

Institut für
Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften
und
Experimentelle Urologie
Klinik und Poliklinik für Urologie
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Experimentelle Untersuchungen zum Einfluss von Nahrungsbestandteilen auf litho-
gene und inhibitorische Harnparameter beim Calciumoxalatsteinleiden am Beispiel
von Fischöl und Hippursäure

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung des Grades

Doktor der Ernährungs- und Haushaltswissenschaft
(Dr. oec. troph)

der
Hohen Landwirtschaftlichen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt am 22.05.2007

von Brigitte Jansen

aus Koblenz

Referent: Prof. Dr. A. Hesse

Koreferent: Prof. Dr. P. Stehle

Tag der mündlichen Prüfung: 25.01.2008

Erscheinungsjahr: 2008

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Meinen Eltern Josefine und Dr. Johannes Jansen

Meinen Kindern Maja, Aris, Louise und Claire

Meinem Mann Jan

Ein Exkurs in die Vergangenheit:

„Der Urin nach wie vor trüb, wenn auch unterschiedlich; viel Abgang von Sand. Zudem spürte ich in den Nieren was weiß ich welche Verstörung. So bekomme ich unmittelbar zu fühlen, was die Bäder über dieses Organ und seinen Umkreis vermögen: Nicht nur öffnen und weiten sie die Gänge und Wege, sondern sie treiben auch die festen Stoffe hindurch und lösen sie gleichzeitig auf: Ich gab immer wieder Sand von mir, der wie vielfach zerkleinerte Steine aussah“

(Michel de Montaigne, Tagebuch der Reise nach Italien über die Schweiz und Deutschland von 1580 bis 1581)

KURZFASSUNG: Experimentelle Untersuchungen zum Einfluss von Nahrungsbestandteilen auf lithogene und inhibitorische Harnparameter beim Calciumoxalatsteinleiden am Beispiel von Fischöl und Hippursäure

Ziel einer erfolgreichen Rezidivprophylaxe des Calciumoxalat-Harnsteinleidens ist es - neben der Harndilution - die renale Exkretion lithogener Substanzen zu verringern und die der Kristallisationshemmer, sogenannter Inhibitoren, zu erhöhen.

Hippursäure (HA), eine physiologische Harnkomponente, wird durch die potentielle Fähigkeit, einen löslichen Komplex mit Calcium zu bilden, als Kristallisationshemmer diskutiert. Daher wurde zum einen die kontrollierte Beeinflussbarkeit der HA-Ausscheidung durch 5-tägige Verabreichung von je 330 ml Preiselbeersaft (PR) und Pflaumengetränk (PF) unter standardisierten Bedingungen an 12 gesunde Probanden getestet. Zum anderen wurden in-vitro Kristallisationsversuche (Bonn-Risk-Index) in nativen 24h-Harn-Proben zur Untersuchung des inhibitorischen Effektes der HA bei sechs gesunden Probanden und 17 Calciumoxalat (CaOx)-Steinpatienten durchgeführt.

Die HA-Ausscheidung konnte durch Verabreichung von PR und PF signifikant erhöht werden. Im Kristallisationsversuch bestätigte sich ein inhibitorischer Effekt der HA jedoch nicht. Somit scheint HA in der Metaphylaxe des CaOx-Steinleidens keinen relevanten Stellenwert einzunehmen. Der PR- und PF-Konsum zeigte bei Gesunden lithogene Tendenzen. PR-Konsum führte zu einer signifikanten Erhöhung der Oxalsäureausscheidung von $0,344 \pm 0,025$ auf $0,392 \pm 0,024$ mmol/d; $p=0,050$. PF-Konsum zeigte diese Tendenz in 2 Harnfraktionen. Bei CaOx-Steinpatienten erhöhte der PF-Konsum jedoch zusätzlich die Ausscheidung inhibitorischer Harnparameter signifikant. Die Citratausscheidung stieg von $3,123 \pm 0,331$ auf $3,861 \pm 0,330$ mmol/d; $p=0,001$. Zur abschließenden Bewertung, speziell von PF, sind daher weitere Untersuchungen unter Berücksichtigung von Patienten-Subgruppen notwendig.

Um den kontrovers diskutierten Einfluß einer alimentären Supplementation mit ω -3-Fettsäuren auf die Calcium- und Oxalsäureausscheidung zu untersuchen und eine Abschätzung zu deren klinischen Stellenwert zu geben, wurde 30 Tage unter standardisierten Ernährungsbedingungen ein Fischölkonzentrat an 15 gesunde Probanden verabreicht und alle zur Ermittlung der relativen Übersättigung mit Calciumoxalat erforderlichen Harnparameter erfasst.

Ein calciumsenkender Effekt, der den ω -3-Fettsäuren über die Beeinflussung des renalen Prostaglandinstoffwechsels zugesprochen wird, konnte bei gesunden Probanden nicht nachgewiesen werden. Dagegen wurde eine signifikante Reduktion der Oxalsäureausscheidung von $0,277 \pm 0,024$ auf $0,238 \pm 0,024$ mmol/d; $p=0,006$ beobachtet, die mit einer signifikanten Reduktion der relativen Übersättigung für CaOx von $2,01 \pm 0,33$ auf $1,55 \pm 0,22$; $p=0,023$) einherging bei ansonsten nicht beeinflussten Harnparametern.

Als Mechanismus der reduzierten Oxalsäureausscheidung wird ein reduzierter transmembraner Oxalatflux diskutiert, der auf das veränderte Fettsäurespektrum der Membranphospholipide und die damit einhergehende Änderung der Protein-Kinase Aktivität und der Bande-3-Phosphorylierung zurückzuführen ist.

Damit kommt ω -3-Fettsäuren ein nicht zu unterschätzender klinischer Stellenwert in der CaOx-Stein-Rezidivprophylaxe zu, zumal es bisher keine effektive medikamentöse Therapie der Hyperoxalurie gibt.

ABSTRACT: Experimental studies to investigate the effect of nutritional ingredients on lithogenic and inhibitory urine parameters on calcium oxalate calculus disease in consideration of fish oil and hippuric acid

To avoid calcium oxalate calculus disease from recurring, it is very important – besides urine dilution – to decrease renal excretion of lithogenic substances and to increase the excretion of inhibitors.

Hippuric acid, a physiological component of the urine, is discussed as a possible inhibitor by forming a soluble complex with calcium. Therefore, cranberry and plum juice were given 5 days to 12 healthy subjects under standardized conditions to investigate the effect of these juices on hippuric acid excretion. The next step was to investigate the inhibitory properties of hippuric acid in a crystallization model (Bonn-Risk-Index) in native 24-h-urine samples of six healthy subjects and 17 calcium oxalate (CaOx) patients.

A significant increase of hippuric acid excretion was achieved by consumption of 330 ml of both cranberry (CJ) and plum juice (PJ). The in-vitro crystallization model, however, did not reveal any inhibitory effect of hippuric acid. Therefore, hippuric acid does not seem to play an important role in the metaphylaxis of CaOx calculus disease. Both CJ and PJ showed lithogenic tendencies in healthy subjects. CJ consumption resulted in a significant increase in oxalic acid excretion from 0.344 ± 0.025 to 0.392 ± 0.024 mmol/d; $p=0.050$. PJ consumption showed this tendency in 2 urine fractions. In CaOx patients, however, excretion of inhibitors was further increased significantly after consumption of PJ. Citric acid excretion increased from 3.123 ± 0.331 to 3.861 ± 0.330 mmol/d; $p=0.001$. To assess the clinical relevance of PJ in CaOx urolithiasis, further studies focussing on subgroups of CaOx calculus patients are necessary.

To investigate the controversially discussed effect of alimentary supplementation with ω -3-fatty acids on the excretion of calcium and oxalic acid, and to assess their clinical relevance in CaOx calculus disease, a fish oil concentrate was given to 15 healthy volunteers for a 30-day period under standardized nutritional conditions. All urinary parameters necessary to calculate the relative supersaturation with respect to CaOx were documented and analyzed.

There was no calcium decreasing effect – attributed to ω -3-fatty acids by influencing the renal prostaglandin pathway – in healthy subjects. But a significant reduction of oxalic acid excretion was observed from 0.277 ± 0.024 to 0.238 ± 0.024 mmol/d; $p=0.006$, coupled with a significantly reduced relative supersaturation with respect to CaOx from 2.01 ± 0.33 to 1.55 ± 0.22 ; $p=0.023$. All other urinary parameters analyzed were not affected.

According to the current discussion, the reduced excretion of oxalic acid stems from a decreased transmembrane oxalate flux due to an altered spectrum of fatty acids in the membrane phospholipids and as a consequence thereof, the change in the activity of protein kinase and band-3-phosphorylation.

Thus the clinical relevance of ω -3-fatty acids in the metaphylaxis of CaOx calculus disease should not be underestimated, especially since there are no effective drugs for the therapy of hyperoxaluria.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	XIV
Abkürzungsverzeichnis	XV
1. EINLEITUNG	1
1.1. Epidemiologie der Urolithiasis	1
1.2. Pathogenese der Urolithiasis	2
3. LITERATURÜBERSICHT	10
3.1. Pathologie des Calciumoxalatsteins	10
3.2. Die Regulation der Calciumhomöostase	11
3.3. Hypercalciurie	13
3.4. Calciumregulation durch Metabolite mehrfach ungesättigter Fettsäuren	16
3.4.1. ω -6-/ ω -3-Fettsäuren - Prostaglandine	16
3.4.1.1. Wirkort: Niere	21
3.4.1.2. Wirkort: Gastrointestinaltrakt	23
3.4.1.3. Wirkort: Knochen	24
3.5. Der Oxalsäurestoffwechsel	26
3.6. Hyperoxalurie	28
3.7. Oxalsäureregulation durch Metabolite mehrfach ungesättigter Fettsäuren	29
3.8. Fischöl- ω -3-Fettsäuren	36
3.9. Untersuchungen zum Fischöl	37
3.9.1. ω -3-Fettsäuren zur Beeinflussung der Calcium- und Oxalsäureausscheidung	37
3.10.1. Direkte Wirkung der Hippursäure als Chelator	44

3.10.2. Indirekte Wirkung der Hippursäure	45
3.11. Weitere Calciumoxalat-Stein relevante Harnparameter	46
3.12. Kristallbildende Prozesse.....	47
3.12.1. Parameter zur Bestimmung des Harnsteinbildungsrisikos	48
3.12.2. In-vitro-Kristallisationsexperimente.....	49
4. EIGENE UNTERSUCHUNGEN.....	51
4.1. Material und Methoden	52
4.1.1. Untersuchung von Preiselbeersaft und Pflaumengetränk hinsichtlich ihres Gehaltes an Benzoesäure und weiterer relevanter Harnparameter	52
4.1.2. Studie I - Untersuchungen zum Einfluß von Preiselbeersaft und Pflaumengetränk auf die Hippursäureausscheidung bei gesunden männlichen Probanden	52
4.1.2.1. Kollektiv.....	53
4.1.2.2. Studiendesign	54
4.1.2.3. Laboruntersuchungen	56
4.1.2.4. Statistische Auswertung.....	57
4.1.3. Studie II - Untersuchungen zum Einfluss eines Pflaumengetränkes und von Na-Benzoesäure auf das Kristallisationsrisiko bei gesunden Probanden.....	58
4.1.3.1. Kollektiv.....	58
4.1.3.2. Studiendesign	59
4.1.3.3. Laboruntersuchungen	61
4.1.3.4. Statistische Auswertung.....	62
4.1.4. Studie III - Untersuchungen zum Einfluss eines Pflaumengetränkes auf die Hippursäureausscheidung und das Kristallisationsrisiko bei rezidivierenden Calciumoxalat-Steinpatienten.....	62
4.1.4.1. Kollektiv.....	63
4.1.4.2. Studiendesign	64

4.1.4.3. Laboruntersuchungen	65
4.1.4.4. Statistische Auswertung	65
4.1.5. Studie IV - Untersuchungen zum Einfluss von Fischöl auf die Harnzusammensetzung bei gesunden Probanden.....	65
4.1.5.1. Kollektiv.....	66
4.1.5.2. Studiendesign	66
4.1.5.3. Laboruntersuchungen	68
4.1.5.4. Statistische Auswertung	69
4.2. Ergebnisse	70
4.2.1. Ergebnisse der Saftanalyse.....	70
4.2.2. Ergebnisse der Studie I	70
4.2.3. Ergebnisse der Studie II	92
4.2.4. Ergebnisse der Studie III	103
4.2.5. Ergebnisse der Studie IV	114
5. DISKUSSION	134
6. ZUSAMMENFASSUNG	165
7. LITERATURVERZEICHNIS.....	167
ANHANG	
LEBENS LAUF	
DANKSAGUNG	

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Risikofaktoren der Harnsteinbildung (nach HESSE und BACH 1982)	3
Abb. 2:	Interaktion von PTH und $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in der Regulation des Calciumstoffwechsels	12
Abb. 3:	Desaturierung und Elongierung von ω -6- und ω -3-Fettsäuren	19
Abb. 4:	Synthese der Prostaglandine	21
Abb. 5:	Stoffwechselwege der Oxalsäuresynthese	27
Abb. 6:	Pathogenese der Hyperoxalurie und Hypercalciurie bei idiopathischer Calcium Nephrolithiasis (nach BAGGIO und GAMBARO 1999)	35
Abb. 7:	Mögliche Struktur eines Calciumdihippurat-Komplexes	45
Abb. 8:	Hippursäureausscheidung im Urin im Verlauf der Studie I bei gesunden Probanden (n= 12; M, SEM)	71
Abb. 9:	Circadianes Ausscheidungsprofil der Hippursäure bei gesunden Probanden der Studie I am 4. Tag der einzelnen Phasen (n= 12; M, SEM).....	72
Abb. 10:	Oxalsäureausscheidung der gesunden Probanden der Studie I an Tag 5 der einzelnen Phasen (n=12; M, SEM)	73
Abb. 11:	Circadianes Ausscheidungsprofil der Oxalsäure bei gesunden Probanden der Studie I am 4. Tag der einzelnen Phasen (n=12; M, SEM).....	74
Abb. 12:	Calciumausscheidung der gesunden Probanden der Studie I an Tag 5 der einzelnen Phasen (n=12; M, SEM)	75
Abb. 13:	Circadianes Ausscheidungsprofil von Calcium bei gesunden Probanden der Studie I am 4. Tag der einzelnen Phasen (n=12; M, SEM).....	76
Abb.14:	Harn-pH-Wert der gesunden Probanden der Studie I an Tag 5 der einzelnen Phasen (n=12; M, SEM)	77

Abb. 15:	Tagesprofil des Harn-pH-Wertes bei gesunden Probanden der Studie I am 4.Tag der einzelnen Phasen (n=12, M, SEM).....	78
Abb. 16:	24h-Harnvolumen der gesunden Probanden der Studie I an Tag 5 der einzelnen Phasen (n=12; M, SEM)	79
Abb. 17:	Tagesprofil des Harnvolumens bei gesunden Probanden der Studie I am 4. Tag der einzelnen Phasen (n=12; M, SEM).....	80
Abb. 18:	Spezifisches Gewicht des 24h-Harns der gesunden Probanden der Studie I an Tag 5 der einzelnen Phasen (n=12; M, SEM).....	81
Abb. 19:	Spezifisches Gewicht im Tagesverlauf bei gesunden Probanden der Studie I am 4. Tag der einzelnen Phasen (n=12; M, SEM).....	82
Abb. 20:	Citratausscheidung der gesunden Probanden der Studie I an Tag 5 der einzelnen Phasen (n=12; M, SEM)	83
Abb. 21:	Circadianes Ausscheidungsprofil von Citrat bei gesunden Probanden der Studie I am 4. Tag der einzelnen Phasen (n=12; M, SEM).....	84
Abb. 22:	Magnesiumausscheidung der gesunden Probanden der Studie I an Tag 5 der einzelnen Phasen (n=12; M, SEM).....	85
Abb. 23:	Circadianes Ausscheidungsprofil von Magnesium bei gesunden Probanden der Studie I am 4. Tag der einzelnen Phasen (n=12; M, SEM).....	86
Abb. 24:	Harnsäureausscheidung der gesunden Probanden der Studie I an Tag 5 der einzelnen Phasen (n=12, M, SEM)	87
Abb. 25:	Circadianes Ausscheidungsprofil der Harnsäure bei gesunden Probanden der Studie I am 4. Tag der einzelnen Phasen (n=12; N, SEM).....	88
Abb. 26:	Relative Übersättigung für CaOx bei gesunden Probanden der Studie I an Tag 5 der einzelnen Phasen (n=12; M, SEM).....	89
Abb. 27:	Relative Übersättigung für CaOx im circadianen Verlauf bei gesunden Probanden der Studie I am 4. Tag der einzelnen Phasen (n=12; M, SEM).....	90

Abb. 28:	Hippursäureausscheidung der gesunden Probanden der Studie II an Tag 3 der einzelnen Phasen (n=6; M, SEM).....	92
Abb. 29:	Oxalsäureausscheidung der gesunden Probanden der Studie II an Tag 3 der einzelnen Phasen (n=6; M, SEM).....	93
Abb. 30:	Calciumausscheidung der gesunden Probanden der Studie II an Tag 3 der einzelnen Phasen (n=6; M, SEM).....	94
Abb. 31:	Harn-pH-Wert der gesunden Probanden der Studie II an Tag 3 der einzelnen Phasen (n=6; M, SEM).....	95
Abb. 32:	24h- Harnvolumen der gesunden Probanden der Studie II an Tag 3 der einzelnen Phasen (n=6; M, SEM).....	96
Abb. 33:	Spezifisches Gewicht des 24h-Harns der gesunden Probanden der Studie II an Tag 3 der einzelnen Phasen (n=6, M; SEM).....	97
Abb. 34:	Citratausscheidung der gesunden Probanden der Studie II an Tag 3 der einzelnen Phasen (n=6; M, SEM).....	98
Abb. 35:	Magnesiumausscheidung der gesunden Probanden der Studie II an Tag 3 der einzelnen Phasen (n=6; M, SEM).....	99
Abb. 36:	Harnsäureausscheidung der gesunden Probanden der Studie II an Tag 3 der einzelnen Phasen (n=6; M, SEM).....	100
Abb. 37:	RS Calciumoxalat und BONN Risk Index im 24h-Harn der gesunden Probanden der Studie II an Tag 3 der einzelnen Phasen.....	101
Abb. 38:	Hippursäureausscheidung der CaOx-Steinpatienten am Kontroll- und am 3. Tag der Belastungsphase (n=17; M, SEM).....	103
Abb. 39:	Oxalsäureausscheidung der CaOx-Steinpatienten am Kontroll- und am 3. Tag der Belastungsphase (n=17, M, SEM).....	104
Abb. 40:	Calciumausscheidung der CaOx-Steinpatienten am Kontroll- und am 3.Tag der Belastungsphase (n=17; M, SEM).....	105
Abb. 41:	Harn-pH-Wert der CaOx-Steinpatienten am Kontroll- und am 3. Tag der Belastungsphase (n=17, M, SEM).....	106

Abb. 42:	24h- Harnvolumen der CaOx-Steinpatienten am Kontroll- und am 3. Tag der Belastungsphase (n=17; M, SEM).....	107
Abb. 43:	Spezifisches Gewicht des 24h-Harns der CaOx-Steinpatienten am Kontroll- und am 3. Tag der Belastungsphase (n=17; M, SEM).....	108
Abb. 44:	Citratausscheidung der CaOx-Steinpatienten am Kontroll- und am 3. Tag der Belastungsphase (n=17; M, SEM).....	109
Abb. 45:	Magnesiumausscheidung der CaOx-Steinpatienten am Kontroll- und am 3. Tag der Belastungsphase (n=17, Mittelwert, SEM).....	110
Abb. 46:	Harnsäureausscheidung der CaOx-Steinpatienten am Kontroll- und am 3. Tag der Belastungsphase (n=17; M, SEM).....	111
Abb. 47:	RS Calciumoxalat und BONN-Risk-Index im 24h-Harn der CaOx-Steinpatienten am Kontroll- und am 3. Tag der Belastungsphase	112
Abb. 48:	Calciumausscheidung vor und nach Verabreichung von Fischöl (n=15; M, SEM).....	114
Abb. 49:	Oxalsäureausscheidung vor und nach Verabreichung von Fischöl (n=15; M, SEM).....	115
Abb. 50:	PGE ₂ -Ausscheidung vor und nach Verabreichung von Fischöl	116
Abb. 51:	Harnvolumen vor und nach Verabreichung von Fischöl (n=15; M, SEM).....	117
Abb. 52:	pH-Wert im 24h-Harn vor und nach Verabreichung von Fischöl (n=15; M, SEM).....	118
Abb. 53:	spezifisches Gewicht im 24h-Harn vor und nach Verabreichung von Fischöl (n=15; M, SEM)	119
Abb. 54:	Magnesiumausscheidung vor und nach Verabreichung von Fischöl (n=15; M, SEM).....	120
Abb. 55:	Citratausscheidung vor und nach Verabreichung von Fischöl (n=15; M, SEM).....	121

Abb. 56:	Harnsäureausscheidung vor und nach Verabreichung von Fischöl (n=15; M, SEM).....	122
Abb. 57:	Natriumausscheidung vor und nach Verabreichung von Fischöl (n=15; M, SEM).....	123
Abb. 58:	Kaliumausscheidung vor und nach Verabreichung von Fischöl (n=15; M, SEM).....	124
Abb. 59:	Chloridausscheidung vor und nach Verabreichung von Fischöl (n=15; M, SEM).....	125
Abb. 60:	Ammoniumausscheidung vor und nach Verabreichung von Fischöl (n=15; M, SEM).....	126
Abb. 61:	Phosphatausscheidung vor und nach Verabreichung von Fischöl (n=15; M, SEM).....	127
Abb. 62:	Sulfatausscheidung vor und nach Verabreichung von Fischöl (n=15; M, SEM).....	128
Abb. 63:	Kreatininausscheidung vor und nach Verabreichung von Fischöl (n=15; M, SEM).....	129
Abb. 64:	RS CaOx im 24h-Harn vor und nach Verabreichung von Fischöl (n=15; M, SEM).....	130
Abb. 65:	RS Brushit im 24h-Harn vor und nach Verabreichung von Fischöl (n=15; M, SEM).....	131
Abb. 66:	RS HS im 24h-Harn vor und nach Verabreichung von Fischöl (n=15; M, SEM).....	132
Abb. 67:	RS Struvit im 24h-Harn vor und nach Verabreichung von Fischöl (n=15; M, SEM).....	133
Abb. 68:	Calciumcitrat-Komplex bei pH \approx 6.....	155

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Grenzwerte für Therapiebeginn bei Calciumoxalatstein-Patienten	10
Tab. 2:	Gehalt an ω -3- und ω -6- Fettsäuren in verschiedenen Lebensmitteln	18
Tab. 3:	Analyse der verwendeten Wässer	55
Tab. 4:	Harnparameter und Bestimmungsmethode	56
Tab. 5:	Vergleichsphasen der Studie I	57
Tab. 6:	Analyse des verwendeten Wassers Haaner Felsenquelle	60
Tab. 7:	Vergleichsphasen der Studie II	62
Tab. 8:	Durchschnittsanalyse einer Kapsel Feniko® Fischöl-Konzentrat.....	68
Tab. 9:	Analyseergebnisse von Pflaumengetränk und Preiselbeersaft.	70
Tab. 10:	Ausscheidung verschiedener Harnparameter im 24h-Harn von 12 gesunden Probanden der Studie I an Tag 5 der einzelnen Phasen.....	91
Tab. 11:	Ausscheidung verschiedener Harnparameter im 24h-Harn von 6 gesunden Probanden der Studie II an Tag 3 der einzelnen Phasen.....	102
Tab. 12:	Ausscheidung verschiedener Harnparameter im 24h-Harn von 17 Calciumoxalat-Steinpatienten der Studie III am Kontrolltag und am 3. Tag nach Konsum des Pflaumengetränkes	113

Abkürzungsverzeichnis

AA	arachidonic acid (Arachidonsäure)
ALA	alpha linolenic acid (alpha-Linolensäure)
BA	benzoic acid (Benzoessäure)
BAP	bone-specific alkaline phosphatase (knochenspezifische alkalische Phosphatase)
BRI	Bonn-Risk-Index
Ca	Calcium
CaOx	Calciumoxalat
Cl	Chlorid
CS	Citronensäure
CTX	crossLaps, Marker der Knochenresorption
CV	Variationskoeffizient
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DHA	docosahexaenic acid (Docosahexaensäure)
EPA	eicosapentaenic acid (Eicosapentaensäure)
GAG	Glycoaminoglycan
GLA	γ -Linolensäure
HA	hippuric acid (Hippursäure)
HP	Hydroxyprolin
HS	Harnsäure
IL	Interleukin
K	Kalium
KBA	kontrolliert biologischer Anbau
Kox	Transmembranflux der Oxalsäure

Krea	Kreatinin
LA	linoleic acid (Linolsäure)
M	Mittelwert
Mg	Magnesium
MUFS	mehrfach ungesättigte Fettsäuren (=PUFA)
Na	Natrium
NH ₄	Ammonium
NSAID	non steroidal antiinflammatory drug
1,25 (OH) ₂ D ₃	1,25-Dihydroxycholecalciferol (Vitamin D3)
OxS	Oxalsäure
PG	Prostaglandin
PGE	Prostaglandin E
PGF	Prostaglandin F
PO ₄	Phosphat
PUFA	polyunsaturated fatty acids (=MUFS)
RS _{Bru}	relative Übersättigung für Brushit
RS _{CaOx}	relative Übersättigung für Calciumoxalat
RS _{HS}	relative Übersättigung für Harnsäure
RS _{Str}	relative Übersättigung für Struvit
SEM	Standard Error of Mean (Standardfehler des Mittelwertes)
sG	spezifisches Gewicht
SO ₄	Sulfat
TNF- α	Tumor necrosis factor- α
Vol	Volumen

1. EINLEITUNG

1.1. Epidemiologie der Urolithiasis

In Ländern mit hohem sozialökonomischem Status wird eine Prävalenz des Harnsteinleidens zwischen 4 und 20% verzeichnet (TRINCHIERI 1996). Neuere Untersuchungen zeigen, dass die Inzidenz steigt (HESSE et al. 2002, DI SILVERIO et al. 1997).

