

Säure-Basen-Störungen und Nierensteine

D. G. Fuster

Der Nephrologe
Zeitschrift für Nephrologie und
Hypertensiologie

ISSN 1862-040X

Nephrologe
DOI 10.1007/s11560-017-0200-8

++ 10 Jahre Der Nephrologe ++

ONLINE FIRST

Der Nephrologe

Zeitschrift für Nephrologie und Hypertensiologie
Organ der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin | Organ des Berufsverbandes Deutscher Internisten

10 Jahre Der Nephrologe

Die wichtigsten nephrologischen Ereignisse der letzten Jahre im Überblick
Indexed in Scopus

Molekulare Mechanismen von Nierenwachstum und kompensatorischer Hypertonie
Rolle der p70S6-Kinase bei immunologisch bedingtem Transplantatversagen

Sonographie in der Diagnostik des akuten Nierenversagens

CME

7. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie Berlin 12.–15.09.2015

www.DerNephrologe.de
www.springermedizin.de

Springer Medizin

Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer Medizin Verlag GmbH. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Nephrologe

<https://doi.org/10.1007/s11560-017-0200-8>

© Springer Medizin Verlag GmbH 2017

Redaktion

U. Heemann, München

R. P. Wüthrich, Zürich



CrossMark

D. G. Fuster

Universitätsklinik für Nephrologie und Hypertonie, Bern, Schweiz

Säure-Basen-Störungen und Nierensteine

Physiologische Grundlagen der renalen Säure-Basen-Regulation

Durch die Ausscheidung nichtvolatiler Säureäquivalente und Rückresorption von glomerulär filtriertem Bikarbonat nimmt die Niere eine zentrale Rolle in der Aufrechterhaltung des Säure-Basen-Gleichgewichts ein. Dabei sind Ausmaß und Geschwindigkeit der Herausforderungen für die Niere gigantisch. Täglich wird dem Extrazellulärraum durch Ernährung und gastrointestinale Basenverluste etwa 1 mmol Wasserstoff(H⁺)-Ionen pro kg Körpergewicht zugeführt, wobei die konstant zu haltende H⁺-Konzentration in der Extrazellulärflüssigkeit nur gerade 1–2 µmol/l beträgt. Die Toleranz des Organismus gegenüber Abweichungen im Säure-Basen-Gleichgewicht ist klein, und oberstes Prinzip ist hierbei die Stabilität im „milieu intérieur“. In einem ersten Abwehrschritt werden die zugeführten H⁺-Ionen durch extra- und intrazelluläre Puffer neutralisiert, danach durch die Nieren ausgeschieden. Bei der renalen Säureausscheidung spielen erneut Puffersysteme eine zentrale Rolle. Um die täglich zugeführten H⁺-Ionen ohne Urinpuffer renal zu eliminieren, müsste der Urin-pH-Wert auf unter 2 gesenkt werden können, was physiologisch nicht möglich ist. Die renale Säureausscheidung erfolgt daher durch die Titrierung von Puffern im Urin: Ammoniak (pK_a: 9,25), Phosphat (pK_a: 2,1, 7,2 und 12,3), Zitrat (pK_a: 2,9, 4,3 und 5,2), Kreatinin (pK_a: 5,0) und Urat (pK_a: 5,3). Unter physiologischen Bedingungen werden H⁺-Ionen je hälftig durch Ammoniak und titrierbare Säuren (Phosphat, Zitrat, Kreatinin, Urat) eli-

miniert. Bei Anfall großer Säuremengen wie bei systemischer Azidose kann nur die Ammoniakausscheidung im Urin quantitative relevant gesteigert werden (bis zu 10-fach).

Einfluss von Säure-Basen-Störungen auf die Lithogenizität des Urins

Säure-Basen-Störungen wirken sich stark auf die Urinzusammensetzung aus. Dabei kann sich die Lithogenizität des Urins erhöhen oder erniedrigen. Eine metabolische Azidose führt durch direkte Hemmung der proximal tubulären Phosphatresorption, vermehrte Phosphatfreisetzung aus dem Knochen und gesteigerte intestinale Phosphataufnahme zu einer Erhöhung der renalen Phosphatausscheidung [2, 3, 34]. Bei der metabolischen Azidose kann zudem eine sehr ähnliche Adaptation der Kalziurie beobachtet werden: Diese nimmt durch vermehrte Aufnahme im Darm und Freisetzung im Knochen sowie gleichzeitige Hemmung der renalen Resorption auf verschiedenen Ebenen (proximaler und distaler Tubulus) in der Niere zu [1, 3, 32]. Im Gegensatz dazu nimmt die renale Ausscheidung von Zitrat als wichtigstem endogenen Inhibitor der Steinbildung bei der metabolischen Azidose ab [27]. Grund dafür ist eine vermehrte proximale tubuläre Resorption. Auch eine rein intrazelluläre Azidose wie etwa bei Hypokaliämie stimuliert die proximale tubuläre Zitratresorption und kann so die Lithogenizität des Urins durch Abnahme der Zitraturie erhöhen. Zitrat hat im Urin eine duale Rolle als Base und Inhibitor der Steinbildung, gleichwohl genießt das Wiedererlangen der pH-Neutralität in der Azi-

dose oberste Priorität. Säure-Basen-Störungen haben mit der seltenen Ausnahme einer Ethylenglykolvergiftung keinen direkten Einfluss auf die Oxalatausscheidung im Urin. Eine Diarrhö mit metabolischer Azidose aufgrund einer intestinalen Malabsorption führt zwar zu einer sekundären Hyperoxalurie durch vermehrte intestinale Oxalatesorption, die Azidose selbst ist jedoch nicht ursächlich für die Hyperoxalurie verantwortlich.

