

Nephrolithiasis – die Bedeutung des Urin-pH

Die Konzentration freier Wasserstoff-(H⁺)-Ionen in der Extrazellulärflüssigkeit muss in engen Grenzen stabil gehalten werden (1). Der Körperstoffwechsel ist permanent mit zwei Problemen konfrontiert: a) der Anstieg von H⁺-Ionen im Plasma, welche aus dem Stoffwechsel stammen, muss möglichst niedrig gehalten werden; b) eine grosse Menge überschüssiger H⁺-Ionen muss aus dem Körper eliminiert werden (1).



PD Dr. med. Bernhard Hess
Zürich

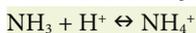
Dies erfordert sehr potente Puffersysteme und Mechanismen zur Ausscheidung überschüssiger Säure. Dabei arbeiten zwei Organsysteme, Lungen (Abatmung von CO₂) und Nieren (Ausscheidung von H⁺), eng zusammen (1). Unter den verschiedenen Puffersystemen des Körpers ist das HCO₃⁻/CO₂ Puffersystem das wichtigste (1):



Die Netto-Säureproduktion des Körpers ist die Summe von Säurezufuhr aus Nahrungsmitteln (v.a. Fleischiweiss) und endogener Säureproduktion (2). Gesamthaft generiert der Körperstoffwechsel täglich mindestens 50–100 mmol H⁺-Ionen (1). Um das Säure-Basen-Gleichgewicht aufrechtzuerhalten, scheiden die Nieren die anfallende Menge H⁺-Ionen aus, wobei unter dem Einfluss der Carboanhydrase gleichzeitig filtrierte Bikarbonat praktisch vollständig reabsorbiert und dem Körperstoffwechsel zurückgegeben wird.

Urin-pH – Bedeutung

Der Urin-pH-Wert ist ein einfaches Mass für die Konzentration freier H⁺-Ionen im Urin, reflektiert aber nicht die renale Netto-Ausscheidung von Säure (2). Würden beispielsweise pro Tag 100 mmol H⁺-Ionen in 1 Liter Urin ausgeschieden und wären diese H⁺-Ionen alle ungepuffert, betrüge die H⁺-Konzentration 100 mmol/l or 10⁻¹ M. Der dabei resultierende Urin-pH-Wert wäre 1.0! Die Kapazität zur Ausscheidung freier H⁺-Ionen im Urin ist aber sehr gering, denn der tiefste zu erzielende Urin-pH-Wert beim Menschen ist 4.5 (1). Demzufolge muss es im Urin sehr potente Puffersysteme geben, um die Konzentration freier H⁺-Ionen so niedrig wie möglich zu halten. Dabei ist das NH₃/NH₄⁺-System das wichtigste:



Die proximalen Tubuluszellen generieren NH₄⁺ aus dem Metabolismus von Glutamin (1) und sezernieren es in die Tubulusflüssigkeit. NH₄⁺ wird dann fast vollständig im dicken aufsteigenden Schenkel der Henle'schen Schleife rückresorbiert und in der Medulla rezykliert, wobei NH₃ + H⁺ entstehen (1). Während H⁺ ins Tubuluslumen ausgeschieden wird, diffundiert NH₃ ins Interstitium und später passiv ins Lumen der Sammelrohre, wo mit H⁺-Ionen zusammen NH₄⁺ entsteht (1). Dieser komplexe Prozess ist streng reguliert. Exogene Säurebelastungen steigern die renale NH₄⁺-Ausscheidung auf 2 Arten (1):

- Steigerung der NH₄⁺-Produktion aus Glutamin im proximalen Tubulus
- Infolge tiefen Urin-pHs unter Säurebelastung diffundiert NH₃ vermehrt ins Lumen der Sammelrohre. Somit kann bei schwerer metabolischer Azidose die NH₄⁺-Produktion von normal 30–40 meq/Tag auf über 300 meq/Tag gesteigert werden (1).

