ist, ohne dabei signifikant zu sein (Abb. 4). Die im Vergleich zur Kontrollgruppe bei

$$\begin{aligned} \log \frac{\pi}{\pi_N} &= 1,0 \log \frac{Ox}{Ox_N} + 0,8 \log \frac{Ca}{Ca_N} \\ &\quad - 0,21 \log \frac{Zit}{Zit_N} - 0,19 \log \frac{Mg}{Mg_N} \\ &\quad - 0,073 \log \frac{SO_4}{SO_{4N}} - 0,20 \log \frac{Na}{Na_N} \\ &\quad - 0,085 \log \frac{K}{K_N} \end{aligned}$$

N = Normalwerte

den Steinpatienten gesteigerte Flüssigkeitszufuhr führt zu einer durchschnittlich 500 ml höheren Ausscheidung (Abb. 3, rechts).

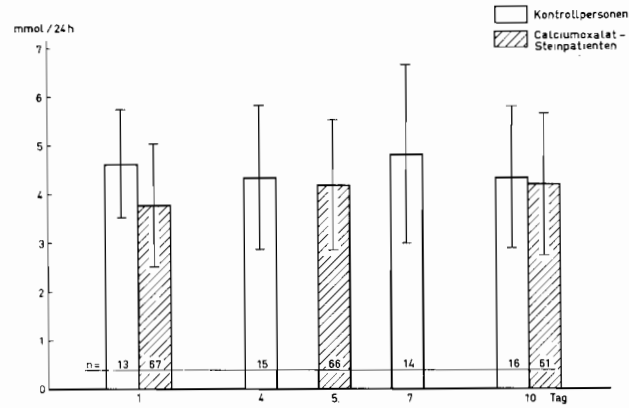


Abb. 1: Mg-Ausscheidung im Urin bei Kontrollpersonen und Ca-Oxalat-Steinpatienten unter Standardkost.

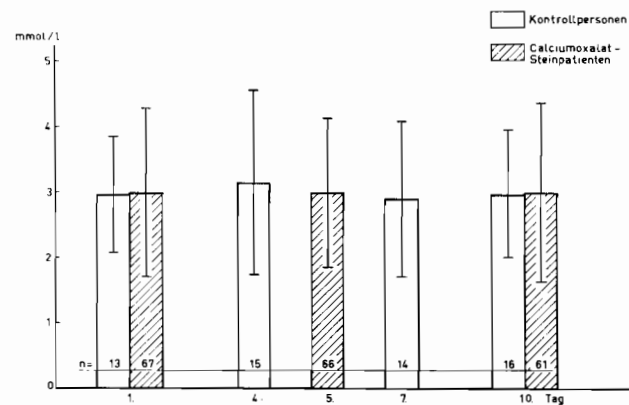


Abb. 2: Mg-Konzentration im Urin bei Kontrollpersonen und Ca-Oxalat-Steinpatienten unter Standardkost.

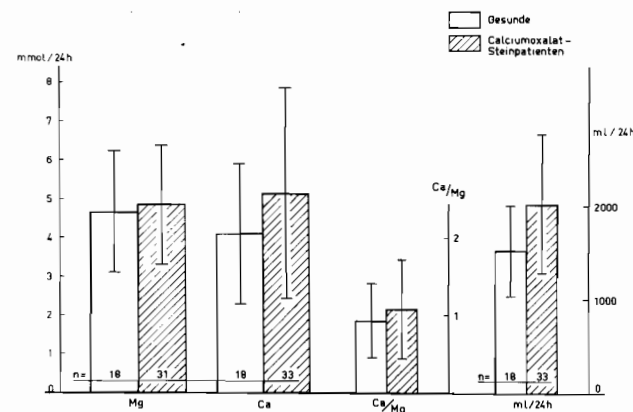


Abb. 3: Mg- und Ca-Ausscheidung im Urin bei Gesunden und Ca-Oxalat-Steinpatienten unter häuslicher Ernährung.

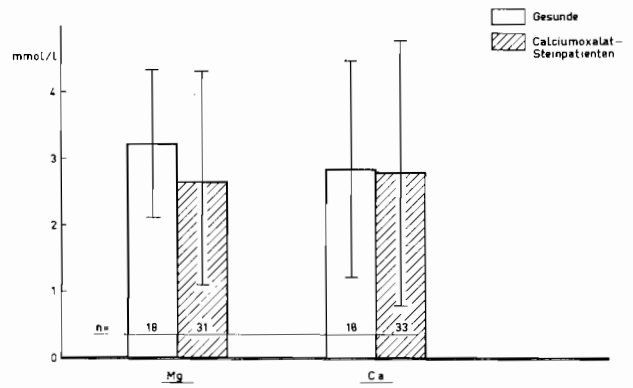


Abb. 4: Mg- und Ca-Konzentration im Urin bei Gesunden und Ca-Oxalat-Steinpatienten unter häuslicher Ernährung.