Eine im Jahr 1979 durchgeführte Repräsentativerhebung des Instituts für Angewandte Sozialwissenschaften (INFAS) im Auftrag der Urologischen Universitätsklinik Bonn ergab, daß 4% der deutschen Bevölkerung im Laufe ihres Lebens ein- oder mehrmals an Harnsteinen erkranken. Die Inzidenz für das Jahr 1979 betrug dabei 0,54% (VAHLENSIECK et al. 1982). In einer erneuten Erhebung, diesmal für das Jahr 1984 wurde dieses Ergebnis bestätigt (VAHLENSIECK 1987). Dabei handelte es sich in 25% der Fälle um Erstmanifestationen und in 75% der Fälle um Rezidivsteinbildner (HESSE 1988).

Eine aktuelle Erhebung aus dem Jahr 2001 (INFAS) mit der gleichen Fragestellung ergab einen Anstieg der Prävalenz auf 4,7 % und der Inzidenz für das Jahr 2000 auf 1,47 %. Auffallend ist dabei die hohe Ersterkrankungsrate von 0,7% der Gesamtbevölkerung. (ca. 45% Erstmanifestationen und 55% Rezidive bezogen auf alle Harnsteinerkrankungen im Jahr 2000), wobei die Altersgruppe der 25 - 50 jährigen am stärksten betroffen ist. Dabei erkranken Männer häufiger als Frauen (HESSE et al. 2002)

Damit wird das Ausmaß einer Volkserkrankung ähnlich dem Diabetes mellitus erreicht (HESSE et al. 1991). HESSE (2002a) formuliert: „dieser starke Anstieg der Harnsteinerkrankung muss das Signal sein, den Harnstein nur als Symptom einer Erkrankung zu erkennen und durch weitere Abklärung die Basis für eine erfolgreiche Rezidivprophylaxe zu schaffen.“

Die weitaus häufigste Steinsubstanz ist Calciumoxalat (70 - 75 %) mit einem Verhältnis von Whewellit (CaOx-Monohydrat) zu Weddelit (CaOx-Dihydrat) von 2:1, gefolgt von Harnsäure (10 - 15 %) Struvit (5 - 7%) und Karbonatapatit (4 - 6%). Zu den seltenen Harnsteinsubstanzen gehören Brushit, das lediglich in 0,5 - 1% aller Fälle als

Hauptbestandteil gefunden wird ebenso wie Zystin (0,5 - 1 %), Harnsäuredihydrat (ca. 1 %), Monoammoniumurat (ca. 0,5 %), Xanthin und 2,8- Dihydroxyadenin (Hesse 2002a). Sehr selten treten auch medikamentenbedingte Mineralisate auf, hier insbesondere Indinavir, welches in der HIV-Therapie eingesetzt wird (TISELIUS et al. 2001).

In der Erhebung einer gesetzlichen Krankenkasse in einem bayerischen Bezirk wurden im Jahr 1997 durch Harnsteine 426 Arbeitsunfähigkeitsfälle bei 150000 Versicherten registriert. Die durchschnittliche Dauer der Arbeitsunfähigkeit (AU) betrug dabei 96,6 Tage. Die für die Steinentfernung entstandenen Kosten betragen 11577,79 DM (5919,63 €) pro Fall. Hochgerechnet auf die Bundesrepublik Deutschland ließen sich durch eine rationelle Harnsteinmetaphylaxe (Senkung der Rezidivfälle um 40%) rund 60000 AU-Fälle mit 5,8 Mio Fehltagen vermeiden (STROHMEIER 2000). Die volkswirtschaftliche Bedeutung des Harnsteinleidens ist somit enorm. Daher kommt der Verhinderung der Steinbildung durch entsprechende diätetische und medikamentöse Maßnahmen wie z. B. dem Bonner Nachsorgeprogramm, in dem eine Reduktion der Steinfrequenz um 50% erreicht werden konnte (NOLDE et al. 1993) eine starke Bedeutung zu .

1.2. Pathogenese der Urolithiasis

Die Entstehung eines Harnsteins ist die Folge eines multikausalen Vorgangs, der von pathologisch-anatomischen, metabolischen und physikalisch-chemischen Faktoren bestimmt wird (Abb. 1) (HESSE und BACH 1982). Zu unterscheiden ist dabei zwischen kausalgenetischen und formalgenetischen Aspekten. Während die Stufen I - III als Kausalfaktoren der Urolithiasis bezeichnet werden, deren Art und Zusammentreffen nach VAHLENSIECK (1987) bestimmen, ob und wo ein Stein entsteht und welche Komponenten er enthält, zeigen die Stufen IV - VI verschiedene Möglichkeiten der Bildung eines Harnsteines. Diese Möglichkeiten werden in den Theorien zur Formalgenese zusammengefasst.

STUFE I

Alter	Beruf	Ernährung	Klima	Vererbung
Geschlecht	Psyche	Konstitution	Rasse	

STUFE II

Pathologische Nierenmorphologie	Störung der Urodynamik	Infektionen der Harnwege	Stoffwechselanomalie	Genetische Faktoren
---------------------------------	------------------------	--------------------------	----------------------	---------------------

STUFE III

Erhöhte Exkretion lithogener Substanzen	Verringerte Exkretion von Kristallisationsinhibitoren
---	---

STUFE IV

Physikalisch-chemische Veränderungen Übersättigung

STUFE V

Abnormale Kristallurie Aggregation

STUFE VI

HARNSTEIN

Abb. 1: Risikofaktoren der Harnsteinbildung (nach HESSE und BACH 1982)

Um eine Steinbildung zu provozieren ist meist die Summation einzelner Risikofaktoren erforderlich (HESSE und BACH 1982). In erster Linie wird die Steinbildung durch eine Übersättigung des Urins mit lithogenen Substanzen und eine verminderte Konzentration an Inhibitoren verursacht (DANIELSON 1985). Dabei kann die Harnüber-

sättigung durch ungenügende Harndilution oder vermehrte Ausscheidung lithogener Substanzen hervorgerufen werden (VAHLENSIECK 1987). Daneben begünstigt, je nach Steinart, ein niedriger bzw. erhöhter Harn-pH-Wert die Kristallisation (HESSE & JAHNEN 1989).

Dass die Ernährung bei der Harnsteingenese eine bedeutende Rolle spielt, zeigt die durch zahlreiche epidemiologische und klinische Studien (ROBERTSON et al. 1978, 1979a, 1980 IGUCHI M 1984, HESSE et al. 1993, HESSE & SIENER 1997, SIENER & HESSE 2002, SIENER et al. 2004, SIENER et al. 2005, ZECHNER et al. 1981, ZECHNER & SCHREIBER 1984, LAMINSKI et al. 1991) belegte Korrelation zwischen Steinhäufigkeit und „life style“. Dies bestätigen auch HESSE und BACH (1982), die eine Zunahme der Steininzidenz beobachteten, deren Gründe in einer Fehl- und Überernährung liegen. Nach BUCK (1995) ist die erhöhte Zufuhr von tierischem Fett aus Fleisch, Wurstwaren und Käse verantwortlich für die weltweit starke Zunahme der Steinerkrankungsrate. Bei einem erhöhten Konsum von fettreichen Fischarten (z.B. bei Grönland-Eskimos) beobachteten BUCK et al. (1991) dagegen eine geringere Harnsteininzidenz als in der westlichen Welt.

Bezüglich der Harnsteinentstehung existieren konträre Theorien, die im folgenden erläutert werden:

Kolloid- oder Matrixtheorie

Die ursächliche Funktion der Pathogenese von Harnsteinen kommt einer filmbildenden organischen Substanz zu, die aus Proteinen und Polysacchariden besteht. Aufgrund ihrer Fähigkeit, Calcium und andere Ionen zu binden, wird ihr eine die Kristallisation steuernde Funktion zugeschrieben .

Kristallisationstheorie

Diese Theorie basiert auf dem Prinzip, dass ohne Übersättigung des Harns keine Steine entstehen können. Die Harnsteinbildung wird als ein rein kristallographischer Vorgang angesehen, bei dem die organischen Harnbestandteile eine passive Rolle

als Kittsubstanz spielen. Da zur Bildung eines Kristallkeimes eine Übersättigung Voraussetzung ist, spielen physikalisch-chemische Prozesse der Nukleation bei der Harnsteinbildung eine wichtige Rolle (HESSE und BACH 1982).

Beide Theorien berücksichtigen nicht die Funktion von Kristallisationsinhibitoren. Diese konnten aufgrund der Beobachtung, dass normaler Harn immer eine übersättigte Lösung ist und es trotzdem bei Gesunden nur in wenigen Fällen zu einer Kristallisation und Harnsteinbildung kommt, nachgewiesen werden. Aufgrund dieser Tatsache wurde die

Inhibitortheorie

aufgestellt. Nach DANIELSON (1985) können zwei Typen von Inhibitoraktivitäten bei der Genese calciumhaltiger Harnsteine unterschieden werden. Eine Gruppe repräsentiert Inhibitoren wie Citrat und Magnesium, welche lösliche Komplexe mit Calcium und Oxalat bilden und dabei das Ionenaktivitätsprodukt herabsetzen. Der anderen Gruppe, die Nukleation, Wachstum und Aggregation von Kristallen beeinflusst, werden Substanzen wie Citrat, Pyrophosphat und Glycosaminoglycane (GAG) zugeordnet. Weiterhin werden in der Literatur Sulfat (HESSE & JAHNEN 1989), Tamm-Horsfall-Protein und RNA als Inhibitoren der Harnsteingenesen beschrieben (ROBERTSON & PEACOCK 1983). In einigen wenigen Veröffentlichungen wird die Hippursäure als ein natürlicher Regulator der Übersättigung und der Kristallisation von Calciumoxalat im Harn und somit als bedeutender Inhibitor der Calciumoxalatsteinbildung diskutiert (ATANASSOVA et al. 1995, GUTZOW et al. 1993).

2. PROBLEMSTELLUNG

Die Entstehung eines Harnsteins ist in der Regel die Folge eines multifaktoriellen Geschehens, bei dem zwischen kausalgenetischen und formalgenetischen Aspekten zu unterscheiden ist. Die auslösenden Faktoren müssen hinreichend bekannt sein, um die hohe Rezidivrate von Steinerkrankungen durch eine effektive Metaphylaxe senken zu können. Ohne diese Metaphylaxe, die neben der Stein Entfernung die wichtigste therapeutische Maßnahme beim Harnsteinleiden ist, bilden sich bei 50 - 70% der Betroffenen erneut Steine (VAHLENSIECK et al. 1986, NOLDE et al. 1993).

Ziel einer erfolgreichen Rezidivprophylaxe ist es,

- die Konzentration lithogener Substanzen zu verringern und/oder die der Chelatoren und Inhibitoren zu erhöhen
 - durch Beeinflussung deren renaler Exkretion
 - durch entsprechende Dilution
- einen für die Bildung der jeweiligen Steinart ungünstigen, jedoch physiologischen pH-Bereich einzustellen um einer erneuten Steinbildung vorzubeugen.

Dabei macht die Vielzahl der möglichen Ursachen der Harnsteingenesse deutlich, welche Schwierigkeiten im Einzelfall bei der Ermittlung der auslösenden Parameter auftreten können.

Mit dieser Arbeit sollen sowohl Resultate zu kausalgenetischen als auch formalgenetischen Aspekten der Calciumoxalat-Urolithiasis unter besonderer Berücksichtigung von Hippursäure und Fischöl erzielt werden.

Hippursäure

Es soll die Bedeutung der originär im Harn auftretenden Hippursäure als Chelator für Ca^{2+} und damit Hemmer der Calciumoxalatsteingenesse untersucht und daraus ihr rezidivprophylaktischer Stellenwert abgeleitet werden. Hippursäure ist ein Stoffwechselprodukt und entsteht in der Leber durch die Konjugation von Glycin mit Benzoesäure.

In vitro Untersuchungen zur Auflösungskinetik von Calciumoxalatkrystallen in synthetischen Lösungen mit nichtphysiologischem niedrigem pH-Wert von 5,2 ergaben, dass Hippursäure das Kristallwachstum hemmt und die Löslichkeit von Calciumoxalat und Calciumoxalatkonkrementen erhöht. Ebenso wurde beobachtet, dass Hippursäure die Übersättigung für Calciumoxalat auf ein Mass senkt, das eine relative kinetische Stabilität im Harn von gesunden Personen garantiert. Diese Wirkung beruht auf der Annahme, dass Hippursäure als Chelator Ca^{2+} -Ionen komplexiert, was zusätzlich durch die Anwesenheit von Oxalsäureionen (Ox^{2-}) stimuliert werden kann (ATANASSOVA et al. 1995, GUTZOW et al. 1991, Gutzow et al. 1993).

Zudem konnte eine negative Korrelation zwischen der Hippursäure- und der Oxalsäureausscheidung beobachtet werden (ATANASSOVA, persönliche Mitteilung 1996). ACHILLES et al. (1989) dagegen konnten nur einen geringen inhibitorischen Effekt der HA (1-8 %) auf die Calciumoxalatsteinbildung feststellen.

Die zentralen Fragestellungen der nachfolgenden Untersuchungen sind:

- Kann durch die verzehrsübliche Aufnahme benzooesäurereicher Lebensmittel bzw. von Lebensmitteln, die hohe Gehalte an Benzolderivaten aufweisen, die Hippursäureausscheidung bei gesunden Probanden und rezidivierenden Calciumoxalat-Steinpatienten beeinflusst werden?
- Werden die Sättigungsverhältnisse hinsichtlich Calciumoxalat im Harn durch die Einnahme entsprechender Lebensmittel beeinflusst?
- Gibt es Unterschiede zwischen gesunden Probanden und Patienten hinsichtlich der Hippursäureausscheidung und der Sättigungsverhältnisse vor und nach Verabreichung entsprechender Lebensmittel?
- Wird die Calciumoxalatkristallisation in nativen Harnen durch Hippursäure beeinflusst?
- Kann eine Senkung der Oxalsäureausscheidung beobachtet werden nach Verabreichung von Na-Benzolat bzw. von entsprechenden Lebensmitteln?

ω -3-Fettsäuren

Bisherige Untersuchungen zum Einfluß einer alimentären Supplementation mit Fischöl bzw. ω -3-Fettsäuren auf die renale Calcium- und Oxalsäureausscheidung zeigen kontroverse Ergebnisse. Ebenso konnte eine direkte Beteiligung renaler Prostaglandine, spezifischen Oxidationsprodukten der C₂₀-Polyensäuren, an der Pathogenese der Calciumoxalat-Urolithiasis bisher nicht eindeutig geklärt werden. So fanden BUCK et al. (1991) eine signifikante Senkung der Calcium- und Oxalsäureausscheidung nach 8-wöchiger Verabreichung von ω -3-Fettsäuren an hypercalciurische Harnsteinpatienten. ROTHWELL et al. (1993) dagegen fanden bei hypercalciurischen Patienten nur eine signifikante Senkung der Calciumausscheidung nach 2 bzw. 4-wöchiger Supplementation mit ω -3-Fettsäuren, während die Oxalsäureausscheidung zunächst steigende, dann sinkende Tendenzen aufwies. ITO et al. (1995) fanden bei hypercalciurischen Steinpatienten eine signifikante Reduktion der Calciumausscheidung nach 6-wöchiger Gabe eines EPA-Ethylesters; bei Patienten mit einer Calciumausscheidung innerhalb des Normbereiches (0,25-7,5 mmol/d) konnte dieses Ergebnis nicht bestätigt werden. In beiden Patientenkollektiven zeigte die Oxalsäureausscheidung steigende Tendenzen. BAGGIO et al. (1996) fanden dagegen eine signifikante Reduktion der Calcium- und Oxalsäureausscheidung bei Calciumstein-Patienten nach 30-tägiger Verabreichung von ω -3-Fettsäuren.

Keine der bisher durchgeführten Studien wurde unter kontrolliert standardisierten Ernährungsbedingungen durchgeführt. Eine Vergleichbarkeit der Studien miteinander wird weiterhin erschwert, da die Dosis, die Verabreichungsform und die Verabreichungsdauer der Präparate und das jeweilige untersuchte Kollektiv stark variierten. Darüber hinaus sind Daten über Veränderungen weiterer relevanter Harnparameter, insbesondere der Inhibitoren, durch die Aufnahme von Fischöl bisher unvollständig erfaßt.

In der vorliegenden Studie soll nun der Einfluß von ω -3-Fettsäuren auf die Harnzusammensetzung unter kontrollierten standardisierten Ernährungsbedingungen ermittelt werden. Alle Parameter, die zur Berechnung der relativen Übersättigung des Harns mit Calciumoxalat erforderlich sind, sollen erfaßt werden. Daraus abgeleitet

werden soll der rezidivprophylaktische Stellenwert von Fischöl- ω -3-Fettsäuren in der Calciumoxalat-Urolithiasis.

Zentrale Fragestellungen dieser Untersuchungen sind dabei:

- Wie verändert sich die Harnzusammensetzung bei Gesunden nach Verabreichung von ω -3-Fettsäuren unter standardisierten Ernährungsbedingungen?
 1. Nach kurzfristiger Einnahme über 5 Tage
 2. nach mittelfristiger Einnahme über 30 Tage
- Werden die Sättigungsverhältnisse im Urin durch die Einnahme von ω -3-Fettsäuren beeinflusst?
- Wird die Ausscheidung der Prostaglandine der 2-er Serie (PGE_2) beeinflusst?

3. LITERATURÜBERSICHT

3.1. Pathologie des Calciumoxalatsteins

Der Calciumoxalatstein ist mit 70 – 75 % der häufigste Harnstein überhaupt (HESSE 2002b). Seine Bedeutung für die menschliche Pathologie liegt in der schweren Löslichkeit (HAUTMANN 1980, HAUTMANN & LUTZEYER 1987). Die Steinanalysen ergeben ein Auftreten der Modifikation Whewellit (Monohydrat) zu Weddellit (Dihydrat) im Verhältnis 2:1, wobei Männer häufiger Weddellit- als Whewellitsteine bilden. Die Lithotripsie beim Whewellitstein ist durch seine dichte Struktur und Härte erschwert, während Weddellitsteine sehr schnell rezidivieren (HESSE 2002b).

Neben den eigentlichen steinbildenden Substanzen Calcium und Oxalat, spielen bei der möglichen Kristallbildung auch weitere Faktoren eine Rolle (Tab. 1) (HESSE 2002b). Zusätzlich zu den definierten Normwerten zur Abschätzung einer Hyper- bzw. Hypoexkretion eines Harnparameters, bestehen auch Grenzwerte bzgl. der Ausscheidung wichtiger Harnparameter, welche von einem Calciumoxalatsteinpatienten nicht über- bzw. unterschritten werden sollten (Tab. 1) (HESSE 2002b).

Tab. 1: Grenzwerte für Therapiebeginn bei Calciumoxalatstein-Patienten

	Grenzwert
Calcium	> 5 mmol/24h
Oxalsäure	> 0,5 mmol/24h
pH-Wert	< 6,2
Spezifisches Gewicht	> 1,010
Citronensäure	< 2,5 mmol/24h
Magnesium	< 3,0 mmol/24h
Harnsäure	> 4,0 mmol/24h

Unbestritten ist auch die bedeutende Rolle von hochmolekularen Substanzen im Harn speziell bei der Bildung von Calciumoxalatsteinen, z. B. Glycosaminoglykane (BAGGIO et al. 1990, 1991a, 1991b, HESSE et al. 1986, DUSSOL & BERLAND

1998, HESSE 2002b, RYALL 1996, KHAN 1997, TISELIUS 1997b) Tamm Horsfall Protein (THP) (DUSSOL & BERLAND 1998, GANTER et al. 1999, HESSE 2002b, KHAN 1997, RYALL 1996, TISELIUS 1997b), Prothrombinfragment 1 (ATMANI et al. 1998, DUSSOL & BERLAND 1998, HESSE 2002b, KHAN 1997, RYALL 1996, TISELIUS 1997b) und Inter- α -Trypsin-Inhibitor (KHAN 1997, SØRENSEN et al. 1990) und dessen Derivate (ATMANI et al. 1993 a, b; 1994; ATMANI & KHAN 1995; DUSSOL & BERLAND 1998; TANG et al. 1995). Diese Makromoleküle sind zur Zeit Gegenstand intensiver Forschung; verbindliche Empfehlungen für die Therapie des Harnsteinleidens durch eine kontrollierte Beeinflussung der Makromolekülzusammensetzung im Harn können noch nicht gegeben werden (HESSE 2002b).

Das Verständnis der speziellen Pathogenese des Calciumoxalatsteins erfordert die Kenntnis der Pathophysiologie sowohl des Calciums als auch des Oxalats sowie der weiteren regulierenden Komponenten. Kann eine metabolische oder biochemische Störung nicht identifiziert werden, was für ca. 20% der Calciumoxalatrezidivsteinbildner zutrifft, so werden diese der idiopathischen Kategorie zugeordnet (HAUTMANN & LUTZEYER 1987).

3.2. Die Regulation der Calciumhomöostase

Ein 70 kg schwerer Mensch speichert ca. 1 kg Calcium im Körper. Etwa nur 1 % dieser Menge befindet sich extraossär im Blut und dem übrigen Extrazellulärraum.

Die Konzentration der freien Calciumionen im Blut und der übrigen Extrazellulärflüssigkeit muss innerhalb eines engen physiologischen Rahmens gehalten werden, um eine normale Funktion von Herz- und Skelettmuskel, Nervengewebe, Gerinnungsfaktoren, einer Anzahl von Enzymen und Hormonen, sowie des Knochengewebes zu gewährleisten (REICHEL & RITZ 1995). Eine Übersicht über die Regulation der Calciumhomöostase zeigt Abb. 2.