Neben den Konzentrationen prolithogener (Kalzium, Phosphat, Oxalat) und antilithogener (Zitrat, Magnesium) Substrate spielt auch die H⁺-Konzentration im Urin (Urin-pH) bei der Nierensteinbildung eine entscheidende Rolle. Ein alkalischer Urin fördert die Bildung von Kalziumphosphatsteinen, im sauren Urin können sich Harnsäuresteine bilden. Die Kristallisation von Kalziumoxalat per se ist nicht pH-abhängig, aber Kalziumphosphatkristalle bilden den Nidus für Kalziumoxalatsteine, entweder als Apatit in den Randall-Plaques oder in Lösung als Brushit [11, 28]. Dadurch fördert die Kalziumphosphatkristallisation indirekt auch die Bildung von Kalziumoxalatsteinen. Systemische Säure-Basen-Störungen haben großen Einfluss auf den Urin-pH. Eine metabolische Azidose führt akut zu einem Abfall des Urin-pH auf Werte < 5,3, chronisch bei normaler Nierenfunktion oft zu einem Urin-pH-Wert von > 6 infolge des starken Anstiegs der Konzentration des Puffers Ammoniak im Urin. Die metabolische Alkalose geht mit einem hohen Urin-pH aufgrund einer erhöhten Bikarbonatausscheidung im Urin einher, und gleichzeitig findet sich auch eine hohe Zitraturie

Leitthema

Tab. 1 Einteilung der renal-tubulären Azidose

Segment	Klassifizierung	Klinik
Proximal	Typ II	Isoliert oder als Fanconi-Syndrom, Urin-pH < 6, keine Nephrolithiasis oder Nephrokalzinose Hypokaliämie und alkalischer Urin bei Therapie mit Alkali
Distal	Typ I	Hypokaliämie, Urin-pH > 6, Hypozitaturie, Hyperkalziurie, Kalziumphosphatnierensteine, Nephrokalzinose
	Typ IV	Hyperkaliämie, Urin-pH < 6, tiefes Ammoniak im Urin Erhöhte Inzidenz von Harnsäurenephrolithiasis bei niedrigem Urin-pH (<5,5)
Proximal und distal	Typ III	Urin-pH > 6, Hypozitaturie, Hyperkalziurie, Kalziumphosphatnierensteine, Nephrokalzinose

Tab. 2 Ätiologie und Klinik der distalen renal-tubulären Azidose Typ I

Aetiologie	Klinik	
Hereditär	AE1 (<i>SLC4A1</i> -Gen)	Erbgang autosomal-dominant oder autosomal-rezessiv, autosomal-rezessive Form mit hämolytischer Anämie
	B1-Untereinheit der V-ATPase (<i>ATP6V1B1</i> -Gen)	Erbgang autosomal-rezessiv, Innenohrschwerhörigkeit sehr häufig
	a4-Untereinheit der V-ATPase (<i>ATP6V0a4</i> -Gen)	Erbgang autosomal-rezessiv, Innenohrschwerhörigkeit gelegentlich
	Karboanhydrase (<i>CA2</i> -Gen)	Erbgang autosomal-rezessiv, Osteopetrose, kombiniert mit proximaler RTA
Erworben	Medikamente und Toxine	Amphotericin B, Azetazolamid, Topiramat, Lithium, Vanadium, Toluol, Zyklamid
	Tubulointerstitielle Erkrankungen	Obstruktive Uropathie, chronische Pyelonephritis, Nierentransplantation
	Autoimmunerkrankungen	Sjögren-Syndrom, primär biliäre Zirrhose, SLE
	Endokrine Hyperkalziurie	Primärer Hyperparathyreoidismus, Vitamin-D-Intoxikation
	Sekundär hereditär	Sichelzellanämie, Morbus Wilson, Morbus Fabry, hereditäre Fruktoseintoleranz, Ehlers-Danlos-Syndrom
	Diverse	Leberzirrhose, Markschwammniere, Paraproteinämie

AE1 „anion exchanger 1“, *SLC4A1* „solute carrier family 4 member 1“, *V-ATPase* „vacuolar ATPase“, *ATP6V1B1* „ATPase H+ transporting V1 subunit B1“, *ATP6V0a4* „ATPase H+ transporting V0 subunit a4“, *RTA* renal-tubuläre Azidose, *SLE* systemischer Lupus erythematoses

durch Hemmung der proximal tubulären Resorption.

Obwohl Säure-Basen-Störungen die Zusammensetzung und damit die Lithogenizität des Urins stark beeinflussen, kommt es erstaunlicherweise nur in sehr speziellen klinischen Situationen zu einer relevanten Häufung von Nierensteinen. Pathophysiologie und Therapieoptionen für die wichtigsten klinischen Entitäten werden im Folgenden einzeln erläutert.

