

Magnesium und seine mathematisch determinierte Wertigkeit bei der Ermittlung des aktuellen Kalzium-Oxalat-Steinbildungsrisikos

Von P. Brundig¹, E. Schulz¹, R.-H. Börner¹, W. Berg¹, W. Pirlich¹ und F. Mäurer²

¹ Klinik für Urologie des Bereiches Medizin der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Direktor: MR Prof. Dr. sc. med. W. Pirlich, und

² Rechenzentrum der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Leiter: OStR J. Rudolph

Zusammenfassung

Mit der Berechnung des Kalzium-Oxalat-Aktivitätsproduktes und diskriminanzanalytischen Verrechnungen protektiver und inhibitorischer chemischer Harnparameter und morphologischer Daten des Nierenbeckenkelchsystems läßt sich nach den vorliegenden Untersuchungen eine mathematisch determinierte Wertigkeit von Magnesium im Gesamtkomplex der Kalzium-Oxalat-Harnsteinogenese fixieren.

Drei Versuchsführungen mit jeweils erweitertem Variabelbereich zeigen, daß bei entsprechender Merkmalsreduzierung konventioneller Harnparameter Magnesium ein hoher Stellenwert bei der Erfassung aktueller Risikosituationen zugeordnet werden kann.

Bei der Berechnung von 41 verschiedenen Merkmalen, deren Wertigkeiten im Rahmen der Steinätiologie z. T. noch unbekannt sind, ist Magnesium nicht unter den aussagekräftigsten Variablen zu finden. Hier scheinen sich über Korrelationsbetrachtungen indirekte Einflußnahmen zu ergeben.

Summary

The present study provides a mathematical means of determining the importance of magnesium in the genesis of calcium-oxalate stone formation. The calcium-oxalate activity product is estimated, and protective and inhibitory chemical parameters of the urine and morphological data of the pelvi-calyceal system are compared using discriminatory analysis.

Three types of experiments were done with successively increased ranges of variables. The results revealed that magnesium is of great importance for the registration of significant risk situations if the number of characteristics of conventional urine parameters is properly reduced.

In a calculation of 41 different characteristics, whose importance for calculus etiology is partly still unknown, magnesium is not among the best distinguishing variables. Here considerations of correlations seem to reveal indirect effects.

Résumé

La présente étude offre une méthode mathématique permettant d'apprécier l'importance du magnésium dans la genèse des lithiases d'oxalate de calcium. On estime la formation d'oxalate de calcium et on compare, par analyse discriminante,

des paramètres chimiques urinaires protecteurs et inhibiteurs, et l'aspect morphologique du système pyélocaliciel.

Trois types d'expériences ont été réalisées, avec des variables de plus en plus nombreuses. Les résultats ont montré que le magnésium jouait un rôle important dans l'évaluation des situations à haut risque, à condition que l'on réduise suffisamment le nombre des caractéristiques des paramètres urinaires classiques.

Un calcul effectué sur 41 paramètres différents, dont le rôle dans la genèse des lithiases est parfois encore inconnu, a montré que le magnésium ne faisait pas partie des meilleures variables discriminantes. L'étude des corrélations paraît révéler ici des effets indirects.

Einleitung

Die Bedeutung von Magnesium wird in der multifaktoriellen Genese der Kalzium-Oxalat-Nephrolithiasis widersprüchlich diskutiert [3].

Mit einer Magnesiummangel-diät ließen sich in Tierexperimenten degenerative Veränderungen und Kalzium-Oxalat-Ab lagerungen in den Nierentubuli nachweisen [21, 25, 28, 44]. Obwohl die Veränderungen von verschiedenen Tierspezies abhängig und nur mit Einschränkungen auf die humane Pathophysiologie übertragbar sind, waren diese Ergebnisse in der Folgezeit Ausgangspunkt verschiedener Arbeitsgruppen, Magnesium in die z. T. frustrierten prophylaktischen Bemühungen beim Kalzium-Oxalat-Steinleiden einzuordnen [14, 27, 43].

Bisaz und Mitarb. [10] zufolge kann Magnesium 20% der gesamten Hemmaktivität zugeordnet werden. Sie ergibt sich aus einer Erhöhung der Löslichkeit für Kalzium-Oxalat mittels Komplexbildung im Harn und seinen Einwirkungen auf den Oxalsäu-

re- und Kalziumstoffwechsel [19, 24, 34].

Robertson und Mitarb. [36] konnten nur 15% der Hemmaktivität auf die elektrolythaltige niedermolekulare Fraktion zurückführen (Magnesium, Zitrat, Pyrophosphat). Durch die gleichzeitige Bildung eines Magnesiumzitratkomplexes wird die Wirkung von Magnesium begrenzt [32]. Die Komplexbildung mit Zitrat nimmt im sauren Harnmilieu ab.

Anlässlich verschiedener in vitro Versuche und mit Magnesiumchloridgaben in vivo wurde die Löslichkeit für Kalzium-Oxalat gesteigert und die Oxalsäureausscheidung bei Kalzium-Oxalat-Steinbildnern vermindert [15, 29]. Äquimolare Magnesiumkonzentrationen bedingen im Vergleich zu Natrium- und Chloridionen eine wesentlich größere Löslichkeitssteigernde Wirkung auf Kalziumoxalatmonohydrat.

Die Untersuchungen anderer Autoren zeigten, daß unter physiologischen Bedingungen extrem hohe Magnesiumkonzentrationen Voraussetzung sind, um eine Löslichkeitserhöhung für Kalzium-Oxalat zu erzielen und daß bei bestimmten Kalzium-Magnesium-Konzentrationsverhältnissen eine Stabilisierung von Weddellitkristallen zu beobachten ist [4, 22].