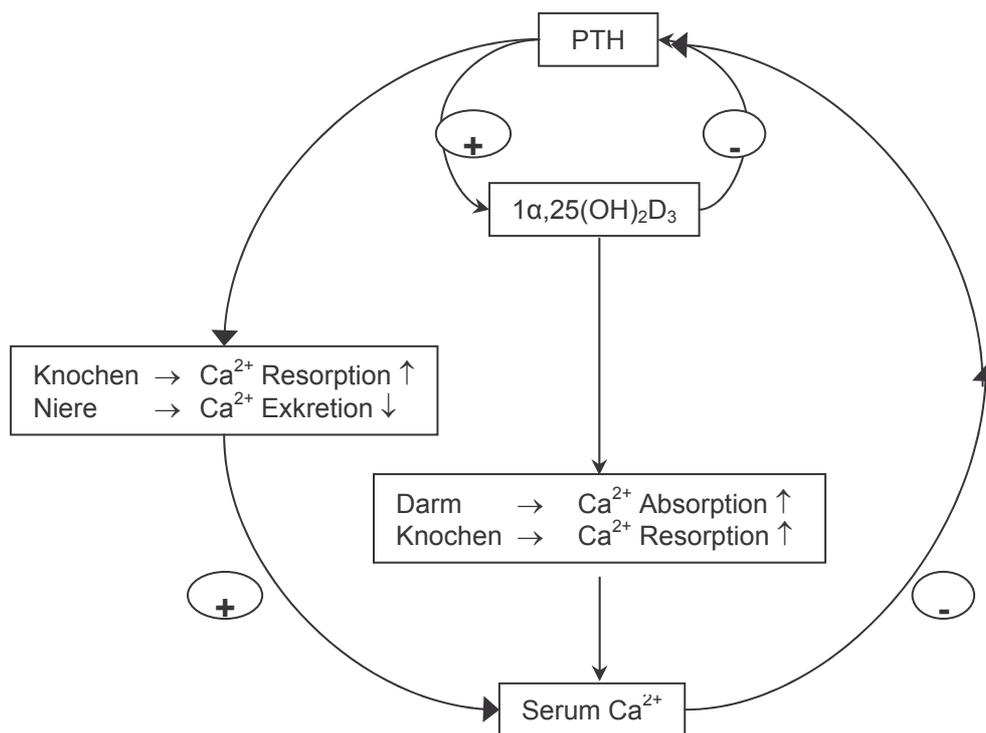


Abb. 2: *Interaktion von PTH und 1,25(OH)₂D₃ in der Regulation des Calciumstoffwechsels*
 +, fördernde Wirkung, - hemmende Wirkung (nach REICHEL H & RITZ E 1995)

Die Regulation der Calciumhomöostase im Menschen erfordert das Zusammenwirken zweier Hormone. Parathormon (PTH) und 1,25-Dihydroxycholecalciferol (1,25 (OH)₂D₃) wirken auf Darm, Knochen, Niere und Nebenschilddrüsen, um den Serum-Calciumspiegel innerhalb des erwünschten Bereiches aufrechtzuerhalten. Das entscheidende Signal für die kurzfristige Regulation der PTH-Sekretion ist die Konzentration an freiem ionisiertem Calcium im Blut. Bei Abfall des Serumcalciums kommt es innerhalb weniger Minuten zu einer Steigerung der PTH-Sekretion. Umgekehrt wird bei Anstieg des Serumcalciums die PTH-Sekretion und -Synthese gehemmt. Ebenso wird die PTH-Synthese durch das renale Hormon 1,25-Dihydroxycholecalciferol im Sinne einer negativen Rückkopplung gehemmt. Die Anhebung des Serumcalciums durch PTH wird erreicht durch:

1. Freisetzung von Calcium aus dem Knochen

2. Förderung der renalen Calciumreabsorption
3. Stimulation der renalen Synthese von 1,25-Dihydroxycholecalciferol und damit indirekt:
 - Anhebung der intestinalen Calciumabsorption
 - Stimulation der Knochenresorption
 - Steigerung der renalen Calciumreabsorption (bezieht sich jedoch nur auf etwa 1% der filtrierten Ca^{2+} -Ionen)

Das Hormon Calcitonin hat sowohl am Skelett als auch an der Niere dem Parathormon entgegengesetzte Wirkungen, d.h. es hemmt die Ca^{2+} -Freisetzung aus dem Knochen und gleichzeitig die Ca^{2+} -Rückresorption in der Niere. Für klinische Fragestellungen ist der Einfluß von Calcitonin für die Kontrolle des Serum-Calciums relativ gering (REICHEL & RITZ 1995). Dies hängt wahrscheinlich damit zusammen, dass die Calcitoninwirkung dem *escape*-Phänomen unterliegt: Die Wirkung erhöhter Calcitoninspiegel erschöpft sich nach einigen Tagen, da die Ansprechbarkeit der Calcitoninrezeptoren deutlich mit der Zeit abfällt (ZIDEK 1995).

3.3. Hypercalciurie

Bei über 55 % der Calciumoxalatsteinbildner kann eine Hypercalciurie (≥ 8 mmol/d) nachgewiesen werden (HESSE 2002b). Nach PAK et al. (1975) können drei pathogenetische Mechanismen unterschieden werden:

1. Absorptive Hypercalciurie

Die hier zugrunde liegende Störung ist eine erhöhte Calciumabsorption aus dem Darm (HAUTMANN 1980, HAUTMANN und LUTZEYER 1987). HESSE und BACH (1982) teilen die absorptive Hypercalciurie in drei Typen ein:

- Typ I: unabhängig von der Calciumaufnahme
- Typ II: bei erhöhter Calciumzufuhr

- Typ III: Bedingungen von Typ I und Typ II bei gleichzeitiger Hypophosphatämie (diese führt zu einer Steigerung der Synthese von $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (BERLIN et al. 1985, REICHEL & RITZ 1995).

Die Ätiologie speziell des Typs I der absorptiven Hypercalciurie ist ungeklärt. Eine denkbare Ursache ist eine Vitamin-D-Überdosierung mit der Nahrung. Eine derzeit diskutierte weitere Ursache könnte in der Wirkung der als Produkte des normalen C_{20} -Polyensäuren-Stoffwechsels gebildeten Prostaglandine liegen. Diese spielen möglicherweise eine entscheidende regulierende Rolle bei der enteralen Ca-Absorption (BAGGIO & GAMBARO 1999). Dieser Aspekt wird ausführlicher in Abschnitt 3.4.1.2. behandelt.

2. Resorptive Hypercalciurie

Eine exzessive Knochenresorption in Folge eines primären Hyperparathyreoidismus mit erhöhter Parathormonsekretion ist die primäre Ursache der resorptiven Hypercalciurie. In Folge des erhöhten PTH-Spiegels steigt die gastrointestinale Calciumabsorption und sinkt die renale Reabsorption durch die gekoppelte Stimulation von $1\alpha,25$ -Dihydroxycholecalciferol (Abb. 2). Weiterhin führen bestimmte Erkrankungen zu einer resorptiven Hypercalciurie (z. B.: Osteoporose, Knochenmetastasen, Morbus Cushing - VAHLENSIECK 1987).

3. Renale Hypercalciurie

Diese Form der Hypercalciurie resultiert aus der Unfähigkeit der Niere im distalen Nephron die Feinregulation der Calciumreabsorption exakt durchzuführen. Diese Situation wird als "renal leak" für Calcium bezeichnet. (HAUTMANN 1980, HAUTMANN & LUTZEYER 1987, HESSE & BACH 1982). Daraus kann sich ein sekundärer normocalcämischer Hyperparathyreoidismus entwickeln (COE et al. 1973) mit erhöhter ossärer Calciumresorption und enteraler Hyperabsorption.

Die Ätiologie des *renal leaks* ist ebenfalls nicht eindeutig geklärt. Auch hier spielen nach Ansicht einiger Autoren ebenfalls die Prostaglandine eine bedeutende Rolle (BUCK et al. 1983a, 1983b, BAGGIO & GAMBARO 1999).

Nach der *Pak*-Klassifikation (PAK et al. 1975) können rund 90% der Hypercalciurienformen eingeordnet werden. Jene 10%, die nicht diagnostiziert und kategorisiert werden können, werden als „idiopathische Hypercalciuriker“ bezeichnet (HAUTMANN 1980). Als Ursachen kommen hier neben einer vermehrten alimentären Zufuhr von Calcium weitere Nahrungskomponenten in Frage, die die Calciumexkretion erhöhen können:

- Tierisches Protein (DANIELSON et al. 1981, BRESLAU et al. 1988, FELLSTRÖM et al. 1989, IGUCHI et al. 1984, ROBERTSON et al. 1979b, ROBERTSON & PEACOCK 1982, TRINCHIERI et al. 1991, TRINCHIERI et al. 2001, BRÄNDLE und HESSE 1994, GAMBARO et al. 2000)
- Niedermolekulare Kohlenhydrate (LEMANN et al. 1969, CURHAN et al. 1997, HAUTMANN und LUTZEYER 1987)
- Vitamin C > 40g/d (BRÄNDLE et al. 1997, PENDSE & SINGH 1986, STROHMAIER et al. 1994)
- Vitamin D (STROHMAIER et al. 1994)
- Natrium (MULDOWNEY et al. 1982, CURHAN et al. 1997, SAKHAEI et al. 1993, LEMANN et al. 1995)
- Koffein (MORGAN et al. 1994)
- Alkohol (KALBFLEISCH et al. 1963, ZECHNER et al. 1981, PARIVAR et al. 1996)

Der Begriff „Idiopathie“ wird in der internationalen Literatur unterschiedlich verwendet. So verwenden einige Autoren den Begriff der „idiopathischen Hypercalciurie“ häufig auch für die absorptive und die renale Hypercalciurie (HAUTMANN 1980).

3.4. Calciumregulation durch Metabolite mehrfach ungesättigter Fettsäuren

3.4.1. ω -6-/ ω -3-Fettsäuren - Prostaglandine

Diese Fettsäuren dienen der Bildung von funktionell wichtigen Strukturlipiden in den Geweben und von regulatorisch wirksamen Eicosanoiden. Prostaglandine - eine Unterfamilie der Eicosanoide, spezifischen Oxidationsprodukten von C₂₀-Polyensäuren - werden im menschlichen Organismus aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren (MUFS) synthetisiert und können als Gewebehormone bezeichnet werden (BÄßLER et al. 1987). Der Ort der Entstehung und der Ort der Wirkung liegen in der Regel eng beieinander; es werden lokale Effekte hervorgerufen, systemische Effekte treten meist nicht auf (BIESALSKI 1999). Ihre Wirkung ist außerordentlich vielseitig, teils durch Modulation von Hormonwirkungen, teils durch eigenständige Effekte. Sie sind neben vielen anderen Reaktionen an pro-inflammatorischen Reaktionen wie Entzündungen, Fieber und Schmerz beteiligt (BÄßLER et al. 1987, BIESALSKI 1999). Bei der Synthese der Prostaglandine konkurrieren die beiden Hauptfamilien der MUFS – ω -6-Fettsäuren und ω -3-Fettsäuren – um die gleichen Enzymsysteme.

In der sogenannten westlichen Ernährung spielt die ω -6-Fettsäure Arachidonsäure (AA) eine Hauptrolle als Precursor für die Synthese von Eicosanoiden, welche hauptsächlich Prostaglandine, Prostacycline, Thromboxane und Leukotriene umfassen (BIESALSKI 1995). Nur geringe Mengen an AA (< 100 mg/d) werden direkt durch tierische Lebensmittel aufgenommen (KINSELLA et al. 1990).

Der Hauptanteil der AA entsteht im menschlichen Organismus aus der essentiellen Linolsäure, die hauptsächlich in Pflanzenölen (Sonnenblumenöl 60% - MATTHÄUS & BRUHL 2003) Maiskeim-, Soja-, Walnussöl und Schweineschmalz enthalten ist (SOUCI ET AL. 2006) durch Desaturierung und Elongierung (KINSELLA et al. 1990) (Abb. 3).

Ein bedeutend geringerer Anteil an Eicosanoiden wird in der westlichen Ernährung aus der ω -3-Fettsäure Eicosapentaensäure (EPA) gebildet, die hauptsächlich in fetten Seefischen und Fischölen enthalten ist. Fische synthetisieren die ω -3-Fettsäuren überwiegend nicht selbst. Die Biosynthese von EPA und Docosahexaensäure (DHA)

erfolgt hauptsächlich im Phytoplankton. Über die Nahrungskette kommt es zu einer Anreicherung im Fettgewebe der Fische (HÖRCHER 1988).

Im menschlichen Organismus kann EPA aus der ω -3-Fettsäure α -Linolensäure (ALA), die in pflanzlichen Ölen wie Rapsöl (9%), Walnussöl (13%) Sojaöl (7 %), Weizenkeimöl (9,5 %) Leinöl (56 %) (SOUCI et al. 2006) und Leindotteröl (40%) (MATTHÄUS und BRUHL 2003) enthalten ist, synthetisiert werden. Die Synthese findet allerdings nur in geringem Umfang statt (HÖRCHER 1988, KINSELLA et al. 1990). Die Aktivität des limitierenden Enzyms Δ -6-Desaturase ist bei der Spezies Mensch sehr gering. Es wurde geschätzt, dass ALA – in Abhängigkeit von der gleichzeitigen Verfügbarkeit von Linolsäure als konkurrierendes Substrat für das Enzym – höchstens zu 10 % in EPA verlängert wird (ADAM 1985, ADAM et al. 1986, GERSTER 1995, 1998, KINSELLA et al. 1990).

Einen Überblick über den Gehalt an ω -3- und ω -6-Fettsäuren in verschiedenen Lebensmitteln gibt Tab. 2.

Tab. 2: Gehalt an ω -3- und ω -6-Fettsäuren in verschiedenen Lebensmitteln

Lebensmittel	LA	ALA	AA	EPA	DHA
Sonnenblumenöl	63100	500			
Maiskeimöl	55500	960			
Sojaöl	52900	7700			
Walnussöl	52400	12200			
Rüböl (Rapsöl)	22400	9600			
Weizenkeimöl	55700	7800			
Leinöl	14300	52800			
Hühnereigelb	4750	259	210		180
Schweineschmalz	9350	1005	1700		
Lachs	430	356	190	749	1860
Makrele	170	250	170	640	1138
Hering (Atlantik)	153	62	37	2038	677
Hering (Ostseehering)	400	210	60	740	1170
Thunfisch	233	213	245	1385	2082
Dorsch/Kabeljau	15	4,3	17	71	194
Forelle	232	42	26	140	496
Köhler (Seelachs)	12	4,8	11	101	338

(SOUCI et al. 2006, alle Angaben in mg/100g Lebensmittel)

Trotz höherer Affinität des Enzyms zu α -Linolensäure als zu Linolsäure (ω -3 > ω -6 > ω -9) (Kloer & Luley 1988) kann die Einnahme derselben die Umwandlung von Linolsäure zu AA nicht inhibieren (Adam 1985, ADAM et al. 1986) wohl aber die Synthese der Prostaglandine aus AA.

Ein Überblick über die Synthese von AA und EPA ist in Abb. 3 dargestellt.

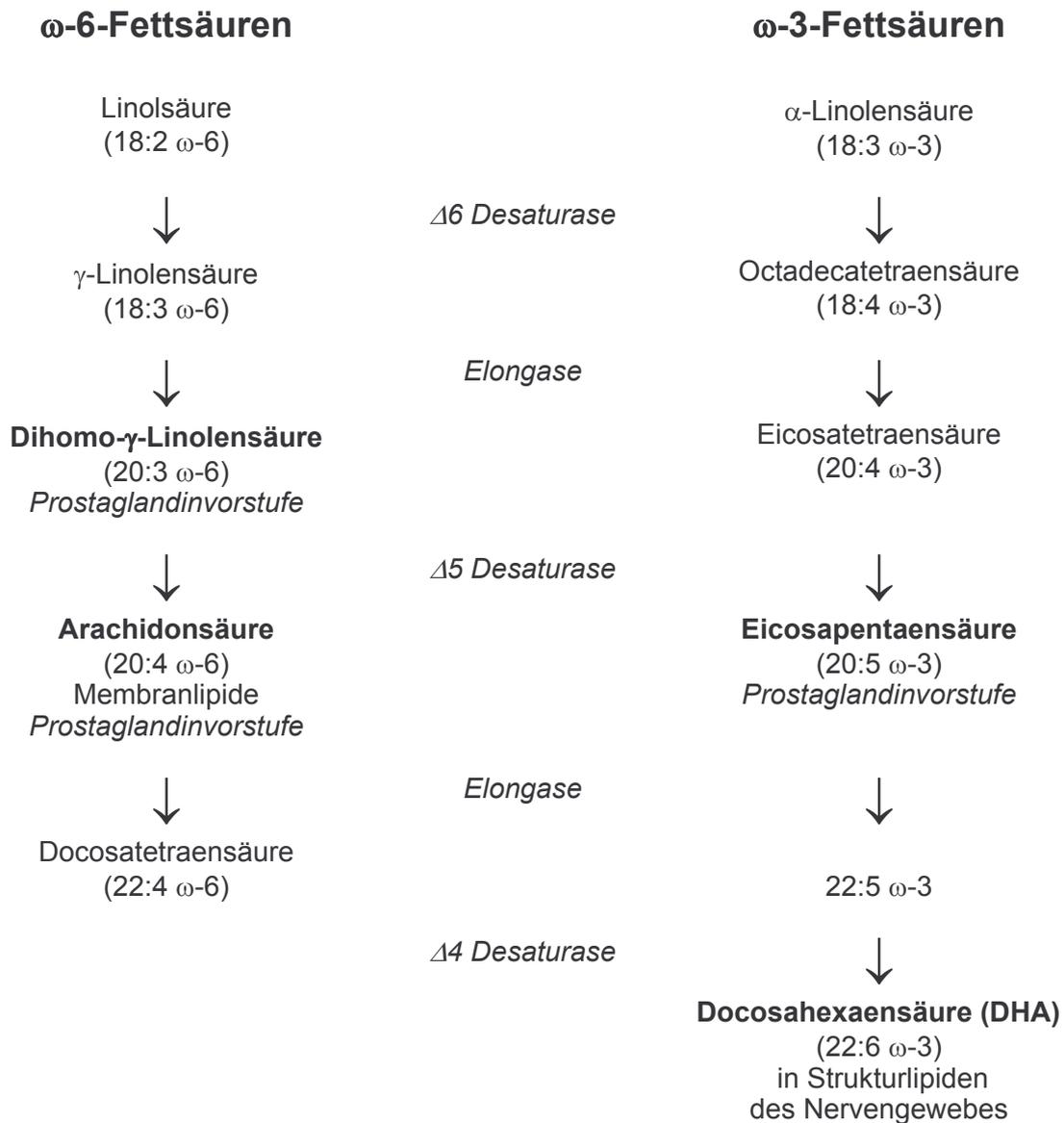


Abb. 3: Desaturierung und Elongierung von ω -6- und ω -3-Fettsäuren
(nach BÄßLER et al. 1987, KINSELLA et al. 1990)

Aufgrund der nachgewiesenen kardioprotektiven Eigenschaften von ω -3-Fettsäuren bzw. deren Metaboliten in der Primär- und Sekundärprävention von koronaren Herzkrankheiten (ALBERT et al. 1998, 2002, GISSI-Prevenzione Investigators 1999, 2002, HU et al. 1997, 1999, 2001, SISCOVICK et al. 1995, 2000, SINGER & WIRTH 2002) und einer geschätzten Unterversorgung mit diesen in der BRD (SINGER & WIRTH 2003) wird zunehmend Functional Food wie Ei, Brot, Teigwaren, Margarine und safhaltige Getränke, die mikroverkapselte ω -3-fettsäurenreiche Öle enthalten, hergestellt (ARBEITSKREIS OMEGA-3 2002, HAHN et al. 2002, SCHMITT et al. 2002).

Da sie jedoch nur geringe Mengen an ω -3-Fettsäuren enthalten, kann ihre vermehrte Aufnahme zu erhöhter, unerwünschter Energiezufuhr und Gewichtszunahme führen. Eine vermehrte Zufuhr α -linolensäurereicher Pflanzenöle zur Bedarfsdeckung an ω -3-Fettsäuren ist wegen der unzureichenden Konversion von ALA in deren Derivate EPA und DHA ebenfalls nur eingeschränkt geeignet (SCHMITT et al. 2002).

Nach den D-A-CH Referenzwerten (2000) sollten Linolsäure und α -Linolensäure in einem Verhältnis von 5:1 aufgenommen werden. Bezogen auf einen Energieumsatz von 2000 kcal und der empfohlenen Zufuhr von 2,5% Linolsäure und 0,5 % α -Linolensäure bedeutet dies eine Zufuhr von 1 g ω -3-Fettsäuren pro Tag.

Allerdings sollte die Zufuhr von ω -3-Fettsäuren insgesamt 3% der Nahrungsenergie nicht überschreiten, da es Hinweise auf eine nachteilige Beeinflussung des Immunsystems und der Funktion der Leukozyten gibt.

Bei der Eicosanoidsynthese wird die Vorläuferfettsäure aus den Membranphospholipiden durch Phospholipase A freigesetzt. Durch Einwirkung von Cyclooxygenase entsteht ein Cycloendoperoxid, aus dem je nach Gewebe, Prostaglandine, Prostacycline oder Thromboxane gebildet werden können. Während Prostaglandine nahezu ubiquitär entstehen können, ist Thromboxan ein Produkt der Thrombocyten (Plättchenaggregation und Vasokonstriktion) und Prostacyclin ein Produkt der Gefäßendothelzellen (Hemmung der Plättchenaggregation, Vasodilatation).

Aus der ω -6-Fettsäure Dihomo- γ -Linolensäure werden PGs der 1er Reihe gebildet (BÄßLER et al. 1987). Analog dazu werden aus Arachidonsäure Prostaglandine der 2er Reihe, und aus der ω -3-Fettsäure EPA Prostaglandine der Serie 3 synthetisiert, die sich jeweils durch eine zusätzliche Doppelbindung voneinander unterscheiden (HÖRCHER 1988, LÖFFLER & PETRIDES 1988). Dabei konkurrieren ω -3 und ω -6 Fettsäuren um die gleichen Enzymsysteme. (WOLFRAM 1989, KINSELLA et al. 1990). Die Metaboliten von EPA und AA haben vorwiegend kompetitive Funktion (BIESALSKI 1995). Die Prostaglandinsynthese ist in der Abb. 4 wiedergegeben.

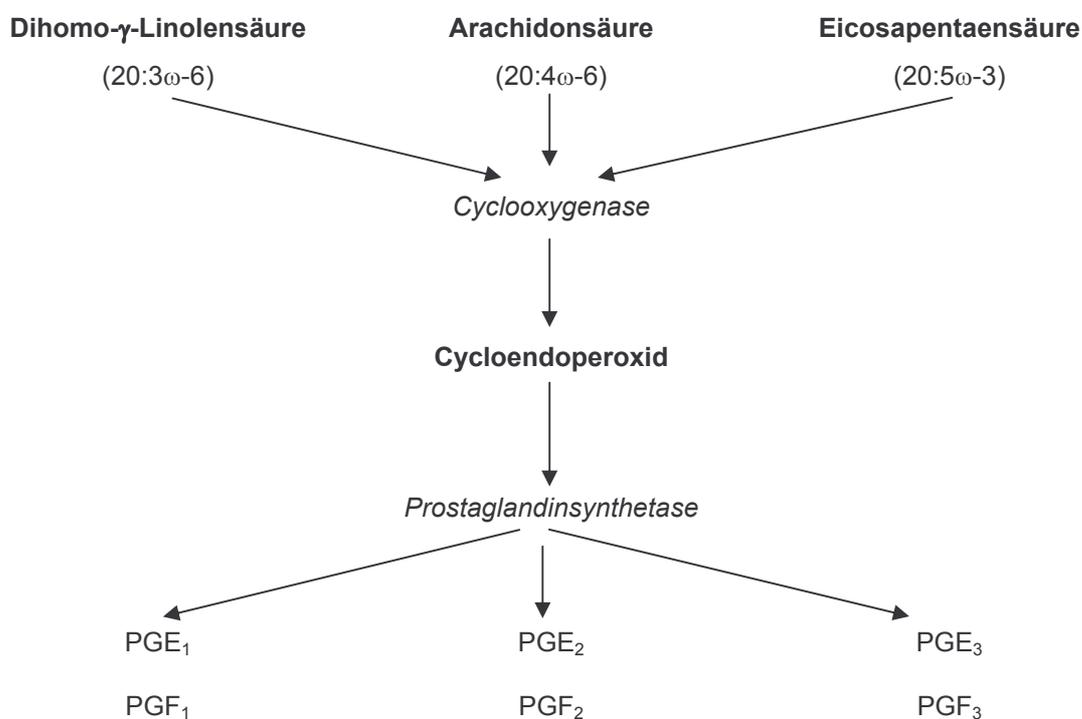


Abb. 4: Synthese der Prostaglandine
(nach BÄßLER et al. 1987)

3.4.1.1. Wirkort: Niere

Nach Auffassung verschiedener Autoren (BAGGIO et al. 1996, BAGGIO & GAMBARO 1999, BUCK et al. 1981, BUCK 1983, BUCK et al. 1983 a, b, 1991,) spielen renale PGs bei der Regulation des Calciumhaushaltes eine entscheidende Rolle.