Alkalischer Urin und Kalziumphosphatsteine

Bei einer renal-tubulären Azidose (RTA) liegt ein Defizit der renalen H⁺-Sekretion oder der Bikarbonatresorption vor. Obwohl beide Defizite eine hyperchlorämie (normale Anionenlücke) metabolische Azidose induzieren, sind die systemischen Auswirkungen ganz unterschiedlich. Historisch werden die tubulären Azidosen in die Klassen I bis IV eingeteilt (Tab. 1). Je nach Lokalisation des Defizits wird auch von einer proximalen oder distalen RTA gesprochen. Sowohl die RTA Typ I (hypokaliämie RTA) als

auch die RTA Typ IV (hyperkaliämie RTA) werden als distale RTAs bezeichnet. Im Gegensatz zur Typ-I-RTA ist die Typ-IV-RTA aber nicht mit kalziumhaltigen Nierensteinen, sondern mit Harnsäuresteinen assoziiert und wird deshalb dort separat besprochen.

Die distale RTA Typ I kann erworben oder genetisch vererbt sein (Tab. 2). Bei den genetischen Formen sind Mutationen des Anionenaustauschers AE1 (*SLC4A1* [„solute carrier family 4 member 1“-Gen) oder der V („vacuolar“-ATPase-Untereinheiten B1 (*ATP6V1B1* [„ATPase H⁺ transporting V1 subunit B1“-Gen) oder a4 (*ATP6V0a4* [„ATPase H⁺ transporting V0 subunit a4“-Gen) als Ursachen einer Typ-I-RTA bekannt. Mutationen der Karboanhydrase (*CA2*-Gen) führen zu einer kombinierten proximalen und distalen RTA (siehe weiter unten). Obwohl Mutationen der V-ATPase-B1-Untereinheit autosomal-rezessiv vererbt werden, zeigten kürzlich publizierte Studien, dass Patienten mit monoallelischen Mutationen in der B1-Untereinheit einen intermediären Phänotyp aufweisen. Verglichen mit Gesunden, hatten Letztere einen höheren Urin-pH, eine tiefere Zitratausscheidung und einen höheren Kalziumphosphatanteil in den Nierensteinen [7, 37]. Die Folgen einer insuffizienten distal tubulären H⁺-Elimination sind ein Defizit in der Ausscheidung nichtvolatiler Säureäquivalente und somit eine systemische Säureretention [17]. Diese induziert, wie weiter oben beschrieben, eine Abnahme der Zitraturie und eine Zunahme der Kalziurie. Der dritte prolithogene Faktor bei RTA Typ I ist der alkalische Urin-pH, der die Kristallisation von Kalziumphosphat begünstigt (Abb. 1). Neben Nierensteinen sind auch eine Nephrokalzinose und ein progredienter Verlust an Knochenmasse eine Konsequenz der chronischen Säureretention. Histomorphometrische Analysen haben gezeigt, dass bei Patienten mit RTA Typ I sowohl Knochenaufbau als auch Knochenabbau reduziert sind. Eine Osteomalazie scheint dagegen, etwas unerwartet, selten zu sein [9, 10].

Kalziumphosphathaltige Nierensteine sind pathognomonisch für eine Typ-I-RTA, können aber auch bei rezidivieren-

Zusammenfassung · Abstract

den Harnwegsinfekten oder primärem Hyperparathyreoidismus auftreten. Die häufigsten Formen von Kalziumphosphatsteinen sind Apatit und Brushit. Nierensteine bei RTA Typ I haben klassischerweise einen hohen Apatitgehalt und zeigen morphologisch eine weißgelbliche Farbe, einen leichten Glanz und feine Risse [6]. Die Mechanismen der Nierensteinbildung unterscheiden sich stark zwischen Patienten mit distaler RTA und solchen mit idiopathischen Kalziumoxalatsteinen. Letztere wachsen typischerweise blumenkohlartig an apatithaltigen Randall-Plaques. Randall-Plaques nehmen ihren Ursprung an der basolateralen Membran von Henle-Schleifen-Zellen, erodieren im Verlauf das darüberliegende Urothel und fungieren in der Folge als Nidus für die Kalziumoxalatsteinbildung. Im Gegensatz dazu findet man bei Patienten mit Typ-I-RTA die Steine in den medullären Sammelrohren und Bellini-Tubuli als Apatitpfropfen vor, die von starker peritubulärer Entzündung und Fibrose umgeben sind [12, 26].