Bei Fällungsversuchen mit Ammoniumoxalat in Kalzium-Magnesium-Modellösungen haben selbst hohe Magnesiumkonzentrationen keinen Einfluß auf die quantitative Fällung von Kalzium-Oxalat, sondern lediglich Fällungsverzögerungen zur Folge.

Während eine Vielzahl klinischer Studien nachwies, daß die

Magnesiumausscheidung bei Kalzium-Oxalat-Steinpatienten häufig reduziert ist, ergab sich aus anderen Untersuchungen, daß zwischen Gesunden und Steinpatienten kein Unterschied in der Magnesiumausscheidung besteht [31, 32, 41, 42, 44].

Baltzer [3] versuchte im Rahmen eines Übersichtsreferates den derzeitigen Stellenwert von Magnesium in der Ätiologie und Therapie des Kalzium-Oxalat-Harnsteinleidens darzustellen und demonstrierte mit seinen ausführlichen Literaturrecherchen den „Chamäleon“-Charakter dieses Mengenelementes. Zumindest deutet der mehrfach nachgewiesene Rückgang der Steinepisoden bei einer alleinigen Magnesiumtherapie darauf hin, daß die Einflußnahme des Magnesiums auf Keimbildung, Kristallwachstum und Aggregation im metastabilen, schwach übersättigten Bereich zu suchen ist, oder aber eine noch ungeklärte Beeinflussung des Oxalat- und/oder Kalziumstoffwechsels stattfindet [22, 27, 34, 38].

Das Risiko der Bildung kalziumhaltiger Steine wird u. a. durch zwei chemische Hauptfaktoren bestimmt [37]. Es sind einmal die Kalzium- und Oxalatkonzentrationen im Urin, sowie die Höhe der schützenden Inhibitoraktivität gegenüber der Kalzium-Oxalat-Kristallisation. Das sogenannte thermodynamische Steinbildungsrisiko wird durch die überkritische Größe der freien Konzentrationen von Kalzium und Oxalat charakterisiert. Inhibitoren (z. B. Zitrat, Magnesium) beeinflussen das Konzentrationsniveau der freien Oxalat- und Kalziumionen [30, 35].

Neben pathologischen Variationen verschiedener Harnparameter können morphologische Veränderungen im Bereich des Nierenbeckenkelchsystems (NBKS) das Harnsteinbildungsrisiko erhöhen [39].

Achilles u. Mitarb. [1] wiesen mit ihren Untersuchungen darauf hin, daß die Konzentrationswerte

Gleichung 1

$$\log \frac{\pi}{\pi_N} = 1,0 \log \frac{Ox}{Ox_N} + 0,8 \log \frac{Ca}{Ca_N} - 0,21 \log \frac{Cit}{Cit_N} - 0,19 \log \frac{Mg}{Mg_N} - 0,073 \log \frac{SO_4}{SO_{4N}} - 0,2 \log \frac{Na}{Na_N} - 0,085 \log \frac{K}{K_N}$$

Konzentrationsnormalwerte (1): (Ox_N) = 0,14 mmol/l;

(Ca_N) = 3,8 mmol/l; ($Citr_N$) = 2,1 mmol/l; (Mg_N) = 2,9 mmol/l;

(Na_N) = 110 mmol/l; (K_N) = 38 mmol/l; (SO_{4N}) = 24,7 mmol/l

der komplexchemisch wirksamen Bestandteile einen unterschiedlichen Einfluß auf das Kalzium-Oxalat-Aktivitätsprodukt π nehmen (siehe Gleichung 1).

Die Autoren ordneten zunächst die Totalkonzentrationen von Kalzium, Oxalat, Magnesium, Zitrat und Sulfat in eine Approximationsgleichung und erweiterten diese später mit Natrium und Kalium (Gleichung 1) [26].

π_N ist der mittlere π -Wert gesunder Normalpersonen, $\log \frac{\pi}{\pi_N}$ -Werte > 0 demonstrieren ein erhöhtes Steinbildungsrisiko [18]. Die Bedeutung einzelner Harnparameter und morphologischer Meßdaten bei der Diagnostik von möglichen Harnsteinbildungsrisiken kann durch diskriminanzanalytische Berechnungen überprüft werden [2, 33]. Unter Berücksichtigung ihrer gegenseitigen Korrelation und dem Maß an Unentbehrlichkeit lassen sich die sogenannten Variablen multivariat auf ihre Trenneigenschaften überprüfen. Es ergeben sich Häufigkeitsverteilungen, die eine statistische Trennung der zu untersuchenden Gruppen erlauben.

Die Diskriminanzfunktion (Trennfunktion) der Form (Gleichung 2):

Gleichung 2

$$X = ax_1 + bx_2 + \dots + mx_n$$

mit den Meßparametern $x_1 \dots x_n$ und den Faktoren $a \dots m$ wird zur Berechnung einer dimensionslosen Größe X für eine ausgewählte Versuchsperson benutzt [5]. Die jeweiligen Vorzeichen sind nicht als Hinweis zu verstehen, daß den entsprechenden

Faktoren eine fördernde oder hemmende Wertigkeit zugeordnet wird. Sie ergeben sich aus den vorausgehenden mathematischen Diskriminanzberechnungen. Ebenso lassen sich die Parameter der errechneten Diskriminanzfunktion nicht im Sinne einer Rangfolge interpretieren. Sie sind das Ergebnis einer Merkmalsreduktion und haben als Summe den größten Einfluß auf den Diskriminanzwert X .