Störungen in diesem wichtigsten Urin-Puffersystem entstehen a) bei verminderter renaler Sekretion von H⁺-Ionen (zu hoher Urin-pH-Wert, tubuläre Azidifikationsstörung) oder b) bei ungenügender Produktion von NH₄⁺ (zu tiefer Urin-pH-Wert, verminderte NH₃-Ausscheidung). In der Praxis werden diese Störungen mittels Messung des Nüchtern-Urin-pHs gescreent. Voraussetzung dafür ist aber eine präzise Messung der Urin-pH-Werte.

Korrekte Messung des Urin-pHs

In der Praxis werden Urin-pH-Werte üblicherweise mittels Multiteststreifen ermittelt. Die persönliche Erfahrung und auch entsprechende Studien zeigen aber, dass diese Messungen wenig genau sind. Wie Abbildung 1 zeigt, messen elektronisch eingelesene Teststreifen im Vergleich zu Messungen mit kalibrierter ionenselektiver Elektrode im unteren pH-Bereich ein wenig zu tiefe Werte, während sie oberhalb von pH 7 progredient systematisch zu hohe Werte anzeigen (3). Daraus muss geschlossen werden, dass für eine zuverlässige Diagnostik Urin-pH-Messungen mit Multiteststreifen nicht empfehlenswert sind (3). Eigene Erfahrungen besagen, dass feingradierte pH-Teststreifen (z.B. Pehanon, Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Düren, Deutschland), welche in verschiedenen pH-

ein wenig zu tiefe Werte, während sie oberhalb von pH 7 progredient systematisch zu hohe Werte anzeigen (3). Daraus muss geschlossen werden, dass für eine zuverlässige Diagnostik Urin-pH-Messungen mit Multiteststreifen nicht empfehlenswert sind (3). Eigene Erfahrungen besagen, dass feingradierte pH-Teststreifen (z.B. Pehanon, Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Düren, Deutschland), welche in verschiedenen pH-

TAB. 1	Ursachen der intrazellulären Übersäuerung im proximalen Tubulus mit nachfolgender Hypozitraturie als wichtigem Risikofaktor eines Kalzium-Nierensteinleidens
	Metabolische Azidose jeglicher Ursache
	Inkomplette dRTA
	Diätetische Säurebelastung (Fleischprotein!)
	Salzüberkonsum → ↓ Renin → ↓ A II → ↓ Aktivität luminaler Na ⁺ -H ⁺ -Antiporter → ↓ intrazelluläre [H ⁺]
	Malabsorptionssyndrome mit chronischer Diarrhoe (auch nach bariatrischer Chirurgie!)
	Carboanhydrase-Hemmer: Acetazolamid, Topiramat
	Kalium-Depletion (Thiaziddiuretika)

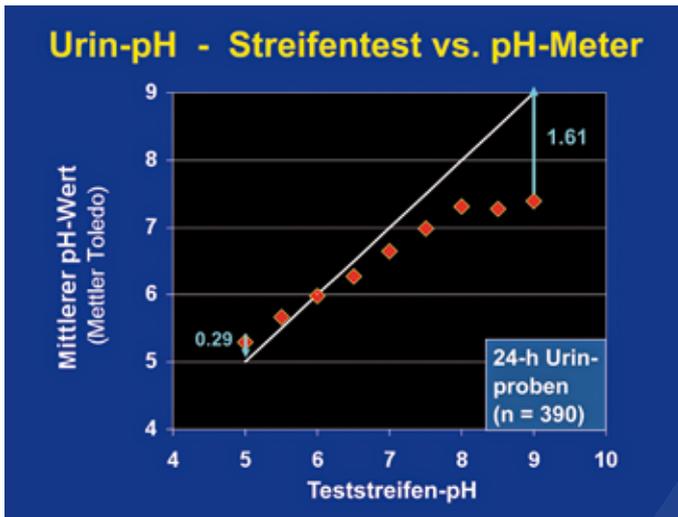


Abb. 1: Ungenauigkeit der Urin-Teststreifen-pH-Messung (X-Achse) im Vergleich zu Messungen mit pH-Meter (Y-Achse). Vor allem oberhalb pH 7 messen Teststreifen im Vergleich zum pH-Meter (rote Symbole) systematisch zu hoch