Therapeutisch sollte primär versucht werden, die Typ-I-RTA ursächlich zu behandeln (z. B. mittels Immunsuppression beim Sjögren-Syndrom). Ist dies nicht möglich oder nicht erfolgreich, sollte versucht werden, die chronische Säureretention und deren deletäre Folgen zu minimieren. Da meistens auch eine Hypokaliämie vorliegt, erfolgt dies üblicherweise durch die Gabe von Kaliumzitat. Kontrollierte Studien gibt es dazu keine. In kleineren Serien führte eine Alkalithherapie zu einer Normalisierung des Knochenstoffwechsels mit Zunahme der Knochendichte, Abnahme der Kalziurie und Zunahme der Zitraturie sowie einer Reduktion der Steinrezidive [10, 13, 14, 19, 31]. Eine Alkalithherapie birgt aber auch Gefahren und bringt den behandelnden Arzt in ein Dilemma: Die mit Alkali induzierte zusätzliche Erhöhung des Urin-pH kann die Kristallisation von Kalziumphosphat weiter fördern [30]. Da derzeit keine Studien mit harten Endpunkten vorliegen, ist nicht bekannt, bis zu welchem Urin-pH-Wert eine Alkalithherapie gesteigert werden kann. Dieses Dilemma tritt nicht nur bei der Behandlung von Patienten mit Typ-I-RTA auf,

Nephrologe <https://doi.org/10.1007/s11560-017-0200-8>
© Springer Medizin Verlag GmbH 2017

D. G. Fuster

Säure-Basen-Störungen und Nierensteine

Zusammenfassung

Säure-Basen-Störungen beeinflussen die Zusammensetzung und damit die Lithogenizität des Urins maßgeblich. Obwohl die physiologische Redundanz relativ groß ist, kommt es in speziellen klinischen Situationen trotzdem zu einer relevanten Häufung von Nierensteinen. Nierensteine aus Kalziumphosphat, Harnsäure oder Ammoniumurat sind häufig mit systemischen Säure-Basen-Störungen assoziiert. Zur frühzeitigen Erkennung und Einleitung effektiver Therapiemaßnahmen sind Kenntnisse der zugrunde liegenden

Pathomechanismen unerlässlich. Ziel dieses Übersichtsartikels ist es, dem Leser die Ursachen und Therapieoptionen bei Nierensteinen, die im Zusammenhang mit Störungen des systemischen Säure-Basen-Haushalts stehen, näherzubringen.

Schlüsselwörter

Nephrolithiasis · Renal-tubuläre Azidose · Kalziumphosphat · Harnsäure · Ammoniumurat

Acid-base disorders and kidney stones

Abstract

Acid-base disturbances directly influence the composition and hence the lithogenicity of urine. Although the physiological redundancy is relatively large, the risk for the development of kidney stones is increased under certain clinical circumstances. Kidney stones containing calcium phosphate, uric acid or ammonium urate are frequently associated with systemic acid-base disturbances. For early recognition and prompt initiation of effective treatment measures for these

disorders, a thorough knowledge of the underlying pathomechanisms is critical. The purpose of this review is to summarize the pathophysiology and treatment options of kidney stones associated with systemic acid-base disturbances.

Keywords

Nephrolithiasis · Renal tubular acidosis · Calcium phosphate · Uric acid · Ammonium urate

sondern bei jedem Patienten, der zur Prophylaxe kalziumhaltiger Nierensteine Alkali erhält. Computerbasierte Programme (Equil-2, JESS) zur Berechnung der Kalziumphosphatübersättigung des Urins können hier dem Kliniker bei therapeutischen Entscheidungen weiterhelfen, leider sind diese Programme aber in Europa wenig verbreitet [30, 33, 35]. Im Gegensatz zu JESS scheint Equil-2 den pH-Effekt bei Kalziumphosphatsteinen zu überschätzen (■ Abb. 2; [30]). Klinisch sollte unter Alkalithherapie neben dem Urin-pH besonders die Zitraturie beachtet werden; nimmt diese nicht parallel zum pH-Anstieg zu, ist Vorsicht geboten.

Bei der proximalen RTA (oder RTA Typ II) liegt entweder ein isoliertes Bikarbonatverlustsyndrom oder eine generalisierte proximale Resorptionsstörung vor (Fanconi-Syndrom; [20]). Die isolierte Form tritt hereditär mit

autosomal-rezessivem oder autosomal-dominantem Erbgang auf, wobei der genetische Defekt nur bei der rezessiven Form geklärt ist (Mutation im basolateralen Natrium-Bikarbonat-Kotransporter *NBCe1* oder *SLC4A4*; [20]). Obwohl Patienten mit RTA Typ II azidotisch sind und ein Basendefizit vorliegt, sind die Patienten (im Gegensatz zur RTA Typ I) im Säure-Basen-Gleichgewicht und retinieren kein H^+ [17, 22]. Die täglich anfallenden Säureäquivalente können distal tubulär ausgeschieden werden, und es kommt nicht zur systemischen Säureretention und deren Folgen. Beim Fanconi-Syndrom liegt ein Phosphat-Wasting vor, was grundsätzlich die Kalziumphosphatsteinbildung begünstigt. Der im Gegensatz zur distalen RTA Typ I aber niedrige Urin-pH (außer bei therapeutischer Bikarbonatsupplementierung und Überschreitung der proximal tubulären Resorptionskapazität) hemmt