Die vorliegenden Untersuchungen sollen den Stellenwert von Magnesium im Rahmen der Erkennung von Risikosituationen beim Kalzium-Oxalat-Steinleiden mathematisch determinieren, wobei Korrelationen zu sowohl bekannten klinisch-chemischen als auch erst in letzter Zeit untersuchten morphologischen Parametern des NBKS berücksichtigt werden.

Material und Methoden

1. In 24-Stunden-Portionsurinen von 20 idiopathischen Kalzium-Oxalat-Steinpatienten und 10 Normalpersonen wurden folgende Harnparameter bestimmt: Ca, Mg: atomabsorptionsspektrophotometrisch AAS 1 (VEB Carl Zeiss Jena), Oxalat: kolorimetrisch mod. Methode Berg u. Mitarb. [6], Digitalphotometer (Eppendorf); Zitrat: enzymatisch mit Zitratlyase (Boehringer), Digitalphotometer (Eppendorf); K, Na: flammenphotometrisch, Flapho (Eppendorf); anorg. Sulfat: nephelometrisch [8], Digitalphotometer (Eppendorf).

Die Sammelperioden erstreckten sich auf jeweils sechsstündliche Intervalle über

2–3 Tage. Die Verrechnungen erfolgten in mmol/l. Für die einzelnen Portionsurine wurde das Kalzium-Oxalat-Aktivitätsprodukt (Gleichung 1) bestimmt und die Wertigkeit sowohl der Sammelintervalle als auch der Parameter diskriminanzanalytisch ermittelt. Alle mathematischen Untersuchungen wurden mit dem IBM/360-Computer (USA) durchgeführt. Die statistische Prüfung der Signifikanzen erfolgte mit dem zweiseitigen t-Test nach Student [20] nach vorheriger Bestätigung der Normalverteilung (X^2 -Test). Gegenübergestellt wurden die Ergebnisse der Portionsurine im gleichen Zeitintervall.

2. In weiterführenden Untersuchungen bestimmten wir in 0–6 Uhr-Portionsurinen von 95 Normalpersonen und 82 idiopathischen Kalzium-Oxalat-Steinpatienten die Konzentrationswerte (mmol/l) folgender Harnparameter: Ca, Mg, Oxalat, Zitrat, K, Na (Methoden s. o.), Cl: Chloridtitrator („Radiometer“, Kopenhagen); Harnsäure: enzymatisch, Uricquant (Boehringer); Phosphat: kolorimetrisch nach 2. AB der DDR; Kreatinin: kolorimetrisch nach 2. AB der DDR. Bei der Ermittlung des Kalzium-Oxalat-Aktivitätsproduktes berechneten wir anorg. Sulfat nicht mit. Die anschließenden diskriminanzanalytischen Verrechnungen berücksichtigten weiterhin Geschlecht, Alter, Ausscheidungsmenge (ml), pH-Wert (Bestimmung mit Indikatorpapier).

3. In einer dritten Untersuchungsreihe wurden morphologische Variationen der NBKS in i. v. Urogrammen ermittelt, wobei 24 Parameter zur Auswertung kamen [40]. Diese Meßgrößen (Winkel, geometrische Abmessungen und abzählbare Größen) ließen sich aus Ausscheidungs-

urogrammen entnehmen (Patienten und Normalprobanden in Horizontallage ohne Ureterenkompensation), die Transformation der Abmessungen und Flächenwerte erfolgte im Maßstab 1:1. Zur Flächenmessung diente ein Planimeter.

Die Normalgruppe umfaßte 27, die Gruppe der Kalzium-Oxalat-Steinpatienten 54 Probanden.

Gleichzeitig bestimmten wir bei allen Versuchsteilnehmern folgende Meßgrößen im 0–6 Uhr-Portionsurin: Ca, K, Na, Mg, Oxalat, Zitrat, Harnsäure,

Kreatinin (Bestimmungsmethoden s. o.), Harnmenge (ml), Harndichte ($1000 \cdot \text{g}/\text{cm}^3$): Urometer, Harnviskosität (mPa · s): Hoppler-Viskosimeter, Osmolalität (mosmol/kg): Halbmikro-Osmometer (Knauer).

Die Methoden zur Messung der proteolytischen Aktivität,

$$\frac{\text{nMol Arginin}}{\text{min} \cdot \text{ml}}$$

der Inhibitorindizes und die Ermittlung des Mukopolysaccharidgehaltes (mg/100 ml) können dem Schrifttum entnommen werden [9, 11, 13, 23].

Tab. 1: $\log \frac{\pi}{\pi_N}$ — Mittelwerte im Tagesprofil bei 10 Normalpersonen und 20 Kalzium-Oxalat-Steinpatienten, $\log \frac{\pi}{\pi_N}$ — Mittelwerte und Standardabweichungen

Sammelperiode	Normalpersonen	Steinpatienten	$\alpha < 0.01$	$\alpha < 0.05$
0–6 Uhr	\bar{x} : 0.05 s: 0.24	\bar{x} : 0.14 s: 0.26	n.s.	s.
6–12 Uhr	\bar{x} : -0.11 s: 0.21	\bar{x} : 0.04 s: 0.30	n.s.	s.
12–18 Uhr	\bar{x} : -0.02 s: 0.23	\bar{x} : 0.07 s: 0.32	n.s.	n.s.
18–24 Uhr	\bar{x} : 0.02 s: 0.27	\bar{x} : 0.12 s: 0.26	n.s.	n.s.