Als gesichert gilt, dass renale PG die renale Hämodynamik, die Freisetzung von Renin (KARLSON 1980) und die Exkretion von Natrium, Kalium und die Wasserdiurese regulieren (FRÖLICH & FEJES-TOTH 1982, HENRIQUEZ- LA ROCHE et al. 1988, 1992).

Durch den Co-Transport von Natrium mit Calcium vermuten BUCK et al. (1981), dass die renalen PGs auch bei der Calcium-Exkretion eine zentrale Rolle spielen durch einen direkten tubulären Angriff im distalen Nephron. BUCK et al. (1981) beobachteten bei 135 hypercalciurischen Steinbildnern eine signifikant erhöhte glomeruläre Filtrationsrate (ermittelt über die Creatininclearance) gegenüber 119 normocalciurischen Steinbildnern und 120 gesunden Probanden und eine Senkung der Calciumreabsorption im distalen Tubulus und führten dieses auf eine Wirkung der renalen Prostaglandine zurück. In weiteren Studien konnten BUCK et al. (1983 a, b) indirekt zeigen, dass die Prostaglandine der Serie 2, die Hauptmetaboliten der AA, die renale tubuläre Exkretion von Calcium fördern:

Durch die Verabreichung von Inhibitoren der Biosynthese von Arachidonsäuremetaboliten (non steroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs z.B.: Indomethazin, Aspirin, Flurbiprofen), die auf der irreversiblen Inaktivierung der Cyclooxygenase beruhen, konnte sowohl im Tierversuch als auch bei Steinpatienten eine Reduktion der Calciumausscheidung im Harn erreicht werden.

Einen weiteren Hinweis auf eine Beteiligung der Prostaglandine am renalen Calciumhandling liefern auch HIRAYAMA et al. (1988) und HENRIQUEZ-LA ROCHE et al. (1988). Sie fanden bei Patienten mit idiopathischer Hypercalciurie eine erhöhte PGE₂-Ausscheidung im Vergleich zu normocalciurischen Patienten und gesunden Probanden. Dieses Ergebnis bestätigen auch BUCK et al. (1983 b). Dabei korrelierte die PGE₂-Ausscheidung positiv mit der Calciumausscheidung. Auch MORGAN et al. (1994) fanden eine direkte Korrelation zwischen der Calciumausscheidung und der PGF_{2α}-Exkretion nach koffeininduzierter Hypercalciurie.

MOLONY et al. (1989) beobachteten, dass eine verminderte Aktivität des Na/K/2Cl-Co-Transportes in Erythrocyten und Niere mit der AA-Konzentration in den Phospholipiden der Zellmembran korreliert. Diese reduzierte Aktivität im dicken aufsteigenden Ast der Henle'schen Schleife verkleinert den transepithelialen Potentialunterschied

und vermindert somit die tubuläre Calciumreabsorption, was zur Hypercalciurie führt (BAGGIO et al. 1994, 1996).

Weitere Hinweise auf eine Beteiligung der renalen Prostaglandine am tubulären Calciumhandling fanden SEYBERTH et al. (1985) und HOUSER et al. (1984), die eine übermäßige PGE₂-Exkretion im Zusammenhang mit einer Hypercalciurie bei einem Frühgeborenen bzw. Kind diagnostizierten.

3.4.1.2. Wirkort: Gastrointestinaltrakt

Wie bereits erwähnt kann PGE₂ eine Hypercalciurie durch seinen inhibitorischen Effekt auf den renalen Na/K/2Cl-Co-Transport induzieren (BAGGIO et al. 1996, MOLONY et al. 1989). BAGGIO et al. (1999, 2000) und GAMBARO et al. (2000) vermuten die gleichen Modulationen des Ionentransports auch im Darm.

So fanden BAGGIO et al. (2000) bei 20 Patienten mit rezidivierendem Calciumsteinleiden eine enge Korrelation zwischen dem Plasma-PGE₂ und Serum-1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol), zwischen der AA-Konzentration der Plasmalipide und der intestinalen Calciumabsorption sowie zwischen der AA-Konzentration und der Calciumausscheidung.

Im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv (n=15) fanden sie eine signifikante Erhöhung folgender Parameter: Arachidonsäure in Plasmaphospholipiden, Plasma-PGE₂, Serum-25-Vitamin-D₃, Serum-1,25-Dihydroxycholecalciferol, intestinale Calciumabsorption und Calciumausscheidung im Harn. Die Supplementation mit Fischöl führte zu einer signifikanten Verminderung der Plasma-AA und, bis auf Serum-25-Hydroxycholecalciferol (Calcidiol), Normalisierung der Blut- und Urinparameter sowie der intestinalen Calciumabsorption (BAGGIO et al. 2000).

MESSA et al. (2000) dagegen konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen. Sie fanden im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv (n=40) bei Harnsteinpatienten (n=21) keine signifikante Erhöhung der erythrocytären AA, sondern einen tendenziell niedrigeren Gehalt an ω -6-Fettsäuren, allerdings auch an ω -3-Fettsäuren. Allein hy-

peroxaluretische Steinpatienten wiesen höhere AA-Level auf als nicht hyperoxaluretische Steinpatienten.

(BAGGIO et al. 1999) formulieren, dass eine hohe AA-Konzentration in Membranphospholipiden zur Erhöhung der PGE₂-Synthese führt, die wiederum durch Förderung der intestinalen Ca-Absorption über die Stimulierung der 1 α -Hydroxylase eine Hypercalciurie verursachen kann.

Gegen die Beobachtungen von BAGGIO et al. (2000) spricht eine Untersuchung von COETZER et al. (1994). Diese Arbeitsgruppe wies an isolierten Bürstensaummembranen von mit Fischöl supplementierten Ratten eine erhöhte Calciumaufnahme nach und führt dieses Ergebnis auf die veränderte Membranfluidität durch Inkorporation von EPA und DHA zurück, welche wiederum einen Einfluß auf die Aktivität von Calcitriol haben sollen.

3.4.1.3. Wirkort: Knochen

Während des gesamten Lebens wird das Skelett umgebaut. Durch die Tätigkeit der Osteoklasten und Osteoblasten entsteht ein Gleichgewicht zwischen Demineralisation und Mineralisation, welches Wachstum und Anpassung an unterschiedliche Beanspruchung ermöglicht. Dieser Umbau wird durch das Zusammenwirken regulierender Faktoren wie Hormone und Wachstumsfaktoren gewährleistet.

Im Bezug auf den möglichen Zusammenhang zwischen den AA-Konzentrationen in Plasmalipiden und dem Knochenumbau („*bone remodeling*“) ist es anzumerken, dass PGE₂ und 1,25-Dihydroxycholecalciferol, neben ihrer Wirkung auf das intestinale und renale Calcium *handling* auch eine Rolle in der Stimulation der Knochenresorption spielen (WATROUS & ANDREWS 1989, WEISINGER 1996).

1,25-Dihydroxycholecalciferol ist ein potenter Stimulator der Osteoklastenbildung (HOLTROP et al. 1981), während PGE₂ ein wichtiger Faktor der Knochenresorption ist, entweder durch direkte Einwirkung oder über die Aktivierung der Calcitriol-Synthese (NORRDIN et al. 1990).

Auf der anderen Seite reduziert Calcitriol die Expression der Osteoblastenrezeptoren für Interleukin-1 (IL-1) (CUGHEY et al. 1996), während AA die Synthese der Cytokine und Wachstumsfaktoren modulieren kann (PACIFICI 1997), die beim Knochenumbau eine wichtige Rolle spielen.

IL-1 und TNF- α („*tumor necrosis factor- α* “) sind Stimulatoren der Knochenresorption und Inhibitoren der Knochenbildung.

Der Zusammenhang zwischen AA und Knochenumbau scheint in einem experimentellen Tiermodell bestätigt zu sein, in dem die Supplementation mit Fischöl zur Verringerung der IL-1-, IL-6- und TNF- α -Synthese in Monocyten führte (WEISINGER et al. 1996).

In einer Osteoblastenzelllinie vom Menschen wurde ebenfalls eine spezifische Wirkung der AA auf die Genexpression des IL-6 nachgewiesen (BORDIN et al. 2003).

RAISZ et al. (1989) fanden in Organkultur aus Rattenknochen, dass PGE₃ nahezu die gleiche stimulierende Wirkung auf die Knochenresorption hat wie PGE₂. Dennoch erwies sich die Eicosapentaensäure als ein weniger wirksamer Precursor zur Synthese des ossären PGE₃ im Vergleich zur Arachidonsäure als Precursor des ossären PGE₂.

BAGGIO et al. (2000) fanden in der zuvor bereits erwähnten Studie bei 20 Patienten mit Calciumoxalatsteinleiden signifikant höhere Konzentrationen spezifischer biochemischer Marker der Knochenresorption im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv (n=15). Zudem beobachteten sie eine positive Korrelation zwischen der Calciumausscheidung und CTX (crossLaps – misst die Abbauprodukte des Kollagen-C-Telopeptids Typ 1 und stellt einen spezifischen Marker der Knochenresorption dar) und der Calciurie und Hydroxyprolin (HP).

Die Supplementation mit Fischöl führte zu einer Verringerung der biochemischen Marker für den Knochenumbau, wie Serum-BAP (bone-specific alkaline phosphatase), HP und CTX im Urin sowie der Calciumausscheidung.

Diese Untersuchung untermauert die Beobachtung einer geringeren vertebrealen Knochenmineraldichte bei Steinbildnern von CASEZ et al. (1990).

In einer Kohortenstudie an 1532 Männern und Frauen im Alter von 45-90 Jahren konnte nach Auswertung von food frequencies eine negative Korrelation zwischen der Ratio LA/ALA-Verzehr und der Knochendichte der Hüfte festgestellt werden. Bei Betrachtung der Gesamtaufnahme an ω -6- und ω -3-Fettsäuren konnte dieses Ergebnis bestätigt werden (WEISS et al. 2005).

3.5. Der Oxalsäurestoffwechsel

Die Oxalsäure ist ein Stoffwechselendprodukt des Menschen. Bislang hat Oxalat keine bekannte Funktion. Die Daten in der Literatur über das mit dem Harn ausgeschiedene exogene Oxalat variieren. Es wird geschätzt, dass das mit dem Harn ausgeschiedene Oxalat zu 5-15% der intestinalen Absorption des Nahrungsoxalats entstammt und der Rest kommt von der endogenen Synthese aus verschiedenen metabolischen Vorläufern (WILLIAMS & SMITH 1975). Neuere Daten zeigen, dass der exogene Anteil, je nach Oxalat- und Calciumgehalt der Nahrung, zwischen 24,4% und 52,6 % liegt (HOLMES et al. 2001). Unter standardisierten Ernährungsbedingungen mit einer täglichen Calciumzufuhr von 800 mg und definierter [$^{13}\text{C}_2$]-Oxalatgabe postulieren VON UNRUH et al. (2003) für Gesunde Referenzwerte für die Oxalsäureabsorption zwischen 2,2 % und 18,5 %.

Täglich werden mit der Nahrung ca. 100 - 1000 mg Oxalat aufgenommen. Während des Verdauungsprozesses in Magen und oberem Jejunum wird Oxalsäure freigesetzt. Im alkalischen Milieu des Dünndarms liegt die Oxalsäure - falls freie Calciumionen vorhanden sind - überwiegend in Form des unlöslichen Calciumoxalats vor. Aus diesem Grund wird nur ein verhältnismäßig kleiner Prozentsatz des peroral aufgenommenen Nahrungsoxalats absorbiert (WILLIAMS 1976).

HESSE et al. (1999) konnten unter standardisierten Bedingungen an 70 rezidivierenden CaOx-Steinpatienten eine signifikant höhere Oxalsäure-Absorption ermitteln im Vergleich zu einem gesunden Kontroll-Kollektiv (n=50) ($9,2 \pm 5,1\%$ vs. $6,7 \pm 3,9\%$). Dabei korrelierte die Oxalatabsorption mit der Oxalsäureausscheidung im 24h-Harn. Eine Untersuchung der gleichen Arbeitsgruppe an einem größeren Kollektiv an Gesunden (n=120) und Patienten (n=120) konnte dieses Ergebnis bestätigen

($8,0 \pm 4,4\%$ vs. $10,2 \pm 5,2\%$) (VOSS et al. 2006). Ein ähnliches Ergebnis wurde von der Arbeitsgruppe CHAI et al. (2004) erzielt: Bei 29 CaOx-Steinpatienten wurde eine signifikant höhere Oxalsäure-Absorption von 9,9 % vs. 8,0 % bei einem gesunden Kontroll-Kollektiv (n=19) ermittelt.

Die endogene Oxalsäuresynthese verläuft beim Menschen auf drei unabhängigen Stoffwechselwegen (Abb. 5):

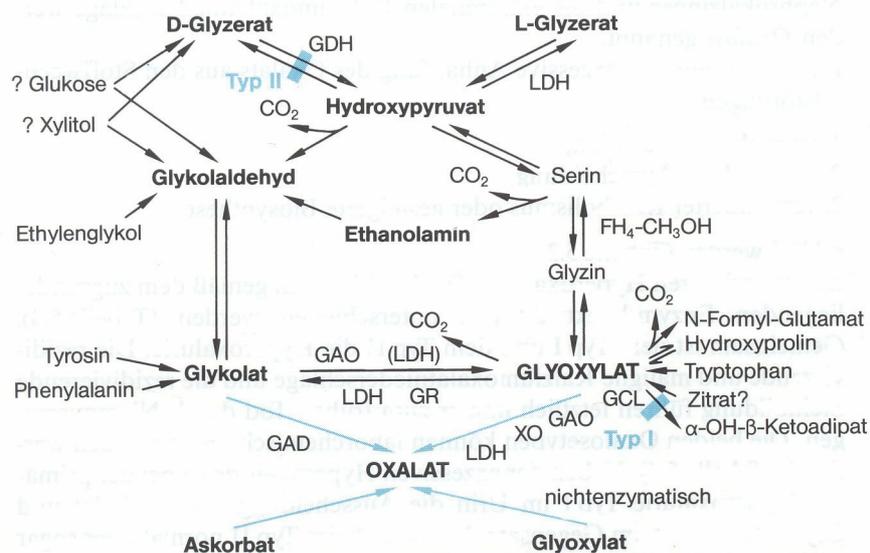


Abb. 5: Stoffwechselwege der Oxalsäuresynthese.

XO: Xanthinoxidase, LDH: Laktatdehydrogenase, GAO: Glykolsäureoxidase, GDH: Glyceratdehydrogenase, GAD: Glykolsäuredehydrogenase, GR: Glyoxylatreduktase (nach HAUTMANN UND LUTZEYER 1987).

1. Als Endprodukt der Ascorbinsäureoxidation.

- Ungefähr 10 - maximal 50 % der Oxalsäure werden aus Ascorbinsäure gebildet. Die bisherige Annahme, dass bei einer hohen Aufnahmemenge bis zu 10 g Ascorbinsäure eine Zunahme der Oxalsäureausscheidung im Urin nicht zu erwarten ist, wird durch neuere Untersuchungen widerlegt: So fanden MASSEY et al. (2005) bei einer Applikation von 2 x 1g Ascorbinsäure pro Tag sowohl bei CaOx-Steinpatienten als auch bei Gesunden (19 Responder vs. 29 Non Responder) eine signifikant erhöhte Oxalsäure-Absorption wie auch endogene –synthese im Vergleich zum Basiswert ohne Applikation.

2. Durch Oxidation der Glyoxylsäure.

- Bei Anwesenheit von Vitamin B₁, B₂, B₆, NAD⁺, Liponsäure und Tetrahydrofolsäure wird die Glyoxylsäure über aktiven Formaldehyd und Ameisensäure zu CO₂ und H₂O oxidiert. Ein Mangel an diesen Koenzymen führt zur übermäßigen Bildung von Oxalsäure.

3. Aus Glykolat.

- Durch das Enzym Glykolsäuredehydrogenase kann Glykolat direkt zu Oxalsäure reduziert werden.

3.6. Hyperoxalurie

Bereits eine relativ gering vermehrte Oxalatausscheidung im Urin führt zu einer Überschreitung der Sättigungsgrenze für Calciumoxalat und damit zur Bildung von Calciumoxalatkristallen. Eine Veränderung der Oxalsäurekonzentration beeinflusst den Sättigungsgrad um ein Vielfaches stärker, als es durch eine äquimolare Calciumkonzentration möglich ist (FINLAYSON 1977). Nach HAUTMANN (1980) beträgt die Häufigkeit einer Hyperoxalurie (> 0,5 mmol/24h) weniger als 10 % der Calciumoxalatsteinbildner. Siener et al. (2005) konnten bei 107 CaOx-Steinpatienten eine Häufigkeit der Hyperoxalurie in 14% der Fälle diagnostizieren.

Die Klassifikation erfolgt in zwei Gruppen:

Primäre Hyperoxalurie

Die primäre Hyperoxalurie wird in zwei Typen unterteilt:

Typ I ist gekennzeichnet durch eine verringerte bzw. fehlende Aktivität der leberspezifischen peroxisomalen Alanin-Glyoxylat-Aminotransferase (AGT). Dieser Defekt wird autosomal rezessiv vererbt. Glyoxylat wird zu Oxalat oxidiert und zu Glykolat reduziert, anstatt zu Glycin transaminiert zu werden. Dies führt zu einer stark erhöhten Ausscheidung von Oxalat und Glykolat im Harn.

Typ II beruht auf einem Defekt der leberspezifischen D-Glycerat-Dehydrogenase und Glyoxylatreduktase. Dies führt zu einer vermehrten Oxalatsynthese. Der klinische

Verlauf der primären Hyperoxalurie Typ II ist viel milder als der des Typs I. In jüngster Zeit wird für bestimmte Formen der milden Hyperoxalurie ein **Typ III** diskutiert (HESSE 2002b, HESSE und HOPPE 2000, HOLMES et al. 1998).

Sekundäre Hyperoxalurie

Im Vordergrund steht eine vermehrte intestinale Oxalsäureabsorption, die durch

- Überkonsum stark oxalathaltiger Nahrungsmittel und/oder
- Unterversorgung mit Calcium (< 800 mg/Tag) und/oder
- gastrointestinale Funktionsstörungen und/oder,
- Mangel an Oxalobacter

hervorgerufen werden kann (WILLIAMS 1976).

Zu diesen Funktionsstörungen zählen z. B. Morbus Crohn, Pankreasinsuffizienz, und Gastrektomie. Der hierbei zugrundeliegende Mechanismus ist eine aufgrund einer verminderten Fettabsorption verstärkte Bildung von Kalkseifen im Intestinum, sodass Oxalsäure weniger von Calcium komplexiert und so vermehrt absorbiert wird.

3.7. Oxalsäureregulation durch Metabolite mehrfach ungesättigter Fettsäuren

In jüngster Zeit werden gestörte zelluläre Oxalsäuretransport-Mechanismen als weitere Ursache einer erhöhten Oxalsäureausscheidung diskutiert (BAGGIO et al. 1984a, BAGGIO et al. 1996, 2000, BAGGIO & GAMBARO 1998, 1999). BAGGIO et al. (1984a, 1986, 1990) konnten einen erhöhten Oxalattransport in den Erythrozyten von Calciumoxalat-Steinbildnern im Vergleich zu einem gesunden Kollektiv nachweisen. Sie halten es für möglich, dass der Transportmechanismus der Erythrocyten auch auf andere Zellen übertragbar ist (BAGGIO et al. 1984a, 1996, 1990, 1991a, 1991b, GAMBARO und BAGGIO 1992). Dieser Transportweg könnte die zelluläre Basis für eine höhere intestinale Absorption oder höhere Ausscheidung im Harn von Oxalsäure repräsentieren und so auch die milde Hyperoxalurie bei Patienten erklären.

BAGGIO et al. (1984b), erbrachten den Nachweis, dass es sich bei dem erythrocytären Oxalsäuretransport um einen echten Membrantransport über einen Carrier handelt. In einer weiteren Studie konnten sie nach Gabe von Bande-3-Inhibitoren zu präparierten Erythrocyten den erhöhten Oxalat-Transport (Geschwindigkeitskonstante) von CaOx-Steinbildnern normalisieren (BAGGIO et al. 1991a). Auch JENNINGS & ADAME (1996) konnten nachweisen, dass das Bande 3 Protein der Haupttransportweg von Oxalat in den Erythrocyten ist.

BAGGIO et al. (1990, 1991a, 1991b) konnten zeigen, dass die Erythrocytenmembranproteine der Calciumoxalatsteinbildner einen erhöhten Phosphorylierungsgrad und niedrigere GAG-Konzentrationen aufwiesen im Vergleich zu gesunden Personen. Dabei wurde eine negative Korrelation zwischen der GAG-Konzentration der Erythrocytenmembran und der Oxalat-Flußrate sowie dem Phosphorylierungsgrad der Membranproteine festgestellt.

Durch *in vitro* Gabe von GAG (z.B Heparinsulfat, Inhibitor bestimmter Kinasen) zu Erythrocyten konnte der Transmembranfluß signifikant gesenkt werden (BAGGIO et al. 1990). In einer Studie an 20 CaOx-Patienten konnte nach oraler Verabreichung von GAG eine signifikante Erniedrigung des Oxalatflux und der Phosphorylierung der Erythrocytenmembranproteine erzielt werden. Dabei war der Effekt umso stärker, je höher der basale Flusswert war (BAGGIO et al 1991a,)

Diese Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass eine niedrige GAG-Konzentration in der Erythrozytenmembran die Phosphorylierung der Membranproteine verstärkt, was zu einer Erhöhung der Oxalat-Flußrate führt.

Diese Ergebnisse wurden durch eine weitere Studie von BAGGIO (1991b) an 40 Patienten mit Calciumoxalatsteinerkrankungen bestätigt, bei denen zusätzlich die 24-h-Oxalsäureausscheidung durch die orale GAG-Gabe signifikant gesenkt werden konnte. Diese Studie unterstützt die Annahme der Übertragbarkeit der Veränderungen der Oxalat-Austauschrate in Erythrocyten auf die Nierentubulizellen.

In der Studie von MOTOLA et al. (1992) konnte keine signifikante Korrelation zwischen der Oxalatausscheidung im Urin und der Oxalatflußrate in der Erythrocytenmembran festgestellt werden. Die Autoren konnten ebenfalls eine erhöhte trans-

membrane Oxalattransportrate in Erythrocyten von Patienten mit Oxalatsteinerkrankungen nachweisen. Der erhöhte Transport fand sich allerdings auch bei Patienten mit Harnsäure- und Struvitsteinen, so dass diese Anomalie nicht als ätiologischer Faktor für die Oxalatsteinbildung angesehen werden konnte.

BAGGIO et al. (1993) konnten jedoch den Nachweis für einen Zusammenhang zwischen dem Phosphorylierungsgrad des Bande 3 Proteins und dem Anionentransport bei 3 Patienten mit idiopathischen Calciumoxalatsteinerkrankungen erbringen. Je höher der Phosphorylierungsgrad der Membranproteine, insbesondere des Bande 3 Proteins war, umso höher war die transmembrane Oxalatflußrate. JENNINGS & ADAME (1996) jedoch konnten keinen Einfluß des Phosphorylierungsgrades auf die Transportaktivität feststellen.

Neben einer höheren Oxalatfluxrate in den Erythrocyten fanden GAMBARO et al. (1995) bei 10 Patienten mit idiopathischen Calciumoxalatsteinen auch eine höhere renale Oxalatclearance und Gesamtclearance als bei 10 gesunden Kontrollprobanden, wobei der Oxalatflux und die renale Clearance signifikant korrelierten. Damit unterstützt diese Arbeitsgruppe erstmals direkt die These, dass die Anomalie des Membrantransports systemisch und somit auf die tubulären renalen Zellen übertragbar ist.