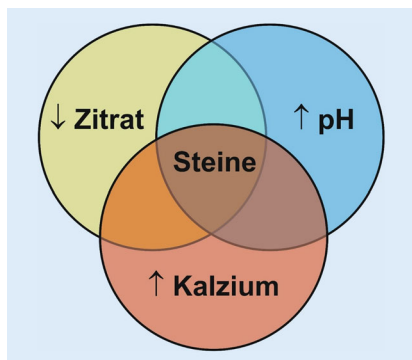


Abb. 1 ▲ Hauptsächliche prolithogene Faktoren im Urin bei kompletter oder inkompletter distaler renal-tubulärer Azidose Typ I

die Kalziumphosphatkristallisation. Ein zusätzlicher Unterschied zwischen RTA Typ I und II betrifft den wichtigsten endogenen Hemmer der Steinbildung, das Zitrat. Bei der autosomal-rezessiven Form der Typ-II-RTA ist die Zitratresorption aufgrund einer intrazellulären Alkalose gehemmt, bei einem Fanconi-Syndrom sind alle proximal tubulären Transportprozesse gestört. Die erhöhte Zitraturie bei Typ-II-RTA wirkt inhibierend auf die Kristallisation von Kalziumsalzen. Aus all den oben genannten Gründen ist eine Nephrolithiasis bei einer Typ-II-RTA eine Rarität.

Eine kombinierte proximale und distale RTA, ursprünglich als Entwicklungsstörung bei Kindern beschrieben (juvenile oder transiente RTA oder RTA Typ III), kommt bei der autosomal-rezessiv vererbten Mutation der Karboanhydrase Typ II (CA2) vor. Wie die isolierte Typ-I-RTA ist auch die kombinierte RTA mit Nephrolithiasis und Nephrokalzinose assoziiert. Da die Karboanhydrase von eminenter Bedeutung für die Funktion von Osteoklasten ist, kommt es bei Karboanhydrasemangel im Gegensatz zur isolierten distalen RTA nicht zu einer Osteoporose, sondern zu einer Osteopetrose. Neben der hereditären Form gibt es auch iatrogene Formen der kombinierten RTA durch pharmakologische Hemmung der Karboanhydrase mit Azetazolamid oder Topiramate. Azetazolamid wird gelegentlich beim Glaukom oder bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) verschrieben;

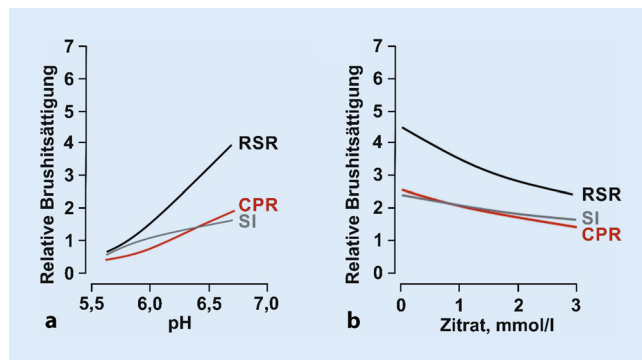


Abb. 2 ▲ Brushit(Kalziumhydrogenphosphatdihydrat)-Sättigung des Urins in Abhängigkeit von Urin-pH (a) und Zitratkonzentration (b): RSR („relative supersaturation ratio“) und SI („saturation index“) sind berechnet mit den Programmen EQUIL-2 (RSR) und JESS (SI); die CPR („concentration-to-product ratio“) basiert auf einer empirischen Messung der Brushitsättigung im Urin. (Adaptiert nach [30])

Indikationen für Topiramate sind Migräne, Epilepsie oder Gewichtsreduktion bei Adipositas. In jüngster Zeit sind viele Arbeiten über ein gehäuftes Auftreten von Nierensteinen unter Topiramatherapie erschienen. Nach einer 3- bis 4-jährigen Therapie mit Topiramate kam es bei 11–54 % der behandelten Patienten zu einer symptomatischen Nephrolithiasis [5, 18, 25]. Therapeutisch sollte versucht werden, auf die chronische Applikation von Karboanhydrasemhemmern zu verzichten. Falls dies nicht möglich ist, kann versucht werden, eine Prophylaxe mit Kaliumzitrat zu beginnen [21].

Inkomplette distal tubuläre Azidose – ein Phantom?

Die inkomplette distal tubuläre Azidose (idRTA) wurde durch Wrong und Davies 1959 erstmals beschrieben [36]. Patienten mit einer idRTA haben keine systemische Azidose, können jedoch im Provokationstest (z. B. orale Einnahme von Ammoniumchlorid) einen Urin-pH < 5,3 nicht erreichen. In größeren Serien hatten bis zu 20 % der Patienten mit rezidivierenden kalziumhaltigen Nierensteinen eine idRTA [16]. Die idRTA wird als „präazidotische“ Form einer RTA Typ I angesehen. Langzeitbeobachtungsstudien gibt es jedoch nicht, und Übergänge einer idRTA in eine komplette dRTA sind eine Rarität. Die idRTA ist häufig mit einer Hyperkalziurie und einer Hypozitraturie assoziiert, im Gegensatz zur kompletten Form ist die Ammoniakaus-

scheidung im Urin aber normal oder sogar erhöht. Es wird angenommen, dass bei idRTA keine Säureretention stattfindet; metabolische Bilanzstudien (wie bei RTA Typ I oder II [17, 22]) wurden bislang nie durchgeführt. Der erhöhte Urin-pH ist in Analogie zur Typ-I-RTA die treibende Kraft für die Bildung kalziumphosphathaltiger Nierensteine – in größeren Kohorten nahm die Prävalenz von Urinansäuerungsstörungen mit zunehmendem Kalziumphosphatanteil der Nierensteine zu [29].