3. Bestimmung des Ca/Mg-Quotienten

Zur Bestimmung des Harnsteinbildungsrisikos in der Harnsteinprophylaxe wird häufig der Ca/Mg-Quotient ermittelt. Hierbei werden die tägliche Ausscheidung an Calcium (mmol/d) durch die tägliche Mg-Ausscheidung (mmol/d) geteilt. Unter den Bedingungen der Standardkost ermittelten wir für die Kontrollgruppe einen Ca/Mg-Quotienten von 0,83 und für die Ca-Oxalat-Steinpatienten von 1,15.

Aus Tab. 4 ist ersichtlich, daß die Konzentration und Ausscheidung von Magnesium bei Kontrollpersonen und Steinpatienten kaum different sind. Damit ist der bei den Steinpatienten gegenüber den Kontrollpersonen erhöhte Ca-/Mg-Quotient nur auf die erhöhte Ca-Ausscheidung bei den Steinpatienten zurückzuführen. Unter häuslichen Ernährungsbedingungen gleicht sich der Ca/Mg-Quotient der Steinpatienten an den Wert der Kontrollgruppe an. Wenngleich die Ca-Ausscheidung bei beiden Gruppen unter häuslichen Ernährungsbedingungen ansteigt, so wirkt der im Vergleich zur Ca-Ausscheidung höhere Anstieg in der Mg-Ausscheidung bei den Steinpatienten sich günstig auf den Ca-/Mg-Quotienten aus. Durch die hohe Flüssigkeitsausscheidung von mehr als 2 000 ml erreichen die Ca-Oxalat-Steinpatienten geringe Ca-Konzentrationen und vermindern damit das Steinbildungsrisiko.

4. Komplexchemische Berechnung

Zur komplexchemischen Berechnung des Harnsteinbildungsrisikos wurden die in der Formel angegebenen 7 Harnparameter als Konzentrationswerte (mmol/l) logarithmisch verrechnet. Als Normalwertbereich ermittelten wir bei 7 Gesunden unter Standardkost $1,26 \pm 0,50$.

Tab. 4: Ausscheidung und Konzentration von Mg und Ca im Harn sowie der Ca/Mg-Quotient unter Standardkost und Normalkost.

	Standardkost				Normalkost			
	Kontrollpersonen		Ca-Ox.-Steinpatienten		Kontrollpersonen		Ca-Ox.-Steinpatienten	
	mmol/24 h	mmol/l	mmol/24 h	mmol/l	mmol/24 h	mmol/l	mmol/24 h	mmol/l
Ca	3,60 ± 1,78	2,30 ± 1,05	4,83 ± 2,03	3,39 ± 1,50	4,09 ± 1,81	2,84 ± 1,63	5,14 ± 2,71	2,79 ± 1,97
Mg	4,33 ± 1,01	2,83 ± 0,70	4,20 ± 1,44	2,98 ± 1,25	4,67 ± 1,57	3,22 ± 1,11	4,85 ± 1,53	2,65 ± 1,67
Ca/Mg	0,83		1,15		0,88		1,06	

Bei häuslicher Ernährung erreichen die Gesunden ($n = 21$) einen Wert von $1,69 \pm 0,84$ und die Ca-Oxalat-Steinpatienten ($n = 17$) einen Wert von $1,96 \pm 1,78$. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Die Gruppe der Harnsteinpatienten weist eine größere Variabilität auf, und es treten Einzelwerte von > 5 auf.

Diskussion

Über die Mg-Konzentration und -Ausscheidung bei Gesunden und Steinpatienten wurden in den letzten Jahren differente Werte angegeben (Tab. 5).

Es wurden bei den Ca-Oxalat-Steinpatienten sowohl erniedrigte [10] als auch mit Gesunden übereinstimmende [8] oder sogar erhöhte Ausscheidungen gemessen [3].