Um eventuell den erhöhten Transmembranflux als Risikomarker für die Calcium-Nephrolithiasis zu verifizieren, führten GAMBARO et al. (1996) eine achtjährige prospektive Studie an 190 Calciumsteinpatienten durch. Eingeschlossen waren ausschließlich Patienten, die zu Beginn der Studie ihre erste Steinepisode hatten. Sie fanden eine signifikante Assoziation der Rezidivrate mit Hyperoxalurie, männlichem Geschlecht und abnormalem Transmembranfluß (Kox). Das Fazit der Studie: Patienten mit hohem Kox haben eine hohe Wahrscheinlichkeit der renalen Steinbildung. Durch die Kombination Kox/Geschlecht kann man vorhersagen, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv auftreten wird. Diese Vorhersage kann durch Einschluß der Hyperoxalurie, Hypercalciurie, Hyperuricosurie oder der familiären Häufung nicht verbessert werden. Damit ist Kox nach GAMBARO et al. (1996) als Risikofaktor bestätigt.

1996 brachten BAGGIO et al. erstmals die Phospholipidzusammensetzung der Membranen in Zusammenhang mit dem erhöhten transmembranen Oxalatflux. Da die Anionen-Carrier Isoproteine aus unterschiedlichen Geweben (Darm, Niere, Erythrocyten) sind, schließen die Autoren die Vermutung aus, dass ein Carrierprotein mit einem Strukturdefekt in den Erythrocyten die entsprechende Anomalie auch in den anderen Geweben aufweist.

Sie gehen davon aus, dass die Komplexität der Ionenkanalveränderungen das Epiphänomen einer noch unbekanntes „Uranomalie“ ist, die möglicherweise in der Zusammensetzung der Zellmembran liegt, in der die Carrierproteine agieren.

Diese Hypothese mit Bezug auf den Phospholipidstoffwechsel wurde aus folgenden Gründen aufgestellt:

- Phospholipide können als *second messenger* die Membraneigenschaften und die Funktion der Membranproteine beeinflussen (EXTON 1994, PELECH & VANCE 1989, LISKOVITCH & CANTLEY 1994).
- Bei Patienten mit Calciumsteinerkrankungen wurde eine Erhöhung der Prostaglandin-E₂-Ausscheidung beschrieben (BUCK 1983, HIRAYAMA et al. 1988, HENRIQUEZ-LA ROCHE 1992).
- Diätetische ω -3-Fettsäuren, die die Fettsäurezusammensetzung der Phospholipide und die Eicosanoidsynthese *in vitro* und *in vivo* beeinflussen können (FERRETTI et al. 1981, FISCHER et al. 1988, FISCHER 1989, DAVIDSON 1995), reduzieren die Calcium- und Oxalatausscheidung bei hypercalciurischen Harnsteinbildnern (BUCK et al. 1991).
- Urolithiasis tritt bei Eskimos selten auf.

Die Ergebnisse dieser Studie von BAGGIO et al. (1996) können wie folgt zusammengefasst werden:

- Patienten mit Calciumoxalatsteinerkrankungen (n=24) wiesen signifikant erhöhte Konzentrationen an AA in Plasma- und Erythrocytenmembranphospholipiden im Vergleich zu Kontrollpersonen (n=18) auf.

- Nachweis einer signifikant niedrigeren Linolsäurekonzentration in Plasmaphospholipiden bei Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen .
- Nachweis eines höheren AA/Linolsäure-Verhältnisses in Plasmaphospholipiden bei Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen.
- Nachweis einer direkten Korrelation zwischen der AA in Phospholipiden des Plasmas und der Erythrocyten.
- Die AA-Konzentration in Phospholipiden korreliert signifikant mit dem Oxalatfluß und dem Na/K/2Cl Co-Transport.

In der zuvor erwähnten Studie von BAGGIO et al. (1996) erhielten in einer weiteren Phase 7 Patienten mit Calciumoxalatsteinen Fischöl (3x 850mg Fettsäure-Ethylester) über einen Zeitraum von 30 Tagen. Die Calcium- und Oxalatausscheidung wurde signifikant vermindert, der Oxalatflux normalisierte sich, die Plasma-AA-Konzentration verringerte sich und die Linolsäure-, EPA- und DHA-Konzentrationen erhöhten sich. Aus diesen Ergebnissen schlossen die Autoren, dass die Fettsäurekomposition in Plasma und Membranen systemisch ist.

Die Tatsache, dass das AA/LA Verhältnis bei Patienten höher ist als bei einem Kontrollkollektiv kann nach Auffassung der Autoren nicht primär/ursächlich an der Nahrung liegen. Vielmehr vermuten Sie eine Störung der AA-Synthese z.B. durch die erhöhte Aktivität der Δ -6-Desaturase (Schlüsselenzym). Diese Saturase kann durch Ernährung, insbesondere Proteine und Glucose sowie Fett, moduliert werden (BAGGIO et al. 1996, DAVIDSON 1995,). Mit Hinweis auf die erhöhte PGE₂-Produktion und deren Einfluss auf den Calciumhaushalt, wird die AA für den systemischen Effekt verantwortlich gemacht (BAGGIO et al. 1996, BAGGIO und GAMBARO 1998, DAVIDSON 1995).

Wie in Kap. 3.4.1.2 aufgezeigt, fanden MESSA et al. (2000) allein bei hyperoxaluretischen Steinpatienten höhere erythrocytäre AA-Level im Vergleich zum übrigen Patienten-Kollektiv.

In einer epidemiologischen Studie an 58 idiopathischen CaOx-Steinbildnern konnten

NAYA et al. wiederum nachweisen, dass die diätetische Zufuhr von tierischem Fett (2000) und die diätetische Zufuhr von AA (2002) positiv korrelieren mit der Oxalsäureausscheidung.

Wie bereits erwähnt, ist die Aktivität des Bande 3 Proteins nach Ansicht von BAGGIO et al. (1993, 1996) von seinem Phosphorylierungsgrad abhängig.

Um diesen zellulären Mechanismus zu überprüfen, untersuchten BAGGIO et al. (1999) in einer weiteren Studie den *in vitro*-Effekt der Inkorporation von AA, Ölsäure und EPA in Erythrocyten. Dabei stellten sie fest, dass die AA eine dosisabhängige Erhöhung des Phosphorylierungsgrades vom Bande 3 Protein und des transmembranen Oxalataustausches induziert.

Ein gegenteiliger Effekt wurde mit EPA und Ölsäure erzielt. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass genetische und/oder Ernährungsänderungen eine entscheidende Rolle für die Zusammensetzung der Phospholipidfettsäuren der Membran beim zellulären Oxalattransport bei Patienten mit Calciumoxalat-Nephrolithiasis spielen (BAGGIO et al. 1999).

GAMBARO et al. (2000) konnten im Tierexperiment die diätetische Beeinflussung der Δ -6-Desaturase-Aktivität nachweisen. An Ratten mit einer Hyperproteindiät konnten sie eine erhöhte AA-Konzentration im Plasma erzielen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe und einer Gruppe mit Hypoproteindiät. Die Aktivität der Δ -6-Desaturase in der Leber, die Erythrocyten-Oxalat-Austauschrate erhöhten sich signifikant gegenüber der der Kontrolltiere und die Na/K/2Cl Co-Transportaktivität wurde geringer. Folgen: PGE₂, Na, Oxalat, und Calcium waren in der 24h-Ausscheidung erhöht.

In einem *in vitro* Versuch an menschlichen Erythrocyten konnten GAMBARO et al. (2000) nach Inkorporation exogener Arachidonsäure eine Erhöhung der Phosphorylierung der Bande 3 und Bande 2 Proteine durch Aktivierung der Serin/Threonin Proteinkinase CK1 (Casein-Kinase 1) beobachten mit entsprechendem verstärkten Bande 3-vermittelten Oxalat-Transport.

Mit dieser Untersuchung konnten GAMBARO et al. (2000) definitiv zeigen, dass die AA-Konzentration in Membranen die Bande-3-Phosphorylierung und den damit verbundenen Oxalattransport modulieren kann. Sie formulieren die Mechanismen, durch

die eine erhöhte Proteinzufuhr - die nach ENGELMANN et al. (1992) und KAWASHIMA et al. (1994) systemisch wirkt - zu Ca-Steinen führen kann:

1. Aktivierung der Δ -6-Deaturase.
2. Modifizierung der Membranphospholipidzusammensetzung.
3. Modifizierung des Oxalat-, Natrium- und Calciumtransportes in den Erythrocyten und der Niere, was zu Hyperoxalurie und Hypercalciurie führt.

Abschließend sei die Hypothese von BAGGIO und GAMBARO (1999) zur Pathogenese der Hypercalciurie und Hyperoxalurie zusammenfassend erläutert (Abb. 6).

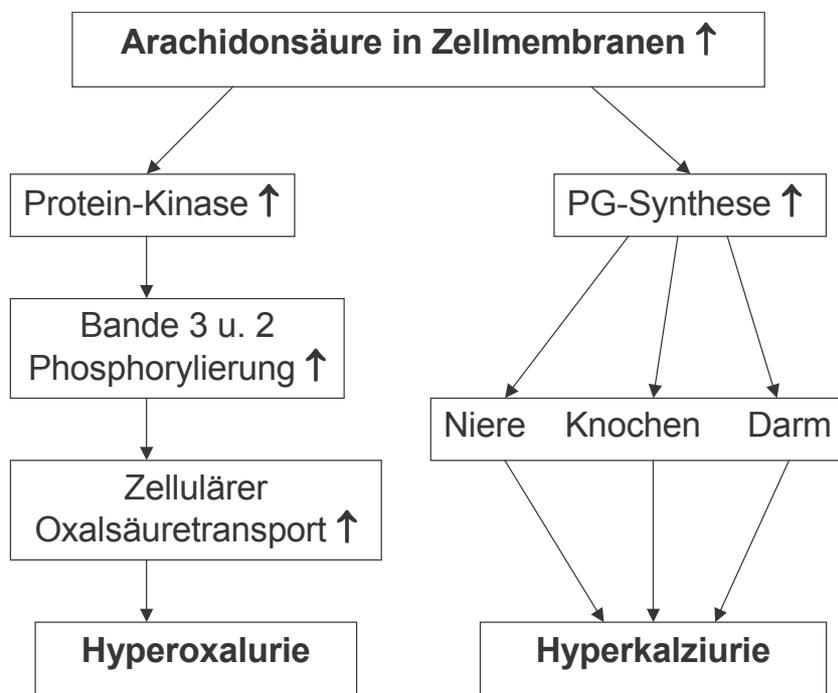


Abb. 6: Pathogenese der Hyperoxalurie und Hypercalciurie bei idiopathischer Calcium Nephrolithiasis (nach BAGGIO und GAMBARO 1999)

Erhöhte Arachidonsäuregehalte in den Phospholipiden der Zellmembranen bei idiopathischen Calcium-Steinbildnern führen zum einen zu einer verstärkten Synthese der Prostaglandine der Serie 2, die ihrerseits wiederum eine erhöhte Aktivität der 1- α -Hydroxylase bewirken. Es wird vermehrt 1,25-Dihydroxycholecalciferol synthetisiert, was eine Hyperabsorption von Calcium im Darm zur Folge hat.

Auch eine erhöhte Knochenresorption ist die Folge einer vermehrten Prostaglandinsynthese. Im proximalen Tubulus soll der Na-K-2Cl-Cotransport inhibiert werden und folglich die tubuläre Reabsorption von Calcium, was letztendlich zu einer Hypercalciurie führt.

Auf der anderen Seite bewirkt AA als *second messenger* eine Erhöhung der Protein-Kinase-Aktivität, wodurch das Bande 3 und Bande 2 Protein stärker phosphoryliert werden. Bande-3-Protein, der Anionenkanal der Erythrocytenmembranen, findet sich in verwandter Form auch (auf der luminalen Seite) in den Epithelzellen der Nierentubuli. Die erhöhte Phosphorylierung bewirkt einen stärkeren Oxalsäureaustausch, der letztendlich eine Hyperoxalurie verursachen soll. Ein möglicher regulatorischer Effekt von ω -3-Fettsäuren verläuft demnach zum einen über eine Senkung der AA-Konzentration in den Phospholipiden der Zellmembranen.

Zum anderen ist Eicosapentaensäure ein kompetitives Substrat für AA und konkurriert um die „Cyclooxygenase-Komponente der Prostaglandinsynthese. (Analog den PGs der Serie 2 aus AA werden aus EPA PGs der Serie 3 mit anderem Wirkmechanismus gebildet.)

3.8. Fischöl- ω -3-Fettsäuren

Grundsätzlich besteht die Möglichkeit, eine Vielzahl von physiologischen Funktionsabläufen, die durch Eicosanoide gesteuert werden, durch Nahrungszufuhr diätetisch zu beeinflussen.

Neben den bereits erwähnten Möglichkeiten der Anreicherung von Lebensmitteln mit ω -3-Fettsäuren sind Fischöle oder Fischölkonzentrate eine gängige unkomplizierte Darreichungsform zur Supplementation mit ω -3-Fettsäuren. Fischöle können mittlerweile geschmacksneutral produziert werden. In klinischen Beobachtungen zeigte sich, dass mit parenteraler Zufuhr von ca. 1-1,5 g EPA und DHA bei Neurodermitis oder Psoriasis sehr gute Effekte erzielbar waren (HOFER 1992). Dosisgleiche orale Präparate reichen sich naturgemäß an den Wirkorten schwächer an. Häufig müssen Patienten riesige Mengen an handelsüblichen Fischölkapseln (PUFA-Gehalt ca. 20 %) zu sich nehmen, um ausreichend zu substituieren. Es gibt allerdings auch Präpa-

rate mit PUFA-Estern, die bei deutlich höherer PUFA-Konzentration (ca. 60 %, z.B. FENIKO, Fournier Pharma, Sulzbach) die Kapseleinnahme für den Patienten auf ein erträgliches Maß reduzieren (3 - 6 Kps. täglich bei inflammatorischen Hauterkrankungen) (WIESEND 1989).

Die Nebenwirkungsgefahr ist gering. Bei höheren Dosierungen kann es unter Umständen zu einer Verminderung der Blutviskosität kommen, die mit einer erhöhten Blutungsneigung einher geht.

3.9. Untersuchungen zum Fischöl

Das Wirkungsspektrum der im Fischöl enthaltenen ω -3-Fettsäuren umfasst eine Beeinflussung des Fettstoffwechsels, des Herz- und Kreislaufsystems, des Gerinnungssystems, des Immunsystems im weitesten Sinne und der Harnsteine.

3.9.1. ω -3-Fettsäuren zur Beeinflussung der Calcium- und Oxalsäureausscheidung

Die bisherigen Untersuchungen zum Einfluss einer alimentären Supplementation mit ω -3-Fettsäuren auf die renale Calcium- und Oxalsäureausscheidung zeigen kontroverse Ergebnisse.

Durch Verabreichung von 10 g Fischöl/d (1,8 g EPA, 1,2 g DHA) an 12 hypercalciurische und hyperoxalurische rezidivierende Steinpatienten über einen Zeitraum von acht Wochen kam es zu einer signifikanten Abnahme der Calcium- und Oxalsäureausscheidung (BUCK et al. 1991). Auch im Tierexperiment bestätigte sich dieses Ergebnis: BUCK et al. (1991) inhibierten an Ratten die durch intraperitoneale Injektion von 10%igem Calciumgluconat induzierte Nephrocalcinose und Hypercalciurie durch Zugabe vom Fischöl.

ITO et al. (1995) überprüften die Hypothese von BUCK et al. (1991) zur Prostaglandinsynthese als initiierender Faktor in der Steingenesse. 54 Patienten mit Calciumoxalatsteinen erhielten ein EPA-Ethylester (1,8 g/d) über den Zeitraum von 6 Wochen. Es wurde eine signifikante Abnahme der PGF_{2a^-} , nicht aber die der PGE_2 -

Exkretion beobachtet. Die Calciumausscheidung im Urin hypercalciurischer Patienten (n=12) verringerte sich signifikant, bei normocalciurischen Patienten erhöhte sie sich, jedoch nicht signifikant. In beiden Gruppen zeigte die Oxalsäureausscheidung eine steigende Tendenz.

In einer klinischen Studie von ROTHWELL et al. (1993) an 18 hypercalciurischen Calciumstein-Patienten bewirkte eine 4-wöchige Fischöl-Verabreichung (1,8 g EPA, 1,2 g DHA) eine signifikante Senkung der Calciumausscheidung im Harn. Bereits nach 2-wöchiger Gabe war eine Reduktion der Calciumausscheidung zu beobachten, die aber nicht signifikant war. Die Oxalatausscheidung wies nach 2-wöchiger Supplementation nicht signifikante steigende, nach 4-wöchiger Supplementation dann sinkende Tendenzen auf.

BAGGIO et al. (1996) fanden eine signifikante Reduktion der Calcium- und Oxalsäureausscheidung bei 7 Patienten mit Calciumoxalatsteinerkrankungen nach 30-tägiger Verabreichung von ω -3-Fettsäuren (2,25 g ω -3-FS als Ethylester).

Unter Beibehaltung der Dosis und der Verabreichungsdauer des Ethylesters konnten BAGGIO et al. (2000) in einer erneuten Studie an 17 Patienten mit rezidivierendem Calciumsteinleiden eine signifikante Reduktion der Calciumausscheidung beobachten. Die Oxalsäureausscheidung wurde in dieser Studie nicht ermittelt.

Im Tierexperiment konnten sowohl GAMBARO et al. (2000) und BAGGIO et al. (2002) ebenfalls eine signifikante Reduktion der Calcium- und Oxalsäureausscheidung beobachten nach 14-tägiger Verabreichung von Fischöl an Ratten.

In einem weiteren Experiment wurde die an Ratten mit 10%igem Calciumgluconat induzierte Nephrocalcinose mit Fischöl (EPA), Nachtkerzenöl (GLA) und einer Kombination aus beiden Komponenten für 10 Tage behandelt (BURGESS et al. 1995). Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Unterschied in der Calcification des Nierenparenchyms zwischen den supplementierten Tieren und den Kontrolltieren (940 \pm 240 μ g Ca/g Trockengewicht des Nierenparenchyms der nicht behandelten Tiere; 320-370 \pm 55-65 μ g Ca/g Trockengewicht des Nierenparenchyms der supplementierten Tiere). Dabei wurde ein Synergismus zwischen Eicosapentaensäure und γ -Linolensäure festgestellt. Auch TULLOCH et al. (1994) konnten einen signifikanten

calciumsenkenden Effekt von γ -Linolensäure auf sowohl hyper- als auch normocalciurische Ratten nachweisen.

MORGAN et al. (1994) testeten an 12 gesunden Frauen die Auswirkung zweier verschiedener Fischöldosen auf die coffeininduzierte Hypercalciurie. Die jeweils 24-tägige Supplementierung mit Fischöl führte weder zu einer Reduktion der coffeininduzierten Hypercalciurie noch zu einer Reduktion der $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Exkretion.

Verschiedene EPA-Verbindungen und -Konzentrationen zur Behandlung der Ca-Ablagerung in der Aorta und Niere wurde bei einer an Ratten durch Calciumgluconat induzierten Calcinose untersucht (SCHLEMMER et al. 1998). Die Supplementation erfolgte für 10 Tage. Liponsäure-EPA, Fischöl und EPA-Monoester reduzierten die Calciumkonzentration in der Aorta und Niere im Vergleich zu den Kontrolltieren, die ebenfalls supplementiert, bei denen aber keine Calcinose induziert wurde (saline injection)

YASUI et al. (2001) behandelten 88 Patienten mit CaOx-Steinen mit einem gereinigten EPA-Präparat (1800 mg/Tag) für 3 Monate (short term). Aus diesem Kollektiv erfolgte bei 48 Patienten eine weitere Supplementation über 18 Monate (long term).

Nach 3 Monaten konnte die Calciumausscheidung alleine in der Gruppe hypercalciurischer Patienten (n=26) signifikant reduziert werden. Das erreichte Niveau blieb auch nach 6, 12 und 18-monatiger Supplementierung erhalten und reduzierte sich nicht weiter. Die Oxalsäureausscheidung wurde in dieser Studie nicht ermittelt.

3.10. Hippursäure

Hippursäure (Synonym: Benzoylglycin, $C_6H_9NO_3$) ist als Stoffwechselendprodukt ein physiologischer Bestandteil des menschlichen Urins. Der quantitativ bedeutendste Bildungsort ist die Leber. Darüber hinaus wird Hippursäure auch in der Niere gebildet (CALDWELL et al. 1976, PACIFICI et al. 1991). In Gegenwart des mitochondrialen Matrixenzyms Hippurikase entsteht Hippursäure als Endprodukt der Konjugation von Glycin mit Benzoessäure (HOFFMANN-LA ROCHE 1987, LÖFFLER & PETRIDES 1988).

Bezüglich der Ausscheidung von Hippursäure existiert eine erhebliche inter- und intraindividuelle Variabilität. So sind Spannen zwischen 0,6-6 g/24h durchaus üblich (CATHCART-RAKE et al. 1975, SZADKOWSKI et al. 1980).

Die Hippursäure im Harn entstammt aus unterschiedlichen Quellen:

1. Nahrung

- Benzoessäure: natürliche Gehalte an Benzoessäure, meist als Glycosid (BELITZ & GROSCH 1992) finden sich hauptsächlich in Beerenfrüchten wie Moos-, Preisel- und Heidelbeere aber auch der Pflaume; besonders die Preiselbeere wird als benzoessäurereich beschrieben (BLATHERWICK & LONG 1923, BODEL et al. 1959; CATHCART-RAKE et al. 1975; AVORN et al. 1994). Eine durchschnittliche Konzentration von 65mg/100g Frucht geben SOUCI et al. (2006) an.
- Phenolische Verbindungen: in pflanzlicher Nahrung reichlich vorkommende phenolische Verbindungen wie Catechine, kondensierte Gerbstoffe, und phenolische Säuren, hier hauptsächlich Chinasäure und ihre Ester werden teilweise (BREWSTER et al. 1978) von der intestinalen Flora zu Benzoesäure metabolisiert und im Harn in Form von Hippursäure ausgeschieden (CLEFFMANN 1987, LIEBICH et al. 1990). Zu den hauptsächlichsten Lieferanten der Phenolsäuren zählen unter anderem die Pflaume (QUICK 1931; BELITZ & GROSCH 1992) Kiwi, Aprikose, Pfirsich (BODEL et al. 1959) und die Heidelbeere (186 - 208mg Caffeoylechinasäure/100g), Kiwi 960mg Chinasäure/100g) und je nach Sorte Birne und Apfel (BELITZ & GROSCH

1992). Einen weiteren wesentlichen Beitrag zur Hippursäureausscheidung liefern auch die phenolischen Verbindungen in grünem und schwarzem Tee (MULDER et al. 2005, OLTHOF et al. 2003, CLIFFORD et al. 2000) weiterhin die essenzielle Aminosäure Phenylalanin, die durch die intestinale Flora zu Benzoessäure oxidiert wird (SUGITA et al. 1988).

- Mit Benzoaten konservierte Lebensmittel: Wegen ihrer antimikrobiellen Wirkung wird Benzoessäure als Konservierungsmittel eingesetzt. Auf Grund der pH-Abhängigkeit der Wirkung wird sie vorwiegend sauren Lebensmitteln wie kohlenensäurehaltigen Erfrischungsgetränken (PARKE & LEWIS 1992), Marmeladen, Gelees und Präserven (BELITZ & GROSCH 1992) zugesetzt.
- Natürliches Vorkommen von Hippursäure in Milch- und Milchprodukten (MARSILI et al. 1981; FERNANDEZ-GARCIA & MC GREGOR 1994) (Milch 1,5mg/100g, Hüttenkäse 0,75mg/100g)

2. Medikamente

- Natrium-Benzoat:
 - zur unterstützenden Behandlung bei angeborenem Harnstoffsynthesedefekt zur Elimination von ausscheidungspflichtigem Stickstoff (BRUSILOW et al. 1979).
 - bei nicht ketogener Hyperglycinämie (NYHAN 1978).
 - eingeschränkt als Leberfunktionstest (QUICK 1940)
- Guajakolbenzoat: als Sekretolytikum (HOFFMANN La ROCHE 1987)

3. Toluolexposition

Toluol findet als Lösungsmittel in der industriellen Fertigung Verwendung und ist darüber hinaus auch bis zu 5 Vol% in Benzin enthalten. Es wird über die Atemwege aufgenommen und nahezu quantitativ zu Benzoessäure oxidiert. Hier wird Hippursäure - neben weiteren Indikatoren - als biologischer Marker für die Toluol-

belastung herangezogen (OGATA 1991, OGATA & TAGUCHI 1988, SUGITA et al. 1988).