Dass die idRTA eine separate Entität sein soll, wird jedoch in einer kürzlich publizierten Studie in Frage gestellt [8]. Hypozitraturie und Hyperkalziurie sind häufige biochemische Abnormalitäten bei Nierensteinpatienten und nicht spezifisch für eine idRTA. Die Autoren haben konsekutiv 170 Nierensteinpatienten mit dem Goldstandardtest (Ammoniumchloridbelastung) und dem häufig gebrauchten Alternativtest (Furosemid-/Fludrokortisonetest) untersucht. Im Gegensatz zu früheren Serien wurde bei dieser Studie keine Präselektion der Teilnehmer durchgeführt, d. h. die Patienten wurden ungeachtet der Steinanalysenergebnisse oder der Präsenz eines erhöhten Urin-pH, einer Hyperkalziurie oder einer Hypozitraturie eingeschlossen. Die Studie zeigte, dass der Furosemid-/Fludrokortisonetest zum Ausschluss einer idRTA geeignet ist (hoher negativer prädiktiver Wert), dass er aber aufgrund eines geringen positiven prädiktiven Werts nicht als Bestätigungstest ver-

wendet werden kann. Viel erstaunlicher war jedoch die Erkenntnis, dass die Urinansäurungskapazität bei Nierensteinpatienten eine kontinuierliche und nicht, wie bisher angenommen, eine dichotome Verteilung hat. Die Unterscheidung in „idRTA“ oder „normal“ ist also arbiträr. Ob es sich also wirklich lohnt, Patienten mit einem Urinansäuerungsdefizit mit einem Provokationstest zu identifizieren und als spezielle Gruppe von Nierensteinpatienten zu behandeln, ist unklarer denn je. Prospektive Studien fehlen leider gänzlich auf diesem Gebiet. In einer kleinen Serie mit total 9 Patienten mit idRTA wurde Kaliumzitatrat als wirksam beschrieben [31]. In kontrollierten Studien hat sich Kaliumzitatrat jedoch als effektive Prophylaxe bei allen kalziumhaltigen Nierensteinen erwiesen, unabhängig davon, ob eine Urinansäuerungsstörung vorliegt oder nicht [15].

Saurer Urin-pH und Harnsäuresteine

Die Löslichkeit undissoziierter Harnsäure ist mit etwa 0,5 mM/l in menschlichem Urin bei 37 °C sehr gering. Das bedeutet, dass bei einem Urin-pH von 5,35 (pK_a der Harnsäure) total maximal etwa 1 mM/l Harnsäure (Summe der undissoziierten und der dissoziierten Form) gelöst werden kann. Die physiologische Harnsäurekonzentration im Urin ist aber deutlich höher. Die Harnsäuresteinbildung ist daher eine letztlich unvermeidbare Konsequenz eines chronisch niedrigen Urin-pH. Hingegen ist eine hohe Harnsäureausscheidung im Urin (Hyperurikosurie) bei Patienten mit rezidivierender Harnsäurenephrolithiasis nur selten vorhanden. Harnsäuresteine finden sich klassischerweise bei Patienten mit metabolischem Syndrom. Grund für den niedrigen Urin-pH in dieser Situation ist eine geringe Konzentration des Puffers Ammoniak im Urin, eine systemische Säure-Basen-Störung liegt jedoch meist nicht vor. Rezente Forschungsergebnisse suggerieren, dass es sich bei der verminderten proximal tubulären Ammoniaksynthese bei Patienten mit metabolischem Syndrom um eine Form der renalen

Insulinresistenz handeln könnte [4, 23, 24]. Harnsäuresteine mit begleitender systemischer Säure-Basen-Störung treten auch bei Patienten mit chronischer Diarrhö (hyperchloräme metabolische Azidose, niedriger Urin-pH, Hypo- oder Normokaliämie) oder mit Typ-IV-RTA (hyperchloräme metabolische Azidose, niedriger Urin-pH, Hyperkaliämie) auf. Bei der RTA Typ IV liegt ein absoluter oder funktioneller Hypoaldosteronismus mit Störung der elektrogenen Natriumresorption und konsekutiv der Kationensekretion (H^+ und K^+) auf Höhe des Sammelrohrs vor. Die Folgen sind eine (meist milde) metabolische Azidose und eine Hyperkaliämie. Ist die Hyperkaliämie ausgeprägt, wird die proximal tubuläre Ammoniaksynthese gehemmt, und es resultiert ein tiefer Urin-pH, welcher dann zur Harnsäuresteinbildung führen kann. Von allen RTA-Formen ist die Typ-IV-RTA die häufigste; die Ursache sind in den allermeisten Fällen Medikamente oder tubulointerstitielle Prozesse in der Niere.