n.s.: nicht signifikant s: signifikant

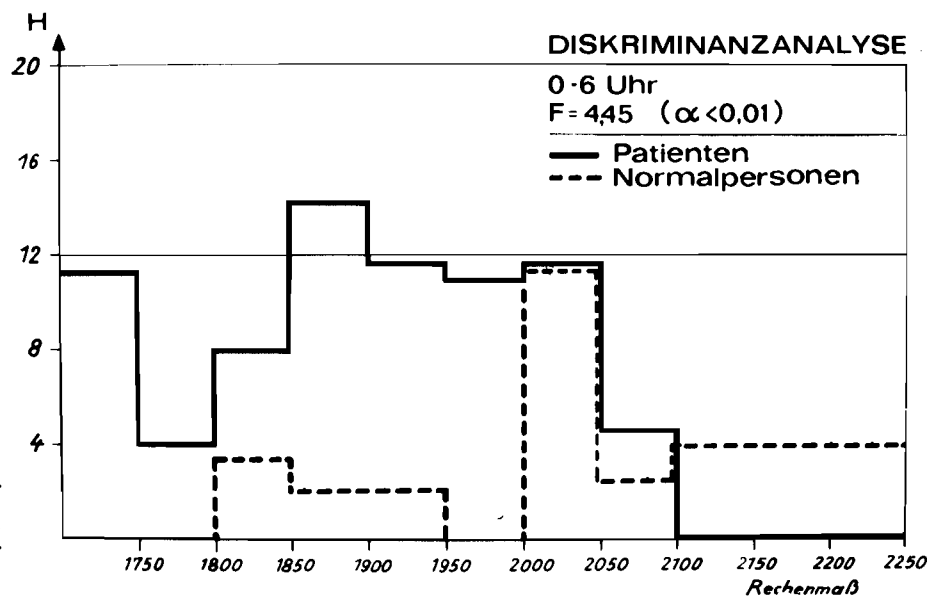


Abb. 1: Häufigkeitsverteilung des Rechenmaßes nach diskriminanzanalytischer Verrechnung von 7 Variablen im 0–6 Uhr-Portionsurin und Merkmalsreduktion auf 4 Merkmale entsprechend der Diskriminanzfunktion: $x = 5,8$ (Sulfat) + 1,6 (Kalzium) – 3,6 (Kalium) – 4,4 (Oxalat) (10 Normalpersonen und 20 Kalzium-Oxalat-Steinpatienten)

Ergebnisse

1. Kalzium-Oxalat-Aktivitätsprodukte und diskriminanzanalytische Verrechnung sechsstündlicher Portionsurine

Die $\log \frac{\pi}{\pi_N}$ -Mittelwerte der Versuchsgruppen im Tagesprofil zeigt Tabelle 1. Sie läßt erkennen, daß sich nur die 0–6 Uhr und 6–12 Uhr-Portionsurine der Normalpersonen und Steinpatienten mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha < 5\%$ signifikant unterscheiden lassen.

Zur diskriminanzanalytischen Verrechnung wurden die Logarithmen der durch die Normalwerte dividierten Konzentrationswerte von 7 Harnparametern der Gleichung 1/Tabelle 1 verwendet [26]. Abb. 1 zeigt die Häufigkeitsverteilung des Rechenmaßes für Patienten und Normalpersonen im 0–6 Uhr-Portionsurin. Die Diskriminanzanalyse gestattet in diesem Zeitintervall eine signifikante Unterscheidung zwischen Kontrollgruppen und den Kalzium-Oxalat-Steinpatienten mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\leq 1\%$.

In allen anderen Sammelintervallen konnte keine sichere Trennung nachgewiesen werden. Als Trennfunktion ergibt sich Gleichung 3:

$$\text{Gleichung 3} \\ X = 5,8 \text{ (Sulfat)} + 1,6 \text{ (Kalium)} - 3,6 \text{ (Kalzium)} - 4,4 \text{ (Oxalat)}$$

In sämtlichen Portionsurinen gehen mit betragsmäßig größten Koeffizienten die genannten Parameter hervor. Zusätzlich erscheint im 6–12 Uhr-Portionsurin der Koeffizient von Magnesium. Diese Ergebnisse sind Ausgangspunkt der sich anschließenden Untersuchungen, wobei die Suche nach weiteren Meßdaten folgerichtig ist, um die Trennung zwischen Normalpersonen und Steinpatienten noch aussagekräftiger zu gestalten.

2. Das mathematisch geschätzte Steinbildungsrisiko bei erweitertem Variabelbereich

Die errechneten $\log \frac{\pi}{\pi_N}$ -Mittelwerte zeigen folgendes Bild:

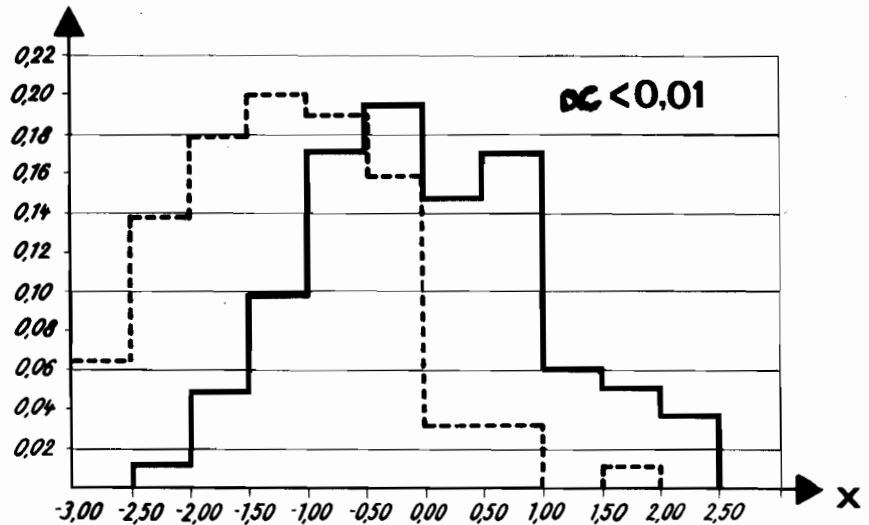


Abb. 2: Häufigkeitsverteilung des Rechenmaßes nach diskriminanzanalytischer Verrechnung von 13 Variablen und Merkmalsreduzierung auf 3 Merkmale entsprechend der Diskriminanzfunktion:

$$x = 1,8 \cdot 10^{-1} \text{ (Kalzium)} + 2,7 \cdot 10^{-1} \text{ (Magnesium)} - 1,2 \cdot 10^{-1} \text{ (Zitrat)}$$

(95 Normalpersonen und 82 Kalzium-Oxalat-Steinpatienten)

Normalprobanden: $0,04 \pm 0,31$

$\alpha < 5\%$

Steinpatienten: $0,31 \pm 0,28$

Werden die in Gleichung 1 fixierten Merkmale um die Bestimmung von Geschlecht, Alter, Urinmenge, pH-Wert, Chlorid und Kreatinin erweitert, ergeben sich bei Berücksichtigung dieser Daten der auch zahlenmäßig vergrößerten Versuchsgruppen folgende Diskriminanzfunktionen mit 7 (Gleichung 4), 4 (Gleichung 5) bzw. 3 Variablen (Gleichung 6, Abb. 2) [2, 7]. Das Maß der Trennungsgüte wird durch den Mißklassifikationsfehler bestimmt, der angibt, wieviel Prozent der Probanden sich nach Einsetzen der aktuellen Werte nicht richtig einordnen lassen können und sich im Überschneidungsbereich der Normalgruppe und der Gruppe der Steinpatienten befinden.

$$\text{Gleichung 4} \\ x = 2,2 \cdot 10^{-2} \text{ (Lebensalter)} \\ + 3,9 \cdot 10^{-3} \text{ (Harnmenge)} \\ - 9,1 \cdot 10^{-3} \text{ (Chlorid)} \\ + 1,8 \cdot 10^{-1} \text{ (Kalzium)} \\ + 3,0 \cdot 10^{-1} \text{ (Magnesium)} \\ - 8,0 \cdot 10^{-1} \text{ (Zitrat)} \\ + 9,3 \cdot 10^{-3} \text{ (Natrium)}$$

$$\text{Gleichung 5} \\ x = 4,6 \cdot 10^{-3} \text{ (Harnmenge)} \\ + 1,8 \cdot 10^{-1} \text{ (Kalzium)} \\ + 3,0 \cdot 10^{-1} \text{ (Magnesium)} \\ - 6,2 \cdot 10^{-1} \text{ (Zitrat)}$$

Gleichung 6

$$x = 1,8 \cdot 10^{-1} \text{ (Kalzium)} \\ + 2,7 \cdot 10^{-1} \text{ (Magnesium)} \\ - 1,2 \cdot 10^{-1} \text{ (Zitrat)}$$

(Mißklassifikationsfehler: 27,7 %)

Werden anlässlich der diskriminanzanalytischen Untersuchungen die absoluten Mengenausscheidungen (mmol/d) berücksichtigt, dann ergibt sich nach Merkmalsreduktion Gleichung 7:

$$\text{Gleichung 7} \\ x = 8,8 \cdot 10^{-1} \text{ (Magnesium)} \\ + 7,7 \cdot 10^{-1} \text{ (Kalzium)} \\ + 2,9 \text{ (Oxalat)}$$

(Mißklassifikationsfehler: 22,6 %)

3. Diskriminanzanalytische Verrechnung morphologischer Parameter von Nierenbeckenkelchsystemen und lithogenetisch wichtiger Harnsubstanzen

Bei einer Merkmalsreduktion auf insgesamt 5 Parameter läßt sich folgende Diskriminanzfunktion ermitteln (Gleichung 8):

$$\text{Gleichung 8} \\ x = -0,02 \text{ (Natrium)} \\ - 0,19 \text{ (Enzyminhibitoraktivität)} \\ - 2,24 \cdot 10^{-3} \text{ (Gesamtfläche)} \\ + 9,13 \cdot 10^{-3} \text{ (Dichte)} \\ + 0,84 \text{ (pH)}$$

Mit einem Mißklassifikationsfehler von 14,8 % wird für Stein-

patienten und Normalpersonen die schärfste Trennung erreicht.

Bei Verwendung von drei Meßgrößen ergibt sich ein Einordnungsfehler von 17,3 %. Die Gleichung entspricht Gleichung 8 ohne Dichte und pH.

Diskussion

Der Gesamtkomplex der Kalzium-Oxalat-Steingenese kann nur unter dem Gesichtspunkt betrachtet werden, daß verschiedene chemische und morphologische Parameter die Lithogenese in protektiver oder inhibitorischer Richtung beeinflussen.

Die Wichtigkeit einzelner Substanzen und Daten im Biosystem Niere erschwert sich zweifellos durch örtliche und zeitliche Variabilitäten, durch individuelle Eigenheiten und nicht zuletzt durch bekannte oder unbekannte Interaktionen im Sinne einer gegenseitigen Beeinflussbarkeit.