Bereichen erhältlich sind, für das diagnostische Screening geeignet

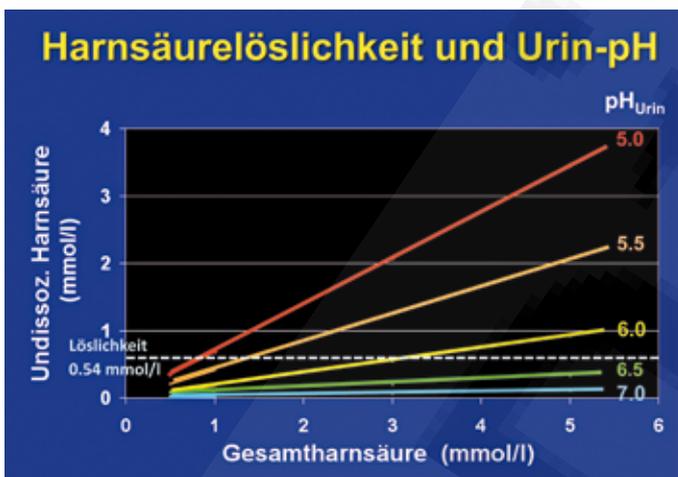


Abb. 2: Nomogramm der Löslichkeit von Harnsäure im Urin (nach 11). Bei Urin-pH-Werten zwischen 5 und 6 liegt Harnsäure vermehrt als undissoziierte reine Harnsäure vor. Deren Löslichkeit ist so gering, dass auch bei normaler Gesamtharnsäure-Konzentration (X-Achse) die Löslichkeitsgrenze überschritten wird und es zu Harnsäurekristallisation und -steinbildung kommt. Bei pH-Werten oberhalb 6 liegt Harnsäure als besser lösliche Urat-Ionen vor

sind, sofern kein pH-Meter mit ionenselektiver Elektrode zur Verfügung steht.

Wichtig ist, dass für Urin-pH-Messungen eine standardisierte Situation gewählt wird. Weil am Morgen im Nüchternzustand der Urin maximal angesäuert ist, sollte der Urin-pH-Wert am besten im 2. Morgenurin (sog. Nüchternurin) bestimmt werden. Dabei ist darauf zu achten, dass die Patienten mindestens 12 Stunden nichts mehr gegessen und am Vorabend nach Mitternacht nichts mehr getrunken haben. Nach einer 1. Miktion zu Hause (Nachturin) lösen die Patienten frühmorgens in der Praxis vor dem Frühstück den 2. Morgenurin (= Nüchternurin), in welchem dann die pH-Messung vorgenommen wird. Normalerweise sollte der so ermittelte Urin-pH-Wert maximal 5.80 betragen (4).

„Zu hoher Urin-pH-Wert“ – verminderte tubuläre H^+ -Ionenausscheidung

Betragen die Nüchternurin-pH-Werte permanent > 5.80 , besteht Verdacht auf eine verminderte tubuläre Sekretion von H^+ -Ionen in den Sammelrohren im Sinne einer distalen renal-tubulären Azidose (dRTA), meist Folge einer verminderten Aktivität der luminalen H^+ -ATPase in den Schaltzellen (5). Die Diagnose kann durch einen Säurebelastungstest mit Ammoniumchlorid gestellt werden, wobei Ammoniumchlorid (NH_4Cl) in der Leber zu NH_3 und HCl aufgespalten wird. Im Vergleich zum ursprünglichen Test von Wrong und Davies (6) hat sich die Belastung mit der deutlich besser verträglichen halben NH_4Cl -Dosis (50 mg/kg Körpergewicht an 1 Tag in 3 Dosen) als sehr gut praktikabel erwiesen (4,7). Fast immer liegt die dRTA als sog. inkomplette Form (idRTA) vor, d.h. es besteht keine systemische (Blut-) Azidose, wohl aber ein zu hoher Urin-pH-Wert auch nach NH_4Cl -Belastung (1). Die Prävalenz der idRTA bei Nephrolithiasis ist recht hoch: in einer früheren Serie bei Männern mit rezidivierender Kalzium-Nephrolithiasis betrug sie rund 7% (4), aber bei Einschluss aller zur Abklärung zugewiesenen Nierensteinpatienten beiderlei Geschlechts finden wir sie in über 10% (unpublizierte Daten).