Im Gegensatz zu kalziumhaltigen Nierensteinen können Harnsäuresteine durch eine Harnalkalinisierung aufgelöst werden. Therapeutisch wird in erster Linie Alkali in Form von Kalium- und nicht Natriumzitatrat eingesetzt, um eine Volumenexpansion mit Ödembildung und Blutdruckerhöhung zu vermeiden. Allerdings muss dabei beachtet werden, dass ein Anstieg des Serumkaliums die proximal tubuläre Ammoniakproduktion hemmt. Daher müssen in speziellen Situationen bisweilen auch natriumhaltige Alkalisalze eingesetzt werden (z. B. bei RTA Typ IV). Therapeutisches Ziel bei Harnsäurenephrolithiasis ist es, den Urin-pH dauerhaft auf Werte über 6 anzuheben, erst sekundär sollten harnsäuresenkende Medikamente (Allopurinol, Febuxostat) eingesetzt werden. Kontrollierte Studien zur Metaphylaxe bei Harnsäurenephrolithiasis fehlen. Der Erfolg einer dauerhaften Urinalkalinisierung ist jedoch derart beeindruckend, dass es fraglich ist, ob es je eine prospektive Studie zur Effektivität der Alkalitherapie bei Harnsäurenephrolithiasis geben wird.

Alkalischer Urin-pH und Ammoniumuratsteine

Bei chronischer Diarrhö, Ileostomie oder einem Laxanzienabusus kann mit Ammoniumuratsteinen eine weitere, seltene Harnsäuresteinart auftreten. Die dabei induzierte metabolische Azidose und Hypokaliämie erhöhen die renale Ammoniakausscheidung massiv, der Urin-pH ist erhöht (>6). Aufgrund der Volumendepletion ist die Konzentration von Na^+ und K^+ im Urin niedrig, und als Folge dessen bilden sich anstelle der gut löslichen Na^+ - und K^+ -Urat-Komplexe die schlecht löslichen Ammoniumuratkomplexe. Ammoniumuratsteine können auch durch chronische Harnwegsinfekte mit ureasepositiven Bakterien oder durch phosphatarmer Diät mit sekundärer Erhöhung der Ammoniakausscheidung (Anorexia nervosa, vegetarische Diät, Mangelernährung bei Kleinkindern) ohne gleichzeitiges Vorliegen von Säure-Basen-Störungen entstehen. Die Prophylaxe von Ammoniumuratsteinen richtet sich nach deren Ursache.

Fazit für die Praxis

- Kalziumphosphat-, harnsäure- oder ammoniumurathaltige Nierensteine weisen auf eine systemische Säure-Basen-Störung hin.
- Kalziumphosphathaltige Nierensteine treten bei kompletter oder inkompletter RTA Typ I oder kombinierter RTA Typ I und II auf. Alkalischer Urin-pH, Hyperkalziurie und Hypozitraturie sind dabei die hauptsächlichsten prolithogenen Faktoren.
- Ein saurer Urin-pH ist die treibende Kraft der Harnsäuresteinbildung. Bei Harnsäuresteinen muss differenzialdiagnostisch an ein metabolisches Syndrom (Mangel des Urinpuffers Ammoniak, keine systemische Säure-Basen-Störung) oder eine hyperchloräme metabolische Azidose aufgrund einer chronischen Diarrhö oder hyperkaliämen RTA Typ IV gedacht werden.
- Ammoniumuratsteine sind selten und werden durch stark erhöhte Ammoniakausscheidung, erhöhten Urin-pH sowie niedrige Na^+ - und K^+ -

Leitthema

Konzentrationen im Urin begünstigt. Eine chronische Diarrhö oder ein Laxanzienabusus mit begleitender hyperchlorämer metabolischer Azidose ist dabei häufig ursächlich.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. D. G. Fuster
Universitätsklinik für
Nephrologie und Hypertonie
Freiburgstr. 15, 3010 Bern,
Schweiz
Daniel.Fuster@insel.ch