So ist es nicht verwunderlich, daß der Stellenwert des Magnesiums von verschiedenen Autoren anhand der von ihnen durchgeführten Versuchsserien unterschiedlich eingeordnet wird [3, 38].

Mit der Diskriminanzanalyse ist uns eine Möglichkeit gegeben, die Vielzahl der Faktoren einer kritischen Analyse zu unterziehen, wobei gegenseitige Korrelationen und das Maß der Unentbehrlichkeit für weiterführende Diskussionen richtungsweisend sind. Die Stabilität der einflußreichsten Parameter ergibt sich aus den in Aufbau- und Reduktionsverfahren ermittelten Diskriminanzfunktionen [5]. Diesbezügliche praxisrelevante Forschungsergebnisse wurden bereits vorgestellt [16].

Selbst mit dem Verrechnungsangebot von insgesamt 41 Variablen sind noch nicht alle, das Steinbildungsrisiko bestimmende Merkmale, berücksichtigt. Zum Beispiel fehlt ein Großteil der im Harn vorkommenden Einzelenzyme und Proteine, sie sind zumindest in der Gesamtdarstellung der Enzyminhibitorkonzentration

und bei der Messung der proteolytischen Aktivität pauschal erfaßt.

Zum anderen läßt die Ermittlung morphologischer Parameter am NBKS nur zweidimensionale Angaben zu. Sie können nur annähernd die Dreidimensionalität der Niere reflektieren.

Die im ersten Versuchsteil aufgezeigten Ergebnisse lassen für Magnesium eine untergeordnete Rolle im Sinne der Erkennbarkeit des aktuellen Steinbildungsrisikos erkennen. Erwartungsgemäß dominieren die Kalzium- und Oxalatkonzentrationen.

Das Bild ändert sich mit der zahlenmäßigen Erweiterung sowohl der Variablen als auch der Versuchspersonen im zweiten Versuchsteil. Hier läßt sich selbst nach drastischer Merkmalsreduktion Magnesium im entscheidenden „Vorfeld“ finden, wobei sicherlich Gleichung 6 mit Kalzium, Magnesium und Zitat den bisher bekanntgewordenen Gegebenheiten in der Urolithiasisgrundlagenforschung entspricht. Nach den vorliegenden Berechnungen würde es also reichen, die aktuellen Konzentrationswerte der Parameter in die Diskriminanzfunktion einzuordnen und entsprechend dem „X-Wert“ eine Gefährdungszuordnung der Einzelperson zu ermitteln. Werden die Ausscheidungsmengen bei den diskriminanzanalytischen Verrechnungen verwendet, steht Magnesium ebenfalls an vorderer Stelle, gemeinsam mit Kalzium und Oxalat. Es zeigt sich also, daß Magnesium ein hoher Stellenwert in der Kalzium-Oxalat-Steingenese zugeordnet werden muß.

Die Ergebnisse der dritten Versuchsreihe gestatten nur indirekt eine Bestätigung dieser Aussage; allerdings ist die Zahl der Variablen wesentlich erhöht. Erst bei der Erfassung von 10 Parametern kann Magnesium als Trennparameter eingeordnet werden. Es dominieren die Natriumkonzentration (?), Enzyminhibitoraktivität und NBKS-Gesamtfläche.

Natrium korreliert wiederum u. a. mit Magnesium, wird also möglicherweise direkt oder indirekt beeinflusst. Nähere Untersuchungen gibt es darüber nicht.

Obwohl trotz vielfältiger Bemühungen die Rolle organischer Harninhaltsstoffe in ihrer Wechselwirkung mit anderen harnpflichtigen Substanzen nicht sicher geklärt scheint, haben Börner u. Mitarb. [13] anhand ihrer diskriminanzanalytischen Untersuchungen unter Einbeziehung der Enzyminhibitoraktivität und Mucopolysaccharidkonzentrationen eine beachtliche Trennschärfe zwischen Normalpersonen und Kalzium-Oxalat-Steinpatienten erzielt.

Bei der nichtelementaren Diskriminanzfunktion mit 5 Variablen (Optimalmenge aus 18 Variablen) war Magnesium im „Mittelfeld“ zu finden.

Nach den uns vorliegenden Ergebnissen und den praktischen Erkenntnissen der Harnsteindispenaire ist es zunächst sicher sinnvoll, die Gleichungen 6 und 7 bei der Abschätzung des aktuellen Steinbildungsrisikos zu verwenden.

Obwohl Gleichung 8 den niedrigsten Mißklassifikationsfehler aufweist, sind einige der aufgelisteten Parameter in ihrer Einflußnahme auf die Kalzium-Oxalat-Harnsteingenese noch nicht ausreichend erforscht. Würde der Merkmalsbereich um zusätzlich fünf Variable erweitert werden (das entspricht einer Merkmalsreduktion auf 10 Parameter unter Einbeziehung von Magnesium) erhöht sich gleichzeitig der Mißklassifikationsfehlerbereich, die Trennung Normalpersonen/Steinpatienten wird unschärfer bei gesteigertem Meßdatenpotential und Aufwand.

In einer umfangreichen Therapieverlaufsstudie überprüfen wir derzeit die klinisch-praktische Relevanz von Gleichung 8.

Zusammenfassend stellten wir bei unseren Untersuchungen fest, daß bei der Bestimmung konventioneller lithogener Harnparame-

ter Magnesium einen vorderen Stellenwert einnimmt, dieser sich jedoch bei Einbeziehung weiterer, z. T. noch nicht genau untersuchter Meßdaten, nicht halten läßt.