Die Nierensteinbildung ist zweifach mit der (inkompletten) dRTA verknüpft: zum einen führt die chronische Retention nicht ausgeschiedener H^+ -Ionen zur vermehrten Freisetzung aus dem Knochengewebe und verminderter renaler Rückresorption von Kalzium und Phosphat. Es kommt zu Hyperkalziurie und Hyperphosphaturie, bestbekannte Risikofaktoren der Kalzium-Phosphat-Nephrolithiasis. Dies ist insbesondere bei idRTA hoch relevant, da Kalzium-Phosphat bei höheren Urin-pH-Werten bevorzugt auskristallisiert (1). Andererseits ist aufgrund der intrazellulären Übersäuerung im proximalen Tubulus bei idRTA die tubuläre Rückresorption von Zitrat erhöht und damit die Urinausscheidung von Zitrat vermindert (8). Zitrat ist der wichtigste physiologische Hemmer der Kristallisation und Steinbildung von Kalziumoxalat und -phosphat im Harntrakt (9). Eine Hypozitriurie kommt je nach untersuchter Population in 20 bis 60% aller Kalziumsteinbildner vor (9). Tabelle 1 fasst alle möglichen Ursachen einer Hypozitriurie mit nachfolgend möglicher Nephrolithiasis oder Nephrokalzinose zusammen. Allen Ursachen gemeinsam ist die intrazelluläre Azidose in den proximalen Tubuluszellen.

Die Therapie der idRTA besteht in der Gabe relativ hoher Dosen von Alkali, um die retinierten H^+ -Ionen und damit die intrazelluläre Azidose zu neutralisieren. Klinische Endpunkte sind die Reduktion von Nierensteinbildung oder Nephrokalzinose und zusätzlich die Verminderung der Kalziumverluste aus dem Knochengewebe mit nachfolgend möglicher Osteopenie/Osteoporose (7). Alkali wird entweder als Kalium-Zitrat (Review in (10)) oder als Natriumbicarbonat verabreicht, die Richtdosis ist 1–2 meq Alkali pro kg Körpergewicht. Am besten wird die Dosis bis zum Erreichen normaler Zitratwerte im 24-h-Urin (Männer > 1.70 , Frauen > 1.90 mmol/24 h) auftitriert. Als Verlaufskontrolle unter Therapie dient ebenfalls die Messung von Zitrat im 24h-Urin als Indikator des intrazellulären Säure-Basen-Stoffwechsels. Hingegen können die Urin-pH-Werte *nicht* zur Therapiekontrolle herangezogen werden, da sie bei idRTA ja eh schon erhöht sind. Die adäquat dosierte Alkalitherapie ist lebenslänglich zu verabreichen, um die permanent retinierten H^+ -Ionen kontinuierlich zu neutralisieren.

„Zu tiefer Urin-pH-Wert“ – verminderte renale Ammonium-Produktion

Harnsäure ist eine schwache Säure. Im Urin beträgt der pKH-Wert 5.35, d.h. bei pH 5.35 liegen 50% als undissoziierte reine Harnsäure und 50% als Urat-Ionen (meist Natrium-Urat) vor (11). Somit liegt bei pH-Werten im unteren physiologischen Urin-Bereich die Harnsäure vorwiegend in undissoziierter Form vor. Letztere ist aber mit einer Löslichkeit von 0.54 mmol/l sehr schlecht löslich (11) – es muss somit bei tiefem Urin-pH zur Kristallisation und Steinbildung kommen, sogar wenn die Harnsäureausscheidung noch im Normbereich (3–5 mmol/24 h) liegt (Abb. 2). Dies stimmt mit der allgemeinen Erfahrung überein, dass Harnsäuresteinpatienten kaum je eine erhöhte Harnsäureausscheidung, aber immer tiefe Urin-pH-Werte aufweisen. Studien von Pak et al. (12) haben bestätigt, dass im Vergleich zu Gesunden und Steinpatienten mit Hyperkalziurie Harnsäuresteinpatienten nicht nur signifikant tiefere Urin-pH-Werte, sondern auch eine verminderte renale Harnsäureausscheidung und konsekutiv erhöhte Serumharnsäurewerte aufweisen. Weil diese Defekte häufig mit Gicht assoziiert sind, hat man die „idiopathische“ Harnsäurenephrolithiasis auch als Steinmanifestation der primären Gicht angesehen (12).