Betrachtet man die rein lösungsvermittelnde Wirkung des Mg für Oxalat durch Komplexbildung, so ist nicht primär die Tagesausscheidung, sondern die mittlere Tageskonzentration von Bedeutung. In der uns zugänglichen Literatur sind wenig Konzentrationsangaben vorhanden. Bei MATOUSCHEK und HUBER [7] liegt die für die Ca-Oxalat-Steinpatienten gefundene Konzentration an der Untergrenze des für Gesunde angenommenen Normalbereichs, während andere Autoren [3] eine gegenüber den Gesunden signifikant erniedrigte Konzentration gefunden haben.

Bei allen Untersuchungen im Urin war stets die Problematik durch die große Streubreite und die Uneinheitlichkeit der Ausgangsbedingungen gegeben. Die 24-Stunden-Sammelurine wurde meist unter individuellen Bedingungen gewonnen, und die Vergleichbarkeit ist daher kaum gegeben.

Bei den Untersuchungen unter Standardkost wurde nach 5 Tagen bei Mg sowie auch bei anderen Parametern [6] ein „steady state“ erreicht. Sowohl in der Mg-Ausscheidung als auch in der Mg-Konzentration kann unter Standardkost zwischen Steinpatienten und Gesunden kein Unterschied festgestellt werden. Da auch unter individueller häuslicher Ernährung ähnliche Ergebnisse gefunden werden, wird deutlich, daß eine Unterversorgung bzw. Hypoabsorption von Mg bei Ca-Oxalat-Steinpatienten allgemein nicht vorliegt. Dies schließt nicht aus, daß in Einzelfällen Mg-Mangelzustände durch gastrointestinale Erkrankungen, Pankreasleiden oder auch Darmresektionen ein begünstigender Faktor für die Steinbildung sein können.

Für den Unterschied im Ca/Mg-Quotienten bei Steinpatienten und Kontrollpersonen unter Standardkost ist nur das bei den Steinpatienten erhöhte Calcium verantwortlich. Dies wird bestätigt durch unsere Beobachtungen über die Neigung zur Hyperabsorption von Calcium bei Steinpatienten. Die unkritische Verwendung des Ca/

Tab. 5: Literaturwerte über Mg-Ausscheidung und-Konzentration im Urin.

Autor	Kontrollpersonen	Ca-Ox.-Steinpatienten	Kontrollpersonen	Ca-Ox.-Steinpatienten
	mmol/24 h		mmol/l	
TERHORST, JONAS 1974 [10]	4,28	4,07		
MATOUSCHEK, HUBER 1976 [7]	2,05 – 6,15	2,50 ± 1,04	1,40 – 4,10	1,50 ± 0,42
REVUSOVA 1976 [8]	4,86 ± 1,36	4,91 ± 1,37		
HESSE et al. 1977 [3]	2,62 ± 0,74	4,27 ± 1,44	1,64 ± 0,46	1,43 ± 0,45
ROBERTSON 1978 [9]	4,48 ± 0,21	5,05 ± 0,25		

Mg-Quotienten bei der Ca-Oxalat-Steinprophylaxe erscheint uns problematisch, weil aus einem erhöhten Ca/Mg-Quotienten bei Nichtbeachtung der Einzelwerte fälschlicherweise auf eine Hypomagnesurie geschlossen werden kann, während die Ursache jedoch eine vermehrte Ca-Ausscheidung sein kann. Außerdem werden in der bisher üblichen Form des Quotienten die Tagesausscheidungen von Ca und Mg eingesetzt. Für eine mögliche Kristallisation sind aber die Konzentrationen verantwortlich.

Der komplexchemischen Wechselwirkung der lithogenen und litholytischen Ionen im Harn wird die logarithmische Formel nach ACHILLES und CUMME [1, 3] gerecht. Geht man davon aus, daß die von uns ermittelten Harnwerte bei Gesunden unter Standardkost Normalwerte darstellen, so finden wir bei Ca-Oxalat-Steinpatienten und Gesunden unter häuslicher Ernährung im Mittel erhöhte Werte des Aktivitätsproduktes. Einzelwerte liegen bei beiden Gruppen über und unter dem Normwert von 1,26. Dies zeigt, daß unter häuslicher Ernährung auch sehr häufig bei Gesunden das Aktivitätsprodukt zugunsten einer möglichen Kristallisation verschoben ist. Eine mögliche Kristallurie ist jedoch für einen Gesunden nicht sofort auch die Gefahr einer Steinbildung, da zur Fixierung der Kristalle u. a. auch eine Aggregation, eine pathologische Nierenmorphologie und/oder Störung der Urodynamik erforderlich sind. Die Überschreitung des Aktivitätsproduktes bei Anwendung der genannten Formel berücksichtigt allerdings nicht, daß andere inhibierende Faktoren im Harn vorkommen, wie z. B. das Glycosaminoglykan. Auch die Harnsäure und der pH-Wert, die die Ca-Oxalat-Steinbildung beeinflussen, werden vernachlässigt.