Geschlechtsabhängige Ausscheidungswerte der Hippursäure können bisher nicht allgemeingültig postuliert werden, schwache, negativ korrelierende, altersabhängige Hippursäurebildungsraten in der Leber konnten jedoch beobachtet werden, scheinen jedoch nicht von klinischer Relevanz zu sein (TEMELLINI et al. 1993).

Eine Untersuchung jüngeren Datums an 115 Probanden konnte eine Geschlechts- und altersabhängige Hippursäure/Kreatininratio (g HA/ g Kreatinin) im Urin nachweisen. Dabei zeigten Frauen signifikant höhere Werte als Männer und die Altersgruppe der 18-35-Jährigen höhere Werte als die Altersgruppe der 36-60-Jährigen (SIQUEIRA & PAIVA 2002).

In Abhängigkeit von der verabreichten Dosis an Benzoesäure wird ein Teil dieser an Glucuronsäuren gekoppelt ausgeschieden (AMSEL & LEWY 1969, BELITZ & GROSCH 1992, QUICK 1931). Der Anteil liegt bei ca. 1% wenn die Benzoesäureaufnahme bei ca. 2 g liegt (AMSEI & LEVY 1969). Jedoch konnte hier keine Linearität beobachtet werden. Bei geringen Dosen von 10 mg Benzoesäure konnte sogar eine quantitative Bildung von Hippursäure beobachtet werden (BABA et al. 1995, INOUE et al. 1988, SEEDORFF & OLSEN 1990).

Bei der Konjugation von Benzoesäure an Glycin ist die Menge an verfügbarem Glycin der limitierende Faktor, wie die Untersuchungen von AMSEL & LEVY (1969) zeigen. Die maximale Ausscheidungsrate von HA war nach Benzoesäuregabe mit gleichzeitiger Gabe von Glycin deutlich höher als nach alleiniger Benzoesäuregabe derselben Dosis. Dabei verminderte sich die Konjugation an Glucuronsäuren dementsprechend.

Zahlreiche pharmakokinetische Studien zeigten sowohl im Tier- als auch im Humanversuch extrem hohe Bildungs- und Exkretionsraten von Hippursäure (AMSEL & LEVY. 1969, VAN SUMERE et al. 1969, WU & ELLIOTT 1961).

In einer Studie von WU & ELLIOTT (1961) wurde die Hippursäureausscheidung nach Gabe kleiner Mengen von Benzoat unter Berücksichtigung aller Gewebearten („pools of benzoat“) theoretisch berechnet.

Die Ausscheidungsrate der endogenen Hippursäure wurde in diesem Experiment

konstant gehalten. Der Mittelwert der Ausscheidungskonstante der exogenen Hippursäure war 2,7/h für Na-Hippurat-Dosen zwischen 1 und 4 mEq.

Die mittlere Konstante zur Synthese der Hippursäure aus Benzoat war 10,5/h für Na-Hippurat-Dosen zwischen 1 und 4 mEq. AMSEL & LEVY (1969) fanden bei oraler Verabreichung von Hippursäure ähnliche Ausscheidungsratenkonstanten von 1,1-1,3/h.

Die Berechnung der Ausscheidungskonstante könnte nach Auffassung der Autoren zur Bestimmung der Nierenfunktion herangezogen werden anstelle von Clearance-techniken.

Einzeldosen werden bis zu 95% innerhalb der ersten 4 Stunden nach Natriumbenzoatgabe ausgeschieden (VAN SUMERE et al. 1969). Bei der Gabe von einmalig hohen Dosen (> 5 g BA) wird HA über einen längeren Zeitraum konstant gebildet (QUICK 1931, SCHACHTER et al. 1956, AMSEL & LEVY 1969). In diesem Fall scheint die Verfügbarkeit von Glycin der limitierende Faktor zu sein (QUICK 1931)

Bei Hunden und Katzen können gelegentlich HA-Kristalle gebildet werden, kleine farblose 4-bis 6-Ecken oder Prismen mit runden Ecken bei neutralem bis saurem Urin-pH-Wert (OSBORNE et al. 2000)

Vergleichende Daten von Calciumoxalatstein-Patienten und Gesunden ohne Steinepisoden in der Anamnese geben möglicherweise einen Hinweis auf einen eventuellen protektiven Charakter von Hippursäure. In einem deutschen Patientenkollektiv (n=46) mit rezidivierenden Calciumoxalatsteinen fanden STEFFES & HESSE (1998) eine signifikant geringere Hippursäureausscheidung von $3,87 \pm 2,91$ mmol/d gegenüber einem gesunden Kollektiv (n=67) mit einer Hippursäureausscheidung von $5,27 \pm 3,46$ mmol/d. Vergleichbare Werte liefert ein bulgarisches Kollektiv, in dem die Patienten mit Calciumoxalatsteinerkrankungen (n=42) ebenfalls eine signifikant geringere Hippursäureausscheidung aufwiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=38) ($1,53 \pm 1,18$ mmol/d vs. $12,9 \pm 8,4$ mmol/d) (STEFFES et al. 1997).

ELLIOT & RIBEIRO (1972) dagegen konnten keinen Unterschied in der Hippursäureausscheidung zwischen Patienten mit Calciumoxalatsteinen und Kontrollprobanden

feststellen. Allein die Konzentration an HA war bei Patienten signifikant niedriger gegenüber dem gesunden Kontrollkollektiv.

3.10.1. Direkte Wirkung der Hippursäure als Chelator

Untersuchungen der Arbeitsgruppen von ATANASOVA et al. (1995) und GUTZOW et al. (1991, 1993) haben ergeben, dass Hippursäure in höherer Konzentration das Kristallwachstum hemmt und die Löslichkeit von Calciumoxalat und Calciumoxalat-konkrementen erhöht. Darüber hinaus senkte Hippursäure die Übersättigung für Calciumoxalat auf ein Maß, das eine relative kinetische Stabilität im Harn von gesunden Personen garantierte. Die angenommene Wirkung beruht auf einer Komplexierung von Ca^{2+} durch Hippursäure, die durch Oxalsäureionen stimuliert werden kann.

Aus diesen Ergebnissen folgt die Annahme, dass Hippursäure eine bedeutende Rolle als Inhibitor in der Calciumoxalatsteingenesese spielen könnte. Andere Untersuchungsergebnisse zeigen, dass durch HA lediglich ein inhibitorischer Effekt von 1 – 8% in synthetischen Urinen erzielt wurde (ACHILLES et al. 1989).

In einer Studie von ELLIOT & EUSEBIO (1965) wurde die Wirkung verschiedener Urinbestandteile auf die Löslichkeit des Calciumoxalates in einer einfachen NaCl-Lösung untersucht. Die höchste Löslichkeitssteigerung wurde durch Magnesium, gefolgt von Citrat, Laktat und Hippurat bewirkt.

Hippursäure ist mit einem pK-Wert von 3,65 eine mittelstarke Säure. Bei diesem pH-Wert liegen 50% dissoziiert als Hippursäureanionen vor (LAUBE et al. 2001). In Gegenwart von Ca^{2+} Ionen können zwei Hippurat anionen einen löslichen Komplex bilden (Abb. 7).

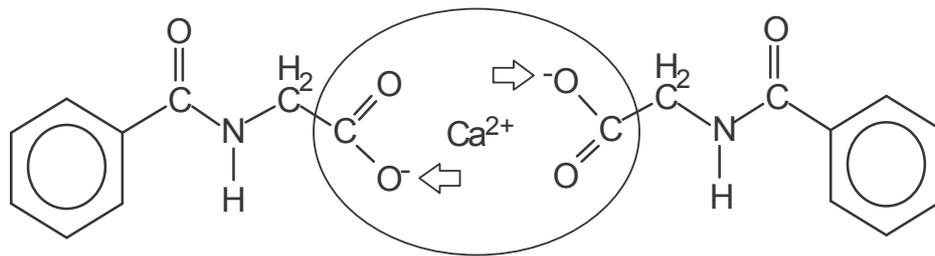


Abb. 7: Mögliche Struktur eines Calciumdihippurat-Komplexes (LAUBE et al. 2001)

Auf diese Weise würde die Konzentration an freiem ionisiertem Calcium im Harn reduziert und das Risiko der Calciumoxalatsteinbildung reduziert. In einer Studie von LIGHT et al. (1972) konnte nach Verabreichung von Preiselbeersaft an Harnsteinpatienten eine signifikant reduzierte Ausscheidung an freien Calcium-Ionen beobachtet werden. In dieser Studie wurden allerdings weitere Parameter wie die Hippursäure, Citrat- und Oxalatausscheidung nicht ermittelt.

3.10.2. Indirekte Wirkung der Hippursäure

Eine Überlegung eines indirekt positiven Effektes von hohen Hippursäurekonzentrationen im Harn ist die Hypothese eines dadurch erzeugten Mangels an Glycin, das dann nicht mehr bzw. limitiert für die Oxalsäuresynthese zur Verfügung stünde (Abb. 5). Es müsste dann eine negative Korrelation zwischen der HA- und der Oxalsäureausscheidung zu beobachten sein. Nach oraler Gabe von Natriumbenzoat konnte bei Calciumoxalatsteinpatienten diese Beobachtung gemacht werden. (Atanassova 1996, persönliche Mitteilung).

Nach den Untersuchungen von TSCHÖPE et al. (1990) hängt das verfügbare Glycin eng mit der Oxalsäureausscheidung zusammen. Ziel ihrer Studie war festzustellen, ob bei gesunden Probanden durch orale Glycinbelastung eine Hyperoxalurie indu-

ziert werden kann. Die Ergebnisse zeigten eine Mehrausscheidung von Oxalat nach Verabreichung von Glycin (TSCHÖPE et al. 1990).

3.11. Weitere Calciumoxalat-Stein relevante Harnparameter

Nachfolgend werden in knapper Darstellung weitere Komponenten genannt, die beim Calciumoxalatsteinleiden von Bedeutung sind.

spezifisches Gewicht/Harndilution

Das spezifische Gewicht des Harns sollte nicht über 1,010 liegen. Dafür sind 2,0-2,5l Harn/24h erforderlich. Um die Harnkonzentration konstant zu reduzieren, ist eine regelmäßige Aufnahme der Flüssigkeit über den Tag verteilt besonders wichtig (HESSE & SIENER 1997). Dazu sind alkalisierende Getränke, die den Harn-pH-Wert und die Citratausscheidung steigern, wie Zitrusfrüchte, bicarbonatreiche Mineralwässer (> 1500 mg HCO₃/l) aber auch harnneutrale Getränke wie Nierentees und Apfelsaft geeignet. Aber auch weitere Faktoren wie Schwitzen, Kältereiz, Diurese durch harn-treibende Mittel (Kaffee, Tee, Medikamente, Alkohol) haben Einfluss auf die Dichte des Harns im circadianen Verlauf. (HESSE 2002b).

pH-Wert

Unterhalb eines Harn-pH-Wertes von 6,2 ist das Risiko einer CaOx-Kristallisation hoch. Daher sollte der pH-Wert Bereich zwischen 6,5 und 7,0 liegen, um eine hohe Citratausscheidung im Harn zu bewirken und die Komplexbildung von Citrat und Calcium zu optimieren (HESSE 2002b).

Citronensäure

Citronensäure ist der bisher bedeutendste Modifizierer, der den Harn vor Ausfällung von Calciumsalzen auf der einen Seite und vor Aggregation kleiner Kristalle zu größeren schützt (LAUBE et al. 2002). Die besondere Bedeutung liegt in der Chelatbildung mit Calcium und zusätzlich als Kristallpoisoner, indem es an die Kristalloberflächen bindet.

Von einer Hypocitraturie ($< 2,5$ mmol/24h) sind 45-50 % der CaOx-Steinpatienten betroffen. Die Citratausscheidung hängt eng mit der Zufuhr von Kalium zusammen und korreliert mit der metabolischen Bikarbonatbildung (HESSE 2002b).

Magnesium

Bei einer Hypomagnesurie ($< 3,0$ mmol/24h) ist das Risiko einer CaOx-Steinbildung erhöht. Magnesium bindet im Gastrointestinaltrakt Oxalat und senkt dadurch die Oxalat-ausscheidung im Harn (HESSE 2002b). Im Harn tritt Magnesium in Konkurrenz zu Calcium und bindet Oxalat zu einem löslichen Komplex. Dadurch wird die Kristallisation von Calciumoxalat inhibiert (BONGARTZ et al 1999).

Harnsäure

Über 50 % der CaOx-Steinbildner sind von einer Hyperuricosurie ($> 4,0$ mmol/24h) betroffen. Harnsäure fördert die Kristallisation von Calciumoxalat durch einen Aus-salzeffekt und die Blockierung von hochmolekularen Inhibitoren (BONGARTZ et al. 1997).

3.12. Kristallbildende Prozesse

Voraussetzung für die Ausfällung eines Salzes ist das Überschreiten seiner Löslichkeitsgrenze und damit das Vorliegen einer übersättigten Lösung. In einer übersättigten Lösung sind zwei wesentliche Zustände zu unterscheiden:

- die instabile Region, in der die Konzentration der steinbildenden Substanzen über einem bestimmten Wert (Bildungsprodukt) liegt, so dass eine spontane Kristallbildung stattfindet .
- eine metastabile Region, in der keine spontane Kristallbildung auftritt, in der es aber, falls ein Kristallkeim vorhanden ist, zu weiterem Kristallwachstum kommen kann.

Bei der Entstehung eines Kristalls können drei Phasen unterschieden werden:

- Nukleation
Hierunter wird die Bildung eines submikroskopischen Keimes verstanden, für dessen Entstehung eine Aktivierungsenergie (Keimbildungsarbeit) notwendig ist.
- Kristallwachstum
Nach der Nukleation kann ein Wachstum der Kristallkeime durch raumgittermäßige Anlagerungen von Ionen oder Molekülen schon bei geringer Übersättigung erfolgen (homogene Kristallisation). Durch Kristallisation an Grenzflächen (heterogene Kristallisation) kann die bestehende Energiebarriere herabgesetzt werden (HESSE & BACH 1982).
- Aggregation
In dieser Phase verbinden sich verschiedene Kristalle zu größeren Kristallaggregaten (HAUTMANN 1980). Nach FINLAYSON (1978) werden dabei Adhäsionskräfte wie elektrostatische Anziehung, Van-der-Waals-Kräfte, Flüssigkeitsbrücken, Kapillarkräfte, viskose Bindemittel und Feststoffbrücken wirksam.

3.12.1. Parameter zur Bestimmung des Harnsteinbildungsrisikos

Um das Zusammenspiel inhibitorischer und promotorischer Urinbestandteile erfassen zu können, wurden eine Vielzahl kombinierter Risikoindizes unterschiedlicher Komplexität entwickelt. Insbesondere für das am häufigsten auftretende Calciumoxalatsteinleiden stehen Berechnungsschemata zur Ermittlung des Kristallisationsrisikos zur Verfügung (TISELIUS 1997a).

Bei den einfachen Indizes werden meist die gemessenen Konzentrationen lithogener Substanzen denjenigen formal gegenübergestellt, welche eine inhibitorische Eigenschaft aufweisen. Bekannte Indizes sind der Quotient aus Calcium/Magnesium und Calcium/Citrat.

Der aufwendigere AP (CaOx) Index zur Ermittlung des Calciumoxalatkristallisationsrisikos (Tiselius 1983, 1985) beschreibt modellhaft die Aktivitätsprodukte der jeweiligen Mineralphase. Zur Berechnung des AP (CaOx)-Index werden das Urinvolumen und die Ausscheidungen von Calcium, Oxalsäure, Citronensäure und Magnesium gegenübergestellt.

Der komplexeste Risikoparameter, der aus einer Urinanalyse bestimmt werden kann, ist der der relativen Übersättigung des Urins bezüglich einer Harnsteinkomponente. Die relative Übersättigung ist die thermodynamische Triebkraft für einen Kristallisationsprozess und liefert damit eine wertvolle Information zur Charakterisierung der Risikosituation eines Patienten. Seit der Entwicklung der Urversion des Programms *EQUIL* durch FINLAYSON (1977) hat das Berechnungsschema mehrere Verbesserungen und Erweiterungen erfahren (WERNESSE et al. 1985). In der modernsten Version sind bis zu 23 Ionenkonzentrationen ermöglicht (BROWN et al. 1994). Aus diesem Datensatz und dem pH-Wert werden die relativen Übersättigungen der schwerlöslichen Salze berechnet.

3.12.2. In-vitro-Kristallisationsexperimente

Der Beginn eines Kristallisationsprozesses im Urin wird nicht nur von der Höhe der relativen Übersättigung bestimmt, sondern auch vom individuellen Konzentrationsverhältnis der vorhandenen inhibitorisch und promotorisch wirkenden Substanzen. Insbesondere den makromolekularen Komponenten wird eine bedeutende Rolle als Kristallisations- und Wachstumsmodifikatoren zugewiesen. Die meisten dieser Substanzen entziehen sich jedoch der Routineanalytik sodass der Ansatz der relativen Übersättigung dieses prinzipielle Problem nicht lösen kann (LAUBE et al. 2003).

Das Problem der unvollständigen Urinanalyse kann in in-vitro-Kristallisationsexperimenten dadurch umgangen werden, dass in der zu untersuchenden Urinprobe eine Kristallisation künstlich ausgelöst wird (ACHILLES 1997, GRASES et al. 1997, LAUBE et al. 2000, TASSILLE et al. 1995). Der Zeitpunkt des Kristallisationsbeginns sowie der Wachstums- und Aggregationsraten der gebildeten

Partikel sind wichtige Parameter, welche aus den Kristallisationsexperimenten abgeleitet werden können.

Eine neue, erfolgreich eingesetzte Methode zur Bestimmung des Risikos einer Calciumoxalatkrystallisation im Harn ist der *BONN-Risk-Index* (BRI). Der BRI wird in Urinproben, die ohne physikalische oder chemische Aufbereitung gesammelt wurden, bestimmt. Die freie Calciumionenkonzentration wird ermittelt und anschließend eine Ammoniumoxalatlösung solange zutitriert bis die Kristallisation von Calciumoxalat einsetzt. Aus dem Quotienten der initialen freien Calciumionenkonzentration und der bis zum Moment der Calciumoxalatkrystallisation der Probe zugeführten Ammoniumoxalatmenge, wird der BRI berechnet; es gilt $BRI = [Ca^{2+}]/(Ox^{2-})$. Die Einheit ist [pro liter].

4. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Um den möglichen Stellenwert von Hippursäure und ω -3-Fettsäuren für die Calciumoxalat-Harnsteinmetaphylaxe zu ermitteln, wurden in der vorliegenden Arbeit folgende Untersuchungen durchgeführt:

1. Untersuchung der Auswirkung unterschiedlicher Fruchtsäfte auf die Ausscheidung von Hippursäure bei gesunden Probanden und Calciumoxalatstein-Patienten unter standardisierten Ernährungsbedingungen und anschließende *in vitro* Kristallisationsversuche in nativen 24h-Harn-Proben. Sie dienten dem Erkennen und der Quantifizierung eines möglichen inhibitorischen Effektes der Hippursäure und möglicher synergistischer Effekte (Nettoinhibition).
2. Untersuchung der Auswirkung alimentär verabreichter Fischöl-Kapseln auf die Ausscheidung lithogener und inhibitorischer Harnparameter sowie der Prostaglandine bei gesunden Probanden unter standardisierten Ernährungsbedingungen.

4.1. Material und Methoden

4.1.1. Untersuchung von Preiselbeersaft und Pflaumengetränk hinsichtlich ihres Gehaltes an Benzoesäure und weiterer relevanter Harnparameter

Ein Preiselbeersaft¹ und ein Pflaumengetränk² wurden bzgl. ihres Benzoesäuregehaltes und der weiteren harnrelevanten Parameter pH-Wert, Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Oxalsäure, Citronensäure und pH-Wert untersucht. Die Bestimmungsmethoden ergeben sich aus Tab. 4 (Kap. 4.1.2.3.).

4.1.2. Studie I - Untersuchungen zum Einfluß von Preiselbeersaft und Pflaumengetränk auf die Hippursäureausscheidung bei gesunden männlichen Probanden

Unter folgenden Fragestellungen wurde diese Studie durchgeführt:

- Kann die Hippursäureausscheidung in einem gesunden homogenen Kollektiv signifikant gesteigert werden?
- Wie verhalten sich unterschiedliche Säfte gleicher Trink-Dosis in Bezug auf die Hippursäureausscheidung ?
- Wie wirken sich die Säfte auf weitere, die Kristallisation des Harns betreffende, Harnparameter (Tab. 4) aus?

¹ 100% Muttersaft aus erntefrischen Früchten, KBA, 330ml Flaschen, Haus Rabenhorst, Unkel

² Pflaumi Frucht-Getränk aus mind. 97% Trockenpflaumen-Auszug, Zutaten: Trockenpflaumen-Auszug (Trockenpflaumen, Wasser), Fructose, Zitronensaft, 750ml Flaschen, Haus Rabenhorst, Unkel

4.1.2.1. Kollektiv

Das Probanden-Kollektiv wurde durch Aushänge in der Uniklinik Bonn rekrutiert und nach folgenden Kriterien ausgewählt:

- Homogenität bzgl. Geschlecht und Altersgruppe: Die Probanden sollten männlich und im Alter idealerweise zwischen 19 und 35 Jahren sein, um zyklusbedingte hormonelle bzw. altersbedingte Ausscheidungsdifferenzen zu vermeiden (HESSE et al. 1985).
- Gute Compliance: Überprüfung der zuverlässigen Harnsammlung durch Messung der Kreatininausscheidung in zwei 24 h Harnen (Phase 0).
- Ausschluss eines akuten Harnwegsinfektes durch Kontrolle der zwei 24 h Harnen mit dem Combur⁹-Test³ (Phase 0)
- Ausschluss von Stoffwechselerkrankungen, akuten und früheren Erkrankungen der harnableitenden Wege durch Anamnese (Phase 0)
- Ausschluß von Medikamenteneinnahme weniger als vier Wochen vor Studienbeginn durch Anamnese (Phase 0)

Es wurden 12 gesunde männliche Probanden im Alter zwischen 18 und 38 Jahren nach obigen Kriterien (Durchschnittsalter: $29,33 \pm 5,37$ Jahre, M, SEM) in die Studie eingeschlossen.

Alle Probanden wurden zur Vermeidung extremer intraindividuelle Ausscheidungsschwankungen angewiesen, während der Studiendauer keinen Sport zu betreiben.

³ Roche Diagnostics GmbH, Mannheim

4.1.2.2. Studiendesign

Standardkost, 24h-Harne, fraktionierte Harnsammlung jeweils an Tag 4

2 Tage	5 Tage	5 Tage	5 Tage
Phase 0	Phase I	Phase II	Phase III
Anamnese 24h-Harne individuelle Kost	Kontrolle	330 ml/d Pflaumenge- tränk im Austausch gegen 330 ml/d Wasser	330 ml/d Preiselbeersaft im Austausch gegen 330 ml/d Wasser

Nach der zweitägigen Vorphase durchliefen alle Probanden drei jeweils 5-tägige Phasen (Phase I: Kontrollphase, Phase II: Belastungsphase mit Pflaumenge-tränk, Phase III: Belastungsphase mit Preiselbeersaft). An allen Tagen der Phasen I-III wurde eine Standardkost, die mit Hilfe des Nährwertberechnungsprogrammes Prodi 5.1 Basis (s. Anhang S. 4) nach den Referenzwerten für die Nährstoffzufuhr (DACH 2000) zusammengestellt worden war, verabreicht. Bis auf das Mittagessen wurde die Nahrung phasenweise eingekauft, abgewogen und für jeden Probanden portioniert. Die Mittagsmahlzeit wurde durch die Firma Apetito AG, Rheine, tiefgefroren geliefert. Jeder Proband wurde zu Beginn einer Phase mit dem kompletten Nahrungspaket für diese Phase ausgestattet.