Zwei unabhängige Studien haben eine verminderte renale Ammoniumausscheidung als Ursache der hohen Urinazidität gefunden, insbesondere auch nach Säurebelastung (zitiert in 1). Zudem war bei reinen Harnsäuresteinpatienten der Diabetes mellitus im Vergleich zu Gesunden oder Kalziumsteinpatienten signifikant gehäuft (zitiert in 1). In einer neueren Untersuchung wurde dann die Insulinsensitivität gemessen; sie war bei Gesunden signifikant höher als bei Harnsäuresteinpatienten (13). Nebst der Insulinresistenz wiesen die Harnsäuresteinpatienten wiederum eine verminderte Ammoniumausscheidung und damit tiefere Urin-pH-Werte auf (13). Zudem waren Bauchumfang und Blutdruck bei Harnsäuresteinpatienten signifikant höher als bei Gesunden, und auch Nüchternblutzucker- und Triglyceridwerte waren erhöht, während HDL-Cholesterin erniedrigt war (13). Somit wiesen Harnsäuresteinpatienten nicht nur eine Insulinresistenz auf, sondern erfüllten auch alle Kriterien des metabolischen Syndroms (1). Tierexperimentell hatte gezeigt werden können, dass Insulin für die Ammoniogenese und die Ammoniumausscheidung im proximalen Tubulus essentiell ist. Somit deuten die erwähnten Befunde darauf hin, dass die hohe Urinazidität bei Harnsäuresteinpatienten aufgrund verminderter Ammoniumausscheidung einer renalen Manifestation der Insulinresistenz entsprechen könnte (13).

Die Therapie des Harnsäuresteinleidens besteht primär in der Urinalkalinisierung, in erster Linie mit Kaliumzitat. Aufgrund der Löslichkeitsverhältnisse von Harnsäure (siehe oben) wird ein Urin-pH-Wert von 6.1–6.7 angestrebt (14). Der Zielbereich wird durch Aufitrieren der Kaliumzitatdosis aufgrund von Selbstmessungen des Urin-pHs durch die Patienten zu verschiedenen Tageszeiten angestrebt. In der Regel ist der Anstieg des Urin-pHs in den Zielbereich in den frühen Morgenstunden am schwierigsten, so dass sicher vor dem Schlafengehen genügend Alkali eingenommen werden muss. Die oft verschriebene, Serumharnsäure-senkende Therapie mit Allopurinol beeinflusst die Urinazidität nicht und ist sinnlos, ausser es besteht eine erhebliche Hyperurikämie bei primärer Gicht (14).

Synopsis

Die wichtigsten „Urin-pH-Störungen“, welche zur Bildung von Nierensteinen führen können, sind

- ▶ ein zu basischer Urin bei verminderter H^+ -Ionenausscheidung im Rahmen einer (praktisch immer inkompletten) distalen renal-tubulären Azidose, welche via Hypozitaturie die Kalzium-nephrolithiasis (meist Kalziumphosphat, d.h. Apatit oder Brushit) begünstigt
- ▶ ein zu saurer Urin bei verminderter tubulärer Ammoniumproduktion, oft im Rahmen der Insulinresistenz bei metabolischem Syndrom, mit konsekutiver Harnsäuresteinbildung.

Obwohl sie gegensätzliche Extreme des physiologischen Urin-pH-Spektrums repräsentieren, sind beide Störungen bezüglich Therapie identisch: Alkalizitat neutralisiert bei idRTA die retinierte Säure und normalisiert damit die Zitaturie, während beim Harnsäuresteinleiden wiederum mittels Alkalizitat der Urin-pH so weit angehoben werden muss, dass die Harnsäurelöslichkeit deutlich gesteigert wird.