Ausgehend von den technischen Möglichkeiten einer durchschnittlich ausgestatteten Harnsteindispensaire ist es weiterhin erforderlich, die Magnesiumkonzentration- und -ausscheidung in die Abschätzung des aktuellen Harnsteinbildungsrisikos einzubeziehen und die sich daraus ergebenden therapeutischen Notwendigkeiten, z. B. im Sinne einer Magnesiumsubstitution, abzuleiten.

Literatur

- [1] *Achilles, W., G. A. Cumme und M. Scheffel*: Investigation of complex chemical equilibria in urinary systems with respect to calcium oxalate formation. *Urolithiasis Research*, Plenum Press, New York/London 1976, S. 229–232.
- [2] *Ahrens, H. und J. Läuter*: Mehrdimensionale Varianzanalyse. Akademie-Verlag, Berlin 1974.
- [3] *Baltzer, G.*: Magnesium in der Urologie — ein Fortschrittsbericht. *Magnesium-Bulletin* 3 (1981) 282–287.
- [4] *Berg, W., A. Hesse und H.-J. Schneider*: A contribution to the formation mechanism of calcium oxalate urinary calculi. III. On the role of magnesium in the formation of oxalate calculi. *Urol. Res* 4 (1976) 161–167.
- [5] *Berg, W., R. H. Börner, P. Brundig, E. Schulz, H.-J. Schneider, F. Mäurer, P. Schorch und G. Beck*: Diagnostischer Wert von Gefährdungsformeln für die Erfassung von Bildungsrisiken bei der Calciumoxalat-lithiasis. VII. Jenaer Harnsteinsymposium, Symposiumsbericht Jena 1982, S. 125–132.
- [6] *Berg, W., B. Gutsche, F. Schäfer, G. Klinger und A. Hesse*: Eine modifizierte Methode zur quantitativen Oxalsäurebestimmung im Harn. *Z. Urol. u. Nephrol.* 72 (1979) 323–330.
- [7] *Berg, W., F. Mäurer, P. Brundig, C. Bothor und E. Schulz*: Possibilities of computing urine parameters as a means of classification of normals and patients suffering from calcium oxalate lithiasis. *Eur. Urol.* 9 (1983) 353–358.
- [8] *Bergland, F. und B. Sörbo*: Turbidimetric analysis of inorganic sulfate in serum, plasma and urine. *Scand. J. Clin. Invest.* 12 (1960) 147.
- [9] *Beyer, H.*: Lehrbuch der organischen Chemie. S. Hirzel Verlag, Leipzig 1961, S. 702.
- [10] *Bisaz, S., R. Felix, W. F. Neumann und H. Fleisch*: Qualitative determination of inhibitors of calcium phosphate precipitation in whole urin. *Mineral Electrolyte Metab.* 1 (1977) 74–81.
- [11] *Bothor, C. D., W. Berg, R. H. Börner und M. Jakob*: Gelmodell zur Messung von Kristallisationsinhibitoraktivitäten. *Z. Urol. u. Nephrol.* 74 (1982) 689–698.
- [12] *Börner, R. H. und H.-J. Schneider*: Ist die Matrixtheorie heute noch von Bedeutung? *Z. Urol. u. Nephrol.* 74 (1982) 463–468.
- [13] *Börner, R. H., P. Brundig, F. Mäurer, W. Berg und W. Baumann*: Über den Einfluß proteolytischer Fermente, Elektrolyte und anderer Faktoren auf die Kristallisation von Kalziumoxalat im Urin. *Z. Urol. u. Nephrol.* 76 (1983) 327–331.
- [14] *Brundig, P. und H.-J. Schneider*: Der Einsatz von Magnesiumkarbonat als prophylaktische Maßnahme beim Kalziumoxalatsteinleiden — erste klinische Ergebnisse. *Magnesium-Bulletin* 5 (1983) 3–6.
- [15] *Brundig, P., W. Berg und H.-J. Schneider*: The influence of magnesium chloride on blood and urine parameters in calcium oxalate stone patients. *Eur. Urol.* 7 (1981) 97–99.
- [16] *Brundig, P., F. Mäurer, W. Berg und R. H. Börner*: Diskriminanzanalytische Verrechnungen verschiedener Urinparameter und deren Wertigkeit bei Streßuntersuchungen. VIII. Jenaer Harnsteinsymposium, Symposiumsbericht Jena 1984, S. 107–109.
- [17] *Brundig, P., W. Berg, J. Naumann, H. Hoppe, G. A. Cumme, W. Achilles und H.-J. Schneider*: Die Erkennung von Gefährdungsmomenten durch Berechnung des thermodynamischen Harnsteinbildungsrisikos beim Kalziumoxalat-Harnsteinleiden. *Erg. exp. Med.* 43 (1983) 153–158.
- [18] *Brundig, P., W. Berg, J. Naumann, H. Hoppe, G. A. Cumme, W. Achilles und H.-J. Schneider*: Kalzium-Oxalat-Aktivitätsprodukte und diskriminanzanalytische Verrechnungen von Harnparameter als Grundlage eines Kalzium-Oxalat-Screening-Programmes. *Urologe A* 19 (1980) 54–56.
- [19] *Buddecke, E.*: Grundriß der Biochemie. Walter de Gruyter, Berlin/New York 1974, S. 277.
- [20] *Cavalli-Sforza, L.*: Biometrie-Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1969, S. 72.
- [21] *Cramer, W.*: Experimental production of kidney lesions by diet. *Lancet* 2 (1932) 174–178.
- [22] *Desmars J. F. und R. Tawashi*: Dissolution and growth of calcium oxalate monohydrate. I. Effect of magnesium and pH. *Biochim. biophys. acta* 313 (1973) 256–267.
- [23] *Dische, Z.*: A new specific color reaction of hexuronic acids. *J. Biol. Chem.* 167 (1947) 189–198.
- [24] *Dulce, H. J.*: Biochemie der Steinauflösung durch Komplexbildner. Verhandlungsbericht 19. Tagung Ges. Urol. 1961 Köln. Springer Verlag, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1962, S. 183–190.
- [25] *Hammersten, G.*: Eine experimentelle Studie über Calciumoxalat als Steinbildner in den Harnwegen: speziell mit Rücksicht auf die Bedeutung des Magnesiums. Harrassowitz, Leipzig (1936) 1–155.
- [26] *Hesse, A. G. A. Cumme, H. Hoppe, W. Achilles, W. Berg, P. Brundig und H.-J. Schneider*: Untersuchungen zum Steinbildungsrisiko. V. Jenaer Harnsteinsymposium, Symposiumsbericht Jena 1978, S. 83.
- [27] *Johannson, G., U. Backman, B. G. Danielson, B. Fellström, S. Ljunghall und B. Wikström*: Magnesium metabolism in renal stone former. Effects of therapy with magnesiumhydroxide. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 53 (1980) 125–130.
- [28] *Klemperer, G. und F. Trischler*: Untersuchungen über Herkunft und Löslichkeit der im Urin ausgeschiedenen Oxalsäure. *Z. Klin. Med.* 44 (1902) 337–366.
- [29] *Knappwost, A. und E. Matouschek*: Experimentelle Untersuchungen zur Löslichkeitsbeeinflussung mineralischer Konkreme. *Urol. int.* 28 (1973) 9–20.
- [30] *Knappwost, A. und E. Matouschek*: Zur Beeinflussung der Citraurausscheidung im Harn. In: *W. Vahlen-sieck, G. Gasser*: Pathogenese und Klinik der Harnsteine III. Steinkopff Verlag, Darmstadt 1975, S. 58–66.
- [31] *Malek, R. S., R. M. Wilkiemeyer und W. H. Boyce*: The stone forming kidney: a study of functional differences between individual kidneys in idiopathic renal lithiasis. *J. Urol.* 116 (1976) 11–14.
- [32] *Matouschek, E. und R. D. Huber*: Urolithiasis: Pathogenese, Diagnostik, Therapie. F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart/New York 1981, S. 73.
- [33] *Morrison, D. F.*: Multivariate statistical methods. Mc Graw-Hill, New York 1967.
- [34] *Prien, E. L. und S. F. Gershoff*: Magnesium oxide pyridoxale therapy for recurrent calcium oxalate calculi. *J. Urol.* 112 (1974) 509–510.
- [35] *Robertson, W. G.*: Physical chemical aspects of calcium stone formation in the urinary tract. *Urolithiasis Research*, Plenum Press, New York/London 1976 S. 25–39.
- [36] *Robertson, W. G., F. Knowles und M. Peacock*: Urinary acid mucopoly-