Die täglich gleiche Nahrungs- und Getränkeaufnahme führt im Organismus nach drei bis fünf Tagen zu einem Stoffwechselgleichgewicht – steady state – so dass die Ausscheidungsparameter im Harn ein gleichbleibendes Niveau erreichen und ernährungsbedingte Schwankungen minimiert werden (HESSE 1984).

Die Tage 4 und 5 wurden als Vergleichstage gewertet. An allen Tagen wurden 24h-Harne gesammelt und jeweils umfassend biochemisch und physikalisch untersucht. Die Ergebnisse der Sammeltage konnten daher Aufschluß über den Verlauf der Aus-

scheidungsrate der Hippursäure im Urin geben. Am 4. Tag erfolgte jeweils eine Harnsammlung in sechs Fraktionen, um für jeden Probanden das circadiane Ausscheidungsprofil der Hippursäure zu ermitteln.

Während der Belastungsphasen wurden täglich 330 ml eines harnparameterneutralen Quell-Wassers⁴ durch das entsprechende Volumen Pflaumengetränk respektive Preiselbeersaft ersetzt. Etwaige Veränderungen der Harnparameter nach Aufnahme der einzelnen Säfte ließen sich so sicher auf den Einfluß der verabreichten Säfte zurückführen. Zwischen den einzelnen Test-Phasen lagen jeweils mindestens drei „Auswaschtage“, in denen die Probanden individuelle, jedoch nicht extreme, Kost zu sich nehmen durften.

Da der Hersteller des anfänglich verwendeten Quellwassers während der Studie die Lieferung einstellte, wurde es bei vier Probanden durch ein in der chemischen Zusammensetzung ähnliches Wasser⁵ ersetzt. Einen Vergleich der beiden Wässer zeigt Tab. 3.

Tab. 3: Analyse der verwendeten Wässer

Inhaltsstoff [mg/l]	Königsteiner Haderheck	Volvic
Hydrogencarbonat	73,2	65,3
Chlorid	19,4	8,4
Sulfat	13,3	6,9
Phosphat	k.A.	0,5
Calcium	18,6	9,9
Magnesium	9,6	6,1
Kalium	0,9	5,7
Natrium	8,4	9,4

⁴ Königsteiner Haderheck-Quelle Dr. H. Pohlmann, „Natur-Quellwasser, – Heilwasser

Die Harnsammlung erfolgte jeweils in Kunststoffflaschen, die zuvor für Konservierungszwecke mit 5 ml/l einer 5 %-igen Thymol-in-Isopropanol-Lösung versetzt worden war. Während der Sammlung wurde der Urin bei 4 °C gelagert. Unmittelbar nach erfolgter Sammlung wurden die Proben entsprechend der Analysevorschriften aufbereitet.

4.1.2.3. Laboruntersuchungen

In allen Harnproben wurden folgende Parameter nach den aufgeführten Methoden ermittelt, wobei die Variationskoeffizienten aus den Laboraufzeichnungen der experimentellen Urologie übernommen wurden (Tab. 4).

Tab. 4: Harnparameter und Bestimmungsmethode

Parameter	Methode	CV (%)
Volumen	Messzylinder	
pH-Wert	Potentiometrie	
Dichte	Araeometer	
Natrium, Kalium, Calcium	Flammenphotometrie	1,3
Magnesium	Xylidol-Blau Reaktion	0,3
Ammonium	Ionenselektive Elektrode	1,5
Chlorid	Coulometrie	2,0
anorg. Phosphor	Phosphatmolybdat Reaktion	<5
anorg. Schwefel	Nephelometrie	<5
Kreatinin	Jaffé Reaktion	2,0
Citronensäure	enzymatisch, Citratlyase	1,6
Oxalsäure	Enzymreaktor HPLC (Hönow et al. 1997)	0,5
Hippursäure	HPLC (mod. nach ASTIER & DEUTSCH 1980)	
Harnsäure	enzymatisch, Uricaquant	<5

⁵ Volvic Natürliches Mineralwasser, FM Französische Mineralquellen GmbH

4.1.2.4. Statistische Auswertung

Aus den gemessenen Konzentrationen der Harnparameter der Studie I wurde durch Multiplikation mit dem entsprechenden Harnvolumen die Ausscheidung pro Tag bzw. pro Stunde berechnet. Aus der Summe der sechs Einzelfractionen der Fraktions-sammeltage wurde jeweils die Tagesausscheidung ermittelt. Aus den Daten der einzelnen Proben aller Versuchsteilnehmer wurden nach der Methode der deskriptiven Statistik Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes ausgewertet. Da für die untersuchten Parameter aufgrund des geringen Stichprobenumfangs keine Normalverteilung vorausgesetzt werden kann, wurde mit dem Wilcoxon paired rank test auf statistische Signifikanz geprüft. Dieser parameterfreie Test erlaubt den Vergleich abhängiger Beobachtungen, wobei Angaben über die zugrunde liegende Verteilungsform nicht notwendig sind.

An folgenden Tagen wurde auf signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Phasen getestet (Tab. 5):

Tab. 5: Vergleichsphasen der Studie I

Tag 4	Tag 5
Phase I – Phase II	Phase I – Phase II
Phase I – Phase III	Phase I – Phase III

Bei den Signifikanzprüfungen wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ vorgegeben.

Zur Ermittlung des Harnsteinbildungsrisikos wurden für alle Harnproben die Modellwerte der relativen Übersättigung mit Calciumoxalat, Brushit, Harnsäure und Struvit mit Hilfe des Computerprogramms EQUIL nach FINLAYSON (1977) berechnet. Alle Berechnungen wurden unter Verwendung der Statistik-Software SPSS 8,0 durchgeführt.

4.1.3. Studie II - Untersuchungen zum Einfluss eines Pflaumengetränkes und von Na-Benzoesäure auf das Kristallisationsrisiko bei gesunden Probanden

In diesem Teil der Arbeit wurde:

- 1) die Bedeutung des Pflaumengetränkes als möglicher Inhibitor der Calcium-oxalat-Kristallisation untersucht.
- 2) durch die Verabreichung von Na-Benzoesäure die Bedeutung der Hippursäure als Kristallisationshemmer untersucht

Die Fragestellungen dabei waren:

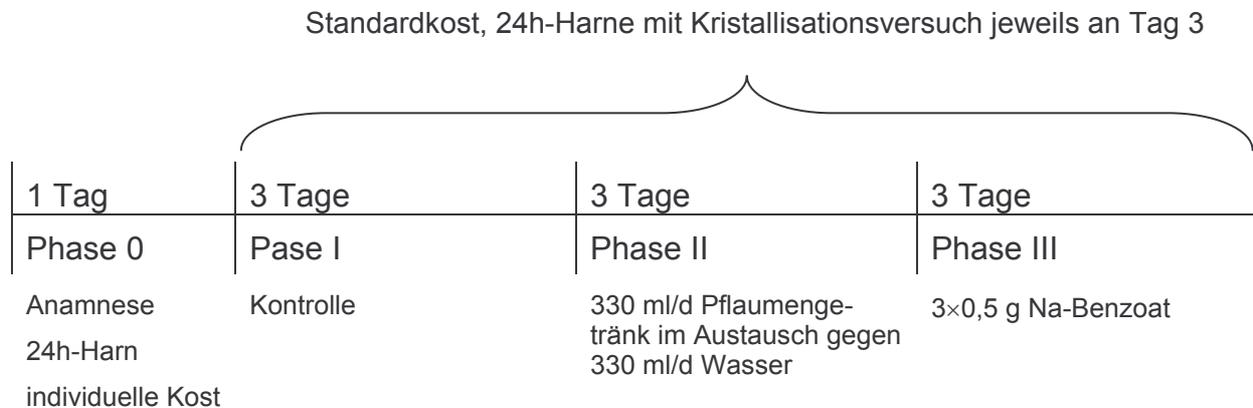
- Gibt es den inhibitorischen Effekt von Hippursäure?
- Gibt es möglicherweise einen inhibitorischen Effekt, der nicht auf die Hippursäure zurückzuführen ist, sondern auf andere synergistische Faktoren als Folge der Verabreichung des Pflaumengetränkes?
- Lässt sich die Hippursäureausscheidung auch bei Frauen steigern?

4.1.3.1. Kollektiv

Das Kollektiv wurde mit Ausnahme der Geschlechtshomogenität in Anlehnung an die in 4.1.1.2 aufgeführten Kriterien durch Aushang in der Uniklinik Bonn rekrutiert.

Das Kollektiv setzte sich aus sechs Probanden im Alter zwischen 27 und 36 Jahren (Durchschnittsalter: $31,83 \pm 3,87$ Jahre; M, SEM) zusammen. Darunter waren drei weibliche im Alter zwischen 27 und 33 Jahren (Durchschnittsalter: $29,00 \pm 3,46$ Jahre; M, SEM) und drei männliche Teilnehmer im Alter zwischen 34 und 36 Jahren (Durchschnittsalter: $34,67 \pm 1,15$ Jahre; M, SEM) vertreten. Zwei der männlichen Probanden hatten bereits an Studie I teilgenommen.

4.1.3.2. Studiendesign



Die Studie II gliederte sich in eine eintägige Vorphase, in der die Probanden eine individuelle Kost aufnahmen und in der ein 24h-Harn gesammelt wurde. Es folgten drei jeweils 3-tägige Phasen (Phase I: Kontrollphase, Phase II: Belastungsphase mit Pflaumenge-tränk und Phase III: Belastungsphase mit Na-Benzolat), an denen in Anlehnung an Studie I eine Standardkost gegessen wurde.

Diese Kost variierte leicht zu der Kost der vorangegangenen Studie I, da der Hersteller des Mittagessens sein Sortiment geändert hatte. Weiterhin wurde das gleiche harnneutrale Wasser⁶ (Tab. 6) verabreicht, das die Patienten aus Studie III, die in Kap. 4.1.4. beschrieben wird, erhielten.

Am jeweils 3. Tag wurde ein 24h-Harn gesammelt, der als Vergleichsharn herangezogen wurde. Alle Harne wurden umfassend physikalisch und biochemisch in Anlehnung an Studie I untersucht.

Zur Abschätzung des Kristallisationsrisikos wurde der BONN-Risk-Index (LAUBE et al. 2000) ermittelt. Da eine Konservierung des Harns die BONN-Risk-Index-Bestimmung unmöglich macht, wurde hierzu der Harn in Kautexflaschen, die zuvor

⁶ Haaner Felsenquelle Stille Quelle, Haaner Felsenquelle GmbH

mit Ethanol ausgespült und vollständig im Trockenschrank getrocknet wurden, gesammelt und bei 4 °C gelagert.

Unmittelbar nach erfolgter Sammlung wurden die Proben entsprechend der Analysevorschriften aufbereitet. Während der Phase II wurden täglich 330 ml des verabreichten Wassers in Anlehnung an die vorangegangene Studie I durch das entsprechende Volumen an Pflaumengetränk ersetzt.

In Phase III nahmen die Probanden 3 x tgl. (1-1-1) 0,5 g Natriumbenzoat (entspricht 1,27 g (10,4 mmol) Benzoesäure/d und 0,23 g Natrium/d) auf. Zwischen den einzelnen Test-Phasen lagen jeweils mindestens drei „Auswaschtage“, in denen die Probanden eine individuelle aber nicht extreme Kost zu sich nehmen durften.

Tab. 6: Analyse des verwendeten Wassers Haaner Felsenquelle

Inhaltsstoff	[mg/l]
Hydrogencarbonat	187
Chlorid	44
Sulfat	101
Phosphat	k.A.
Calcium	76
Magnesium	18
Kalium	3
Natrium	23

4.1.3.3. Laboruntersuchungen

Alle Harne wurden bzgl. der in Kapitel 4.1.2.3 aufgeführten Parameter untersucht.

Bestimmung des BONN-Risk-Indexes:

In allen 24h-Harnen des gesunden Kollektivs wurde der BRI nach LAUBE et al. (1999) ermittelt.

Die 24h-Harne wurden ohne Zusatz eines Konservierungsmittels in zuvor mit Alkohol gereinigten Kautexflaschen gesammelt. Während der Sammlung wurde der Harn bei 4 °C gelagert.

Unmittelbar nach Beendigung der Sammlung wurde die freie Calciumionenkonzentration der Urinprobe mit einer konventionellen ionenselektiven Elektrode gemessen. Zu einem gut gerührten 200 ml Aliquot des Sammelurins wurde in 0,25 ml Schritten 0,04 normale Ammoniumoxalat-Lösung solange zutitriert, bis die Kristallisation von CaOx einsetzte. Der Kristallisationsbeginn wurde mit einer Lasersonde bestimmt. Im Moment der einsetzenden Kristallisation ändert sich die Anzahl und die Größe der im Urin suspendierten Partikel dramatisch.

Die $[Ca^{2+}]$ -Messung als auch die Kristallisationsversuche wurden bei einer Proben-temperatur von 37 °C durchgeführt. Aus dem Quotient der $[Ca^{2+}]$ -konzentration und der bis zum Zeitpunkt der einsetzenden CaOx-Kristallisation der Probe zugeführten Ammoniumoxalatmenge, (Ox^{2-}) , wird der BONN-Risk-Index berechnet: $BRI = [Ca^{2+}]/(Ox^{2-})$. Die Einheit des BONN-Risk-Indexes ist [pro Liter]. Ein BRI von $\approx 1 \text{ l}^{-1}$ trennt am besten die Proben von Steinbildnern und Personen ohne Steinleiden, d.h., die Überschneidung der BRI Werte beider Gruppen wird minimal. Proben mit einem $BRI > 1 \text{ l}^{-1}$ werden mit zunehmendem BRI zunehmend als risikobehaftet betrachtet, demgegenüber werden Proben mit einem $BRI \leq 1 \text{ l}^{-1}$ als wenig risikobehaftet eingestuft.

Bei sehr niedrigen BRI-Werten wird ein Kristallisationsrisiko nahezu ausgeschlossen.

4.1.3.4. Statistische Auswertung

Nach Berechnung der Tagesausscheidung der einzelnen Harnparameter erfolgte die statistische Auswertung, die analog der Studie erfolgte. Es wurde auf statistisch signifikante Unterschiede der Ausscheidung einzelner Harnparameter, des BRI und der relativen Übersättigung mit Calciumoxalat, Brushit, Struvit und Harnsäure – wie folgt – geprüft (Tab. 7):

Tab. 7: Vergleichsphasen der Studie II

Tag 3
Phase I – Phase II
Phase I – Phase III

4.1.4. Studie III - Untersuchungen zum Einfluss eines Pflaumengetränkes auf die Hippursäureausscheidung und das Kristallisationsrisiko bei rezidivierenden Calciumoxalat-Steinpatienten

Die Fragestellung dieser Studie war:

- Kann die Hippursäureausscheidung bei Calciumoxalat-Steinpatienten erhöht werden?
- Gibt es Unterschiede zum gesunden Kollektiv?
- Gibt es einen erhöhten inhibitorischen Kristallisationseffekt im Harn nach Verabreichung von Pflaumengetränk?
- Wie wirkt sich die Verabreichung von Pflaumengetränk auf weitere Harnparameter aus?

4.1.4.1. Kollektiv

Das Patientenkollektiv rekrutierte sich aus Patienten, die von ihren niedergelassenen Urologen wegen eines rezidivierenden Harnsteinleidens in die Urologische Klinik der Universität Bonn eingewiesen wurden. Dort durchliefen sie das zweiwöchige stationäre „Bonner Nachsorgeprogramm für Harnsteinpatienten.“

Folgende Einschlusskriterien mussten erfüllt sein, um an der Studie teilnehmen zu können:

- Calciumoxalat-Steinpatienten (Überprüfung des mitgebrachten Steinmaterials durch Infrarotspektroskopie)
- Ausschluß einer Niereninsuffizienz (Überprüfung durch klinische Diagnostik)
- Keine spezifische Medikation (alkalisierende Medikamente, Thiazide) weniger als zwei Wochen vor Studienbeginn

Die Patienten sammelten während ihres Aufenthaltes täglich ihren 24h-Harn, so dass eine zuverlässige Harnsammlung über die Kreatininausscheidung kontrolliert werden konnte.

17 stationär aufgenommene rezidivierende Harnsteinpatienten im Alter zwischen 18 und 62 Jahren (Durchschnittsalter: $46,82 \pm 11,91$ Jahre; M, SEM) nahmen an der Studie teil. Im Kollektiv waren fünf Frauen zwischen 39 und 60 Jahren (Durchschnittsalter: $51,00 \pm 10,63$ Jahre; M, SEM) und 12 Männer zwischen 18 und 62 Jahren (Durchschnittsalter: $45,08 \pm 12,41$ Jahre; M, SEM). Die Analyse der von den Patienten mitgebrachten Steine mittels Infrarotspektroskopie ergab bei 14 Patienten 100 % Calciumoxalat-Steine, bei drei Patienten Mischsteine (Calciumoxalat/Calciumphosphat).

4.1.4.2. Studiendesign



Die Studie dauerte vier Tage und gliederte sich in einen Kontrolltag und drei Belastungstage. Die Patienten erhielten während ihres zweiwöchigen Aufenthaltes in der Urologischen Klinik eine standardisierte Klinikkost. Die Art und das Volumen der Getränke sowie das Frühstück und das Abendessen waren täglich gleich. Das Mittagessen variierte innerhalb eines Austauschplanes, der die nahezu gleiche Zufuhr an Mikro- und Makronährstoffen gewährleistete.

Zwischen diagnostischen Stoffwechselfests und dem Beginn der Studie mit dem Kontrolltag lag mindestens ein „Auswaschtag“. Unmittelbar auf den Kontrolltag folgten drei Belastungstage, in denen 330 ml Wasser durch das entsprechende Volumen an Pflaumengetränk ersetzt wurden.

An allen Tagen wurde der 24h-Harn gesammelt und biochemisch und physikalisch untersucht. Als Vergleichstag zum Kontrolltag wurde der 3. Belastungstag herangezogen. Die Harnsammlung erfolgte jeweils in Kautexflaschen, die zuvor mit 5 ml/l einer 5 %-igen Thymol in Isopropanol-Lösung versetzt worden waren. Während der Sammlung wurde der Harn bei 4 °C gelagert. Unmittelbar nach erfolgter Sammlung wurden die Proben entsprechend der Analysevorschriften aufbereitet.

Bei acht Calciumoxalatstein-Patienten wurde jeweils der BONN-Risk-Index am Kontroll- und am 3. Belastungstag bestimmt. Dazu wurden die Harn-Sammelflaschen wie in 4.1.3.2 vorbereitet.

4.1.4.3. Laboruntersuchungen

Alle Harnen wurden bzgl. der in Kapitel 4.1.2.3 aufgeführten Parameter untersucht.

Bei 8 CaOx-Steinbildnern wurde der BRI des 24h-Harns des Kontroll- und des 3. Belastungstages ermittelt.

4.1.4.4. Statistische Auswertung

Nach Berechnung der Tagesausscheidung der einzelnen Harnparameter erfolgte die statistische Auswertung, die analog der Studie I erfolgte. Es wurde auf statistisch signifikante Unterschiede der Ausscheidung einzelner Harnparameter, des BRI und der relativen Übersättigung mit Calciumoxalat, Brushit, Struvit und Harnsäure zwischen dem Kontroll- und dem 3. Belastungstag geprüft

4.1.5. Studie IV - Untersuchungen zum Einfluss von Fischöl auf die Harnzusammensetzung bei gesunden Probanden

Die vorliegende Studie an gesunden Probanden wurde unter folgender Fragestellung durchgeführt:

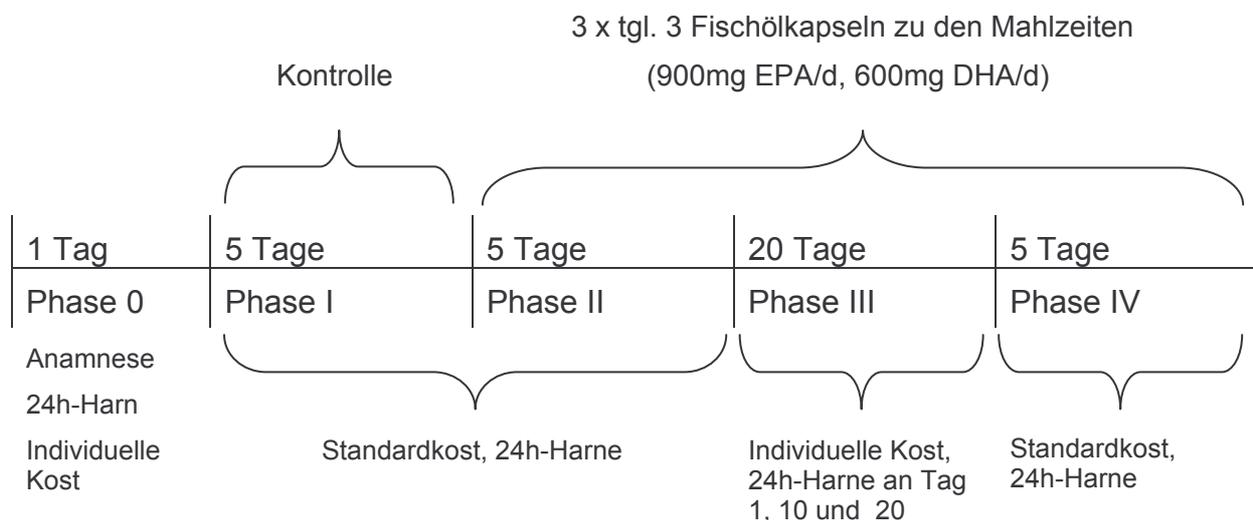
- Wie verändert sich die Harnzusammensetzung bei Gesunden nach 5-tägiger Verabreichung von langkettigen ω -3-Fettsäuren in Form von Fischöl unter standardisierten Ernährungsbedingungen?
- Gibt es einen Effekt von Fischöl, der von der Dauer der Einnahme abhängt, z.B. durch Erreichen eines bestimmten Spiegels im Körper ?
- Werden die Sättigungsverhältnisse im Urin durch die Einnahme von Fischöl beeinflusst?
- Wird die Ausscheidung der Prostaglandine der 2-er Serie (PGE_2) gesenkt?

4.1.5.1. Kollektiv

Das Kollektiv rekrutierte sich aus ehemaligen zuverlässigen Studienteilnehmern der Experimentellen Urologie und wurde mit Ausnahme der Geschlechtshomogenität nach den in Kapitel 4.1.2.1. aufgeführten Kriterien ausgewählt. Da eine der Hauptfragen die Ausscheidung der PGE₂ betraf und sich die Bestimmung der urinären Prostaglandine bei Männern als schwierig erweist, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass prostaglandinhaltige Samenflüssigkeit – auch bei sexueller Enthaltsamkeit – in den Harn gelangt (FRÖHLICH et al. 1975), wurden bewusst weibliche Probanden eingeschlossen.

15 gesunde Probanden im Alter zwischen 21 und 34 Jahren (Durchschnittsalter: $28,13 \pm 4,49$ Jahre; M, SEM) nahmen an der Fischölstudie teil. Darunter waren sieben weibliche Probanden im Alter zwischen 21 und 34 Jahren (Durchschnittsalter: $27,86 \pm 4,38$ Jahre; M, SEM) und acht männliche Probanden im Alter zwischen 21 und 34 Jahren (Durchschnittsalter: $28,38 \pm 4,87$ Jahre; M, SEM).

4.1.5.2. Studiendesign



Nach der eintägigen Vorphase (Phase 0) durchliefen alle Probanden vier weitere zeitlich zusammenhängende Phasen (Phasen I-IV). Analog den vorangegangenen Studien I und II erhielten die Probanden ihre komplette Verpflegung jeweils für eine Studienphase im Voraus.

In der 5-tägigen Kontrollphase (Phase I) nahmen die Probanden eine Standardkost auf, die analog den vorangegangenen Studien I und II zusammengestellt worden war.