Danksagung. Der Autor dankt dem Schweizerischen Nationalfonds für die Unterstützung durch die Forschungsgrants # 31003A_152829 und 331C30_166785.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. D. G. Fuster gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Alexander RT, Cordat E, Chambrey R et al (2016) Acidosis and urinary calcium excretion: insights from genetic disorders. *J Am Soc Nephrol* 27:3511–3520
- Ambuhl PM, Zajicek HK, Wang H et al (1998) Regulation of renal phosphate transport by acute and chronic metabolic acidosis in the rat. *Kidney Int* 53:1288–1298
- Bushinsky DA, Frick KK (2000) The effects of acid on bone. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 9:369–379
- Cameron MA, Maalouf NM, Adams-Huet B et al (2006) Urine composition in type 2 diabetes: predisposition to uric acid nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol* 17:1422–1428
- Corbin Bush N, Twombly K, Ahn J et al (2013) Prevalence and spot urine risk factors for renal stones in children taking topiramate. *J Pediatr Urol* 9:884–889
- Daudon M, Bouzidi H, Bazin D (2010) Composition and morphology of phosphate stones and their relation with etiology. *Urol Res* 38:459–467
- Dhayat NA, Schaller A, Albano G et al (2016) The vacuolar H⁺-ATPase B1 subunit polymorphism p.E161K associates with impaired urinary acidification in recurrent stone formers. *J Am Soc Nephrol* 27:1544–1554
- Dhayat NA, Gradwell MW, Pathare G et al (2017) Furosemide/Fludrocortisone test and clinical parameters to diagnose incomplete distal renal tubular acidosis in kidney stone formers. *Clin J Am Soc Nephrol* 12(9):1507–1517. <https://doi.org/10.2215/CJN.01320217>
- Domrongkitchaiporn S, Pongsakul C, Stichtantrakul W et al (2001) Bone mineral density and histology in distal renal tubular acidosis. *Kidney Int* 59:1086–1093
- Domrongkitchaiporn S, Pongsakul C, Sirikulchayanonta V et al (2002) Bone histology and bone mineral density after correction of acidosis in distal renal tubular acidosis. *Kidney Int* 62:2160–2166
- Evan AP, Coe FL, Lingeman JE et al (2007) Mechanism of formation of human calcium oxalate renal stones on Randall's plaque. *Anat Rec (Hoboken)* 290:1315–1323
- Evan AP, Lingeman J, Coe F et al (2007) Renal histopathology of stone-forming patients with distal renal tubular acidosis. *Kidney Int* 71:795–801
- Fabris A, Bernich P, Abaterusso C et al (2009) Bone disease in medullary sponge kidney and effect of potassium citrate treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:1974–1979
- Fabris A, Lupo A, Bernich P et al (2010) Long-term treatment with potassium citrate and renal stones in medullary sponge kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:1663–1668
- Fink HA, Wilt TJ, Eidman KE et al (2013) Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. *Ann Intern Med* 158:535–543
- Gambaro G, Croppi E, Coe F et al (2016) Metabolic diagnosis and medical prevention of calcium nephrolithiasis and its systemic manifestations: a consensus statement. *J Nephrol* 29:715–734
- Goodman AD, Lemann J Jr, Lennon EJ et al (1965) Production, excretion, and net balance of fixed acid in patients with renal acidosis. *J Clin Invest* 44:495–506
- Goyal M, Grossberg RI, O'riordan MA et al (2009) Urolithiasis with topiramate in nonambulatory children and young adults. *Pediatr Neurol* 40:289–294
- Higashihara E, Nutahara K, Nijjima T (1988) Renal hypercalciuria and metabolic acidosis associated with medullary sponge kidney: effect of alkali therapy. *Urol Res* 16:95–100
- Igarashi T, Inatomi J, Sekine T et al (1999) Mutations in SLC4A4 cause permanent isolated proximal renal tubular acidosis with ocular abnormalities. *Nat Genet* 23:264–266
- Jhagroo RA, Wertheim ML, Penniston KL (2016) Alkali replacement raises urinary citrate excretion in patients with topiramate-induced hypocitraturia. *Br J Clin Pharmacol* 81:131–136
- Lemann J Jr, Adams ND, Wilz DR et al (2000) Acid and mineral balances and bone in familial proximal renal tubular acidosis. *Kidney Int* 58:1267–1277
- Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW et al (2004) Novel insights into the pathogenesis of uric acid nephrolithiasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 13:181–189
- Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW et al (2010) Metabolic basis for low urine pH in type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:1277–1281
- Maalouf NM, Langston JP, Van Ness PC et al (2011) Nephrolithiasis in topiramate users. *Urol Res* 39:303–307
- Matlaga BR, Coe FL, Evan AP et al (2007) The role of Randall's plaques in the pathogenesis of calcium stones. *J Urol* 177:31–38
- Moe OW, Preisig PA (2006) Dual role of citrate in mammalian urine. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 15:419–424
- Pak CY, Eanes ED, Ruskin B (1971) Spontaneous precipitation of brushite in urine: evidence that brushite is the nidus of renal stones originating as calcium phosphate. *Proc Natl Acad Sci USA* 68:1456–1460
- Pak CY, Poindexter JR, Adams-Huet B et al (2003) Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities. *Am J Med* 115:26–32
- Pak CY, Moe OW, Maalouf NM et al (2009) Comparison of semi-empirical and computer derived methods for estimating urinary saturation of brushite. *J Urol* 181:1423–1428
- Preminger GM, Sakhaee K, Skurla C et al (1985) Prevention of recurrent calcium stone formation with potassium citrate therapy in patients with distal renal tubular acidosis. *J Urol* 134:20–23
- Preminger GM, Sakhaee K, Pak CY (1987) Hypercalciuria and altered intestinal calcium absorption occurring independently of vitamin D in incomplete distal renal tubular acidosis. *Metabolism* 36:176–179
- Rodgers A, Allie-Hamdulay S, Jackson G (2006) Therapeutic action of citrate in urolithiasis explained by chemical speciation: increase in pH is the determinant factor. *Nephrol Dial Transplant* 21:361–369
- Stauber A, Radanovic T, Stange G et al (2005) Regulation of intestinal phosphate transport. II. Metabolic acidosis stimulates Na⁽⁺⁾-dependent phosphate absorption and expression of the Na⁽⁺⁾-P⁽ⁱ⁾ cotransporter NaPi-1b in small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 288:G501–506
- Werness PG, Brown CM, Smith LH et al (1985) EQUIL2: a BASIC computer program for the calculation of urinary saturation. *J Urol* 134:1242–1244
- Wrong O, Davies HE (1959) The excretion of acid in renal disease. *Q J Med* 28:259–313
- Zhang J, Fuster DG, Cameron MA et al (2014) Incomplete distal renal tubular acidosis from a heterozygous mutation of the V-ATPase B1 subunit. *Am J Physiol Renal Physiol* 307:F1063–1071