- saccharide inhibitors of calcium oxalate crystallisation. Urolithiasis Research, Plenum Press, New York/London 1976, S. 331 – 334.
- [37] *Robertson, W. G., D. B. Morgan, D. H. Marshall, M. Peacock und B. E. C. Nordin*: Risikofaktoren bei der Kalziumsteinbildung. V. Jenaer Harnsteinsymposium, Symposiumbericht Jena 1978, S. 45 – 52.
- [38] *Schneider H.-J. und P. Brundig*: Magnesium in der Urologie. *Magnesium-Bulletin* 3 (1981) 288 – 297.
- [39] *Schulz, E. und H.-J. Schneider*: Der mögliche Einfluß der Form des Nierenbeckenkelchsystems auf die Harnsteinogenese. Ungarischer Urologenkongreß 1981, Kecskemet.
- [40] *Schulz, E., R. H. Börner, P. Brundig und F. Mäurer*: Zur Wertigkeit von Einflußgrößen auf die Kalziumoxalatsteinogenese. (In Vorbereitung)
- [41] *Streng, A., A. Hesse, D. Bach und W. Vahlensieck*: Mg-Ausscheidung im Harn unter Normal- und Standardkost bei Gesunden und Harnsteinpatienten. *Magnesium Bulletin* 2 (1980) 103 – 107.
- [42] *Takasaki, E.*: The magnesium: calcium ratio in the concentrated urines of patients with calcium oxalate calculi. *Invest. Urol.* 10 (1973) 147 – 150.
- [43] *Terhorst, B. und H. Buss*: Tierexperimentelle Untersuchungen zur formalen Steinogenese. In: *W. Vahlensieck und G. Gasser*: Pathogenese und Klinik der Harnsteine II. Steinkopff Verlag, Darmstadt 1974, S. 25 – 31.
- [44] *Terhorst, B. und D. Jonas*: Magnesiumstoffwechsel bei Harnsteinkranken. In: *W. Vahlensieck und G. Gasser*: Pathogenese und Klinik der Harnsteine II. Steinkopff Verlag, Darmstadt 1974, S. 81 – 85.

Für die Verfasser: Dr. med. P. Brundig,
Klinik für Urologie der Friedrich-Schiller-
Universität, DDR-6900 Jena