Die Ergebnisse der Formel sagen aus, daß bei erheblicher Überschreitung des Aktivitätsproduktes von 1,26 die Gefahr einer Kristallisation gegeben ist. Diese komplexchemische Verrechnung von 7 Harnparametern erlaubt jedoch nicht die Diagnostizierung eines potentiellen Steinleidens. Da wir bei einzelnen Steinpatienten Werte > 5 fanden, scheint sie jedoch geeignet, um beim Steinpatienten ein mögliches Steinbildungsrisiko zu signalisieren.

Magnesium hat neben dem Zitrat als inhibierender Komplexbildner einen wichtigen Stellenwert in der Formel, und Situationen einer Hypomagnesurie können sich stark bemerkbar machen. Intermittierenden Phasen der Unterversorgung kann mit einer Mg-Substitution entgegengewirkt werden. Zur Erreichung einer Mg-Konzentration

im Harn, die eine wirksame Lösungsvermittlung auf Ca-Oxalat ausübt, ist es jedoch erforderlich, täglich 250—300 mg Mg zuzuführen.

Literatur

- [1] ACHILLES, W., CUMME, G. A., SCHEFFEL, M.: Investigation of complex-chemical equilibria systems with respect to calcium oxalate formation. In: FLEISCH, H. et al. (Eds.): Urolithiasis Research. Plenum Press, New York - London 1976, S. 229—236.
- [2] HAMMARSTEN, G.: Eine experimentelle Studie über Calciumoxalat als Steinbildner in den Harnwegen: Speziell mit Rücksicht für die Bedeutung des Magnesiums. Harasowitz, Leipzig 1936.
- [3] HESSE, A., BERG, W., SCHNEIDER, H.-J. und HIENZSCH, E.: Erarbeitung eines Ca-Oxalatstein-Screening-Programms auf der Grundlage biochemischer Meßdaten. In: GASSER, G., VAHLENSIECK, W. (Hrsg.): Pathogenese und Klinik der Harnsteine V. Fortschr. Urol. Neph. Steinkopff, Darmstadt 1977, S. 278—285.
- [4] HESSE, A.: Harn- und Serumuntersuchungen. In: VAHLENSIECK, W. (Hrsg.): Urolithiasis I. Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1979, S. 49—66.
- [5] HESSE, A., BACH, D., VAHLENSIECK, W.: Epidemiological survey on urolithiasis in the German Federal Republic. In: Proceedings of the International Urinary Stone Conference 1979, Perth/West-Australia. PSG Publishing Company, Massachusetts, USA (in press).
- [6] HESSE, A., BACH, D., SCHNEEBERGER, W., HAMM, W. und VAHLENSIECK, W.: Zitronensäureausscheidung bei Harnsteinkranken und Gesunden unter Normalkost und Standardkost. In: GASSER, G., VAHLENSIECK, W. (Hrsg.): Pathogenese und Klinik der Harnsteine VII. Fortschr. Urol. Neph. Steinkopff, Darmstadt 1979, S. 100—104.
- [7] MATOUSCHEK, E., HUBER, R.: Component concentration of 24-h-urine from patients with oxalate calculi. In: FLEISCH, H. et al. (Eds.): Urolithiasis Research. Plenum Press, New York - London 1976, S. 473—476.
- [8] REVUSOVA, V.: Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in kidney stone formers. In: FLEISCH, H. et al. (Eds.): Urolithiasis Research. Plenum Press, New York - London 1976, S. 499—503.
- [9] ROBERTSON, W. G.: Risk factors in calcium stone disease of the urinary tract. Brit. J. Urol. **50** (1978) 449 to 454.
- [10] TERHORST, B., JONAS, D.: Magnesiumstoffwechsel bei Harnsteinkranken. In: VAHLENSIECK, W., GASSER, G. (Hrsg.): Pathogenese und Klinik der Harnsteine II. Fortschr. Urol. Neph. Steinkopff, Darmstadt 1974, S. 81—85.
- [11] UNGER, G.: Möglichkeiten der Beeinflussung des intermediären Oxalsäurestoffwechsels durch Magnesium. In: Magnesiumstoffwechsel. Wissenschaftl. Beiträge der Friedr.-Schiller-Universität, Jena 1976, S. 156—163.