In der sich anschließenden 5-tägigen Belastungsphase (Phase II) erhielten die Probanden zusätzlich 3 x tgl. eine Gelatinekapsel Feniko[®] Fischöl-Konzentrat in einer Tagesdosis von ca. 900 mg EPA und 600 mg DHA. Die verabreichte Tagesdosis von 1,5 g ω -3-Fettsäuren lehnte sich an die Empfehlung des Herstellers, der bei dieser Dosierung signifikante Effekte hinsichtlich atherosklerotischer Risikofaktoren nachweisen konnte (SELLMAYER et al. 1996). An allen Tagen wurde ein 24h-Harn gesammelt. So konnte ein Verlauf der Wirkung der langkettigen ω -3-Fettsäuren von Tag 1 bis Tag 5 der Phase II untersucht werden.

Am 5. Tag der Phase I (Kontrollphase) und am 1. und 5. Tag der Phase II wurde zusätzlich eine Prostaglandinbestimmung durchgeführt. Alle Probanden wurden während dieser Tage zur sexuellen Enthaltsamkeit aufgefordert, um mögliche Verfälschungen durch Sperma vorzubeugen.

Um einen möglichen Langzeiteffekt der langkettigen ω -3-Fettsäuren zu ermitteln, folgte unmittelbar auf die Phase II eine 20-tägige Belastungsphase (Phase III), in der die Dosis beibehalten wurde, die Probanden aber individuelle Kost zu sich nehmen durften. Diese Phase diente als Phase zur Einstellung eines Langzeiteffektes. Am 1., 10. und 20. Tag der Phase III wurde ein 24h-Harn gesammelt, um die Compliance der Probanden sicherzustellen.

Unmittelbar anschließend an die Phase III folgte die fünftägige Phase IV, in der die Probanden wieder unter Beibehaltung der Fischöl-Dosis, nun aber wieder Standardkost aufnahmen. An allen Tagen wurde der 24h-Harn gesammelt und physikalisch und biochemisch untersucht. Am 5. Tag wurde zusätzlich eine PGE₂-Bestimmung durchgeführt.

Durch die Einnahme der Standardkost in der Kontrollphase und den Belastungsphasen (Phase II und Phase IV) konnten etwaige Veränderungen der Harnparameter nach Aufnahme des Fischöl-Konzentrates auf dessen Einfluss zurückgeführt werden.

Da eine chemische Konservierung des Harns die PGE₂ Bestimmung erschwert, wurde der Harn in Kautexflaschen gesammelt, die zuvor mit Ethanol ausgespült und vollständig getrocknet wurden. Alle weiteren 24h-Harne wurden in Kautexflaschen gesammelt, die zuvor mit 5 ml/l einer 5 %-igen Thymol in Isopropanol-Lösung versetzt worden waren. Während der Sammeltage wurde der Harn bei 4 °C gelagert. Unmittelbar nach erfolgter Sammlung wurden die Proben entsprechend der Analysevorschriften aufbereitet.

Die Durchschnittsanalyse einer Gelatinekapsel Feniko[®] Fischöl-Konzentrat zeigt Tab. 8.

Tab. 8: Durchschnittsanalyse einer Kapsel Feniko[®] Fischöl-Konzentrat

Fett	davon ω -3-FS	Eiweiß	Tocopherolacetat	Brennwert
1000 mg	DHA 300 mg EPA 200 mg	250 mg	2 mg	10,5 kcal

4.1.5.3. Laboruntersuchungen

Alle 24h-Harne wurden bzgl. der in 4.1.2.3. aufgeführten Parameter, mit Ausnahme der Hippursäure, untersucht.

Die Bestimmung der PGE₂ erfolgte mittels Isotopendilution via Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GCMS) (SCHWEER et al. 1986) durch das Eicosanoid Labor des Medizinischen Zentrums für Kinderheilkunde der Universitäts-Kinderklinik der Philipps-Universität Marburg. Dafür wurde jeweils ein Aliquot der Urine bei -80 °C tiefgefroren und mit Trockeneis versehen verschickt.

4.1.5.4. Statistische Auswertung

Nach Berechnung der Ausscheidung pro 24 Stunden der einzelnen Harnparameter erfolgte die statistische Auswertung, die analog der vorangegangenen Studien erfolgte. Es wurde auf statistisch signifikante Unterschiede der Ausscheidung einzelner Harnparameter und der relativen Übersättigung mit Calciumoxalat, Brushit, Harnsäure und Struvit geprüft. Der jeweils 5. Tag der Phase II und Phase IV wurde statistisch mit dem 5. Tag der Kontrollphase verglichen. Ein zusätzlicher Vergleich im Bezug auf die Prostaglandine wurde zwischen Tag 5 der Phase I (Kontrollphase) und Tag 1 der Phase II (Belastungsphase) gezogen.

4.2. Ergebnisse

4.2.1. Ergebnisse der Saftanalyse

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Saftanalyse tabellarisch dargestellt (Tab. 9)

Tab. 9: Analyseergebnisse von Pflaumengetränk und Preiselbeersaft.

	Preiselbeersaft	Pflaumengetränk
pH	2,61	3,75
Na [mmol/l]	2,00	4,00
K [mmol/l]	17,00	65,60
Ca [mmol/l]	2,10	13,00
Mg [mmol/l]	1,70	6,28
Citrat [mmol/l]	46,760	9,311
Oxalsäure [μ mol/l]	167	297
Benzoessäure [mmol/l]	1,47	n. nachweisbar
Brennwert [kJ/l]*	1470 (350 kcal/l)	2400 (560 kcal/l)
Eiweiß [g/l]*	0	0,4
Fett [g/l]*	0	0
Kohlenhydrate [g/l]*	74	140
Ascorbinsäure [mg/l]*	k. A.	k. A.
Ballaststoffe [g/l]*	k. A.	k. A.

* Herstellerangaben

4.2.2. Ergebnisse der Studie I

Alle Probanden vertrugen die verabreichten Säfte gut. Es wurden keine Durchfälle verzeichnet. Ein Proband bemerkte eine „optimierte Verdauung“ nach dem Konsum von Pflaumengetränk.

Ein weiterer Proband verwarf die 5. Fraktion des 4. Tages nach Verabreichung von Pflaumengetränk versehentlich. So wurden bei der Auswertung dieser Fraktion nur

11 Probanden berücksichtigt. Dadurch gehen auch bei der Tagesausscheidung des 4. Tages nur 11 Probanden in die statistische Berechnung ein. In den Abbildungen zeigt der Wert in Klammern am 4. Kontrolltag den Mittelwert von 11 Probanden.

Die Daten (M, SEM) aller Sammeltage und Fraktionen der Phasen I-III einschließlich der genauen p-Werte an den entsprechenden Vergleichstagen ergeben sich aus der tabellarischen Darstellung im Anhang (S. 10-15)

Hippursäureausscheidung

Die Ausscheidung von Hippursäure im Harn von gesunden Probanden stieg nach Einnahme von Pflaumengetränk und Preiselbeersaft bereits ab dem ersten Tag der jeweiligen Belastungsphasen signifikant über das Niveau der entsprechenden Sammeltage der Kontrollphasen. Dabei wurden Ausscheidungsmaxima unter Belastung mit Pflaumengetränk erreicht. Während die Hippursäureausscheidung in der Kontrollphase nahezu an allen Tagen konstant blieb, erreichte sie in den beiden Belastungsphasen ab dem zweiten Tag ein annähernd gleichbleibendes Niveau (Abb. 8).

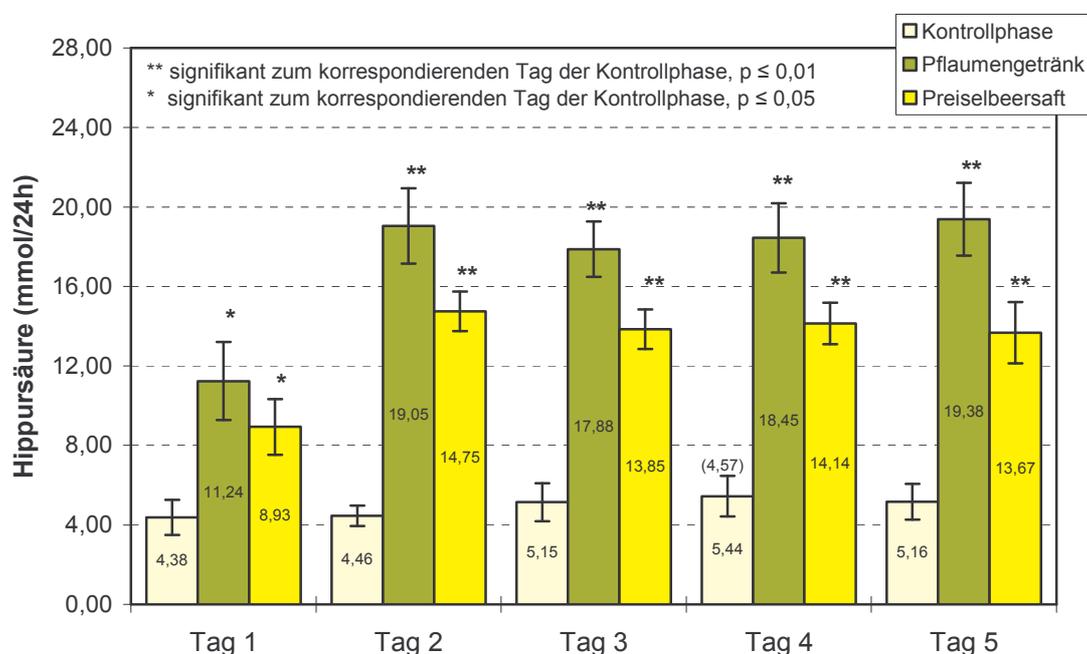


Abb. 8: Hippursäureausscheidung im Urin im Verlauf der Studie I bei gesunden Probanden ($n=12$; M, SEM)

Dieser starke Anstieg der Hippursäureausscheidung nach Belastung mit Pflaumengetränk und Preiselbeersaft wurde ebenfalls in allen Fraktionen der Harnsammlung an Tag 4 sowie in der 24h-Harnausscheidung des gleichen Tages festgestellt (Abb. 9).

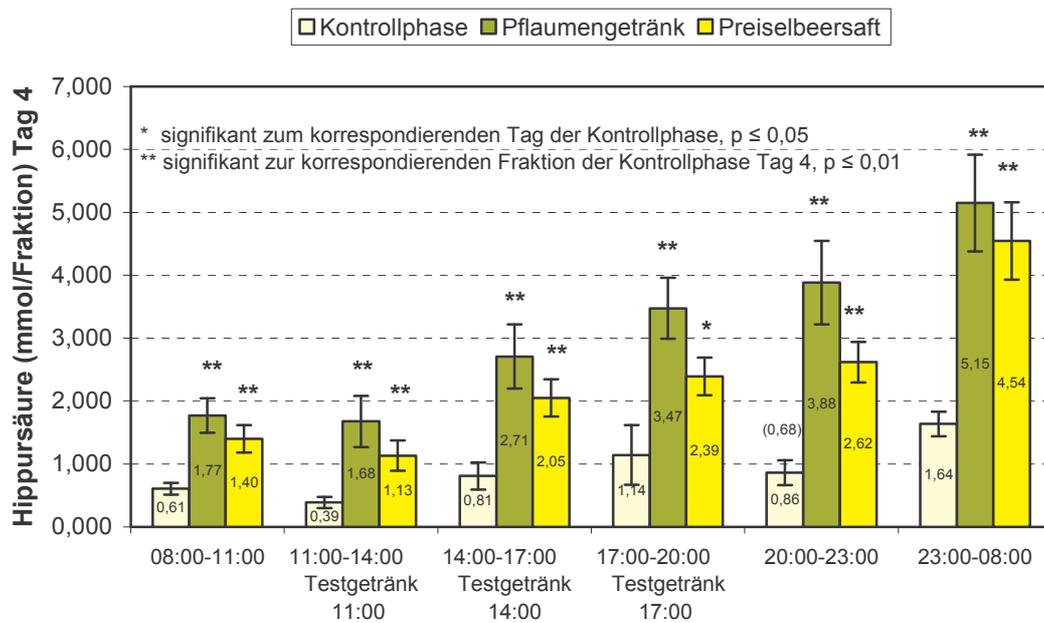


Abb. 9: Circadianes Ausscheidungsprofil der Hippursäure bei gesunden Probanden der Studie I am 4. Tag der einzelnen Phasen ($n = 12$; M, SEM)

Oxalsäureausscheidung

Die Ausscheidung der Oxalsäure im Harn an Tag 5 war nach Konsum von Preiselbeersaft signifikant höher im Vergleich zur Oxalsäureausscheidung des korrespondierenden Tages der Kontrollphase ($0,392 \pm 0,0235$ mmol/24h vs. $0,344 \pm 0,0248$ mmol/24h, $p=0,050$). Nach Verabreichung von Pflaumengetränk war eine höhere Oxalsäureausscheidung zu beobachten als in der Kontrollphase und als nach Konsum von Preiselbeersaft. Dieser Anstieg war statistisch aber nicht signifikant (Abb. 10).

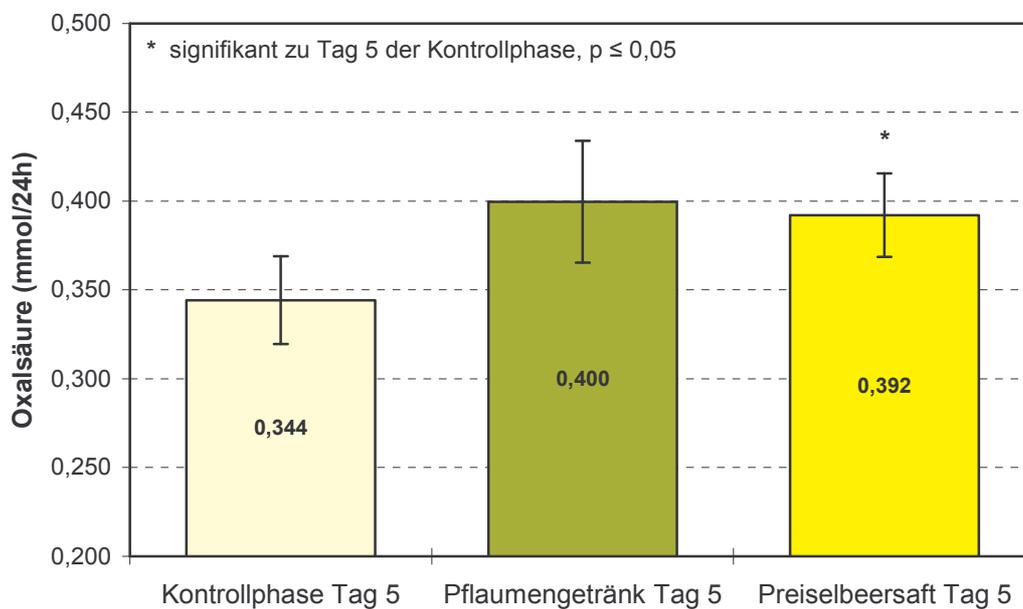


Abb. 10: Oxalsäureausscheidung der gesunden Probanden der Studie I an Tag 5 der einzelnen Phasen ($n=12$; M, SEM)

Zwei Fraktionen der Harnsammlung an Tag 4 (Mittags- und Abendstunden) zeigten einen signifikanten Anstieg der Oxalsäureausscheidung nach Konsum von Pflaumengetränk im Vergleich zur Kontrollphase. In der 24h-Harnausscheidung an Tag 4 wies die Oxalsäure einen Anstieg gegenüber der der Kontrollphase auf. Dieser war jedoch nicht signifikant. Die 24h-Harnausscheidung der Oxalsäure an Tag 4 war nach Konsum von Pflaumengetränk geringer als nach Konsum von Preiselbeersaft (0,385 mmol/24h vs. 0,395 mmol/24h) (Abb. 11). Im Gegensatz zu Tag 5 (Abb. 10) war die Oxalsäureausscheidung an Tag 4 nach Verabreichung von Preiselbeersaft zwar auch erhöht, jedoch nicht signifikant.

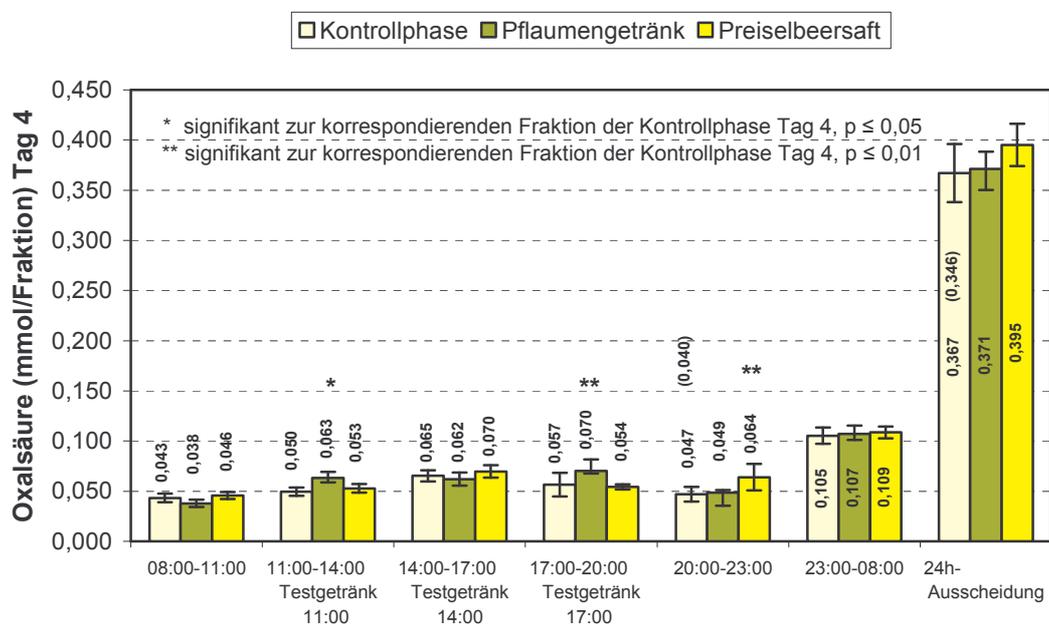


Abb. 11: Circadianes Ausscheidungsprofil der Oxalsäure bei gesunden Probanden der Studie I am 4. Tag der einzelnen Phasen ($n=12$; M, SEM)

Calciumausscheidung

Nach der Verabreichung von Pflaumengetränk konnte an Tag 5 eine geringe nicht signifikante Erhöhung der Calciumausscheidung im Vergleich zum korrespondierenden Tag der Kontrollphase beobachtet werden, während die Gabe von Preiselbeersaft zu einer nicht signifikanten Senkung der Calciumausscheidung führte (Abb. 12).

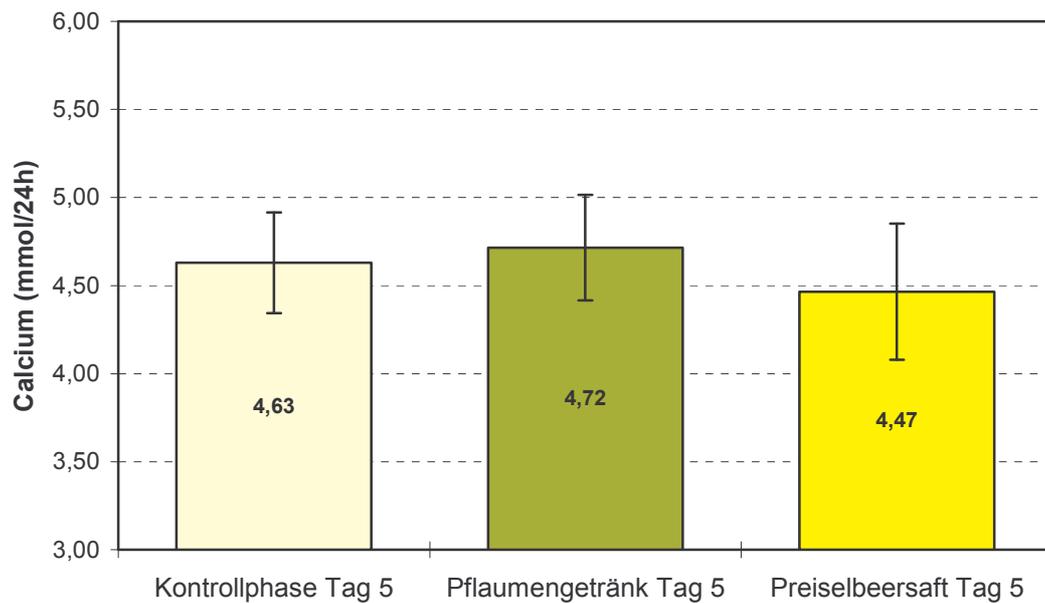


Abb. 12: Calciumausscheidung der gesunden Probanden der Studie I an Tag 5 der einzelnen Phasen (n=12; M, SEM).

Im circadianen Rhythmus an Tag 4 war in allen Fraktionen eine nicht signifikante Senkung der Calciumausscheidung nach Verabreichung von Preiselbeersaft zu beobachten, die sich auch in der Tagesausscheidung widerspiegelte. Die Verabreichung von Pflaumengetränk bewirkte z.T. geringfügige Erhöhungen und Senkungen in den einzelnen Fraktionen, die sich in der Tagesausscheidung gegenseitig wieder aufhoben (Abb. 13).

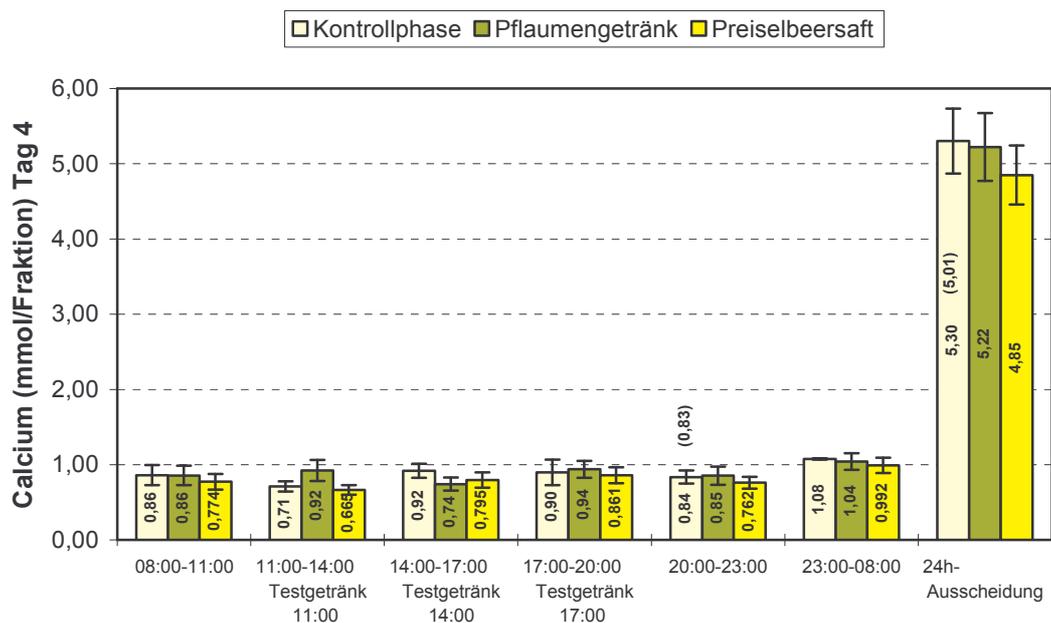


Abb. 13: Circadianes Ausscheidungsprofil von Calcium bei gesunden Probanden der Studie I am 4. Tag der einzelnen Phasen ($n=12$; M , SEM)

pH-Wert

Nach der Zufuhr des Pflaumengetränkes fand sich an Tag 5 eine schwache nicht signifikante pH-Wert-Senkung gegenüber Tag 5 der Kontrollphase. Der Genuss des Preiselbeersaftes führte zu einer stärkeren pH-Wert-Senkung im Vergleich zur Kontrollphase und war statistisch signifikant (pH $6,18 \pm 0,095$ vs. pH $6,35 \pm 0,083$, $p=0,034$) (Abb. 14).