PD Dr. med. Bernhard Hess

Innere Medizin & Nephrologie
NierensteinZentrum Zürich
Kliniken Im Park & Hirslanden
Bellariastrasse 38, 8038 Zürich
bernhard.hess@hirslanden.ch

Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Der Körperstoffwechsel generiert täglich mindestens 50–100 mmol H^+ -Ionen, welche durch die Nieren ausgeschieden werden müssen
- ◆ Der Urin-pH-Wert als Mass für die Konzentration freier H^+ -Ionen reflektiert nicht die renale Netto-Ausscheidung, denn bei Ausscheidung von 100 mmol H^+ -Ionen pro Tag in 1 Liter Urin wäre der Urin-pH-Wert 1.0!
- ◆ Das potente NH_3/NH_4^+ -Puffersystem garantiert, dass der Urin-pH beim Menschen nicht unter 4.5 sinkt
- ◆ Zuverlässige Messungen des Urin-pH für die Diagnostik von „Urin-pH-Störungen“ können wegen fehlender Genauigkeit kaum mit gängigen Multiteststreifen durchgeführt werden, sondern erfordern feingradierte pH-Teststreifen oder Messungen mit ionenselektiver Elektrode
- ◆ Die wichtigsten „Urin-pH-Störungen“, welche die Nierensteinbildung begünstigen, sind
 - ein zu basischer Urin infolge verminderter H^+ -Ionenausscheidung im Rahmen einer distalen renal-tubulären Azidose, welche wegen verminderter Ausscheidung von Zitat, dem wichtigsten Kristallisationshemmer im Urin, die Kalziumnephrolithiasis begünstigt
 - ein zu saurer Urin bei verminderter tubulärer Ammoniumproduktion, was wegen stark verminderter Löslichkeit von Harnsäure im sauren Milieu die Harnsäuresteinbildung begünstigt
- ◆ Obwohl sie gegensätzliche Extreme des physiologischen Urin-pH-Spektrums sind, müssen beide Störungen mit Alkalizitat behandelt werden (Neutralisation retinierter Säure und Normalisierung der Zitaturie bei distaler tubulärer Azidose, Urinalkalinisierung und Steigerung der Harnsäurelöslichkeit beim Harnsäuresteinleiden)

Literatur:

1. Hess B. Acid-base metabolism: implications for kidney stone disease. *Urol Res* 2006;34:134-138
2. Hamm LL, Alpern RJ, in Coe FL et al. (eds.). *Kidney Stones: Medical and Surgical Management*, chapt 12. Lippincott-Raven, Philadelphia 1996
3. Kwong T et al. Accuracy of urine pH testing in a regional metabolic renal clinic: is the dipstick accurate enough? *Urolithiasis* 2013;41:129-132
4. Arampatzis S et al. Prevalence and densitometric characteristics of incomplete distal renal tubular acidosis in men with recurrent calcium nephrolithiasis. *Urol Res* 2012;40:53-59
5. Rose BD, Post TW. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*, 5th ed. chapt 19, McGraw-Hill, New York 2001
6. Wrong O, Davies HEF. The excretion of acid in renal disease. *Q J Med* 1959;28:259-313
7. Hess B et al. Incomplete distal renal tubular acidosis in osteoporosis/osteopenia – prevalence and impact of alkali treatment. *Swiss Med Wkly* 2014;144 (Suppl 205):4S (Abstract).
8. Simpson DP. Citrate excretion: a window on renal metabolism. *Am J Physiol* 1983;244:F223-F234
9. Pak CY. Citrate and renal calculi: new insights and future directions. *Am J Kidney Dis* 1991;17:420-425
10. Mattle D, Hess B. Preventive treatment of nephrolithiasis with alkali citrate – a critical review. *Urol Res* 2005;33:73-79
11. Coe FL et al. Uric acid saturation in calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 1988;17:662-668
12. Pak CYC et al. Biochemical profile of idiopathic uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int* 2001;60:757-761
13. Abate N et al. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int* 2004;65:386-392
14. Sakhaee K. Medical management: uric acid and cystine stones, in Rao NP, Preminger GM, Kavanagh JP (eds.). *Urinary tract stone disease*, chapt. 57, Springer, London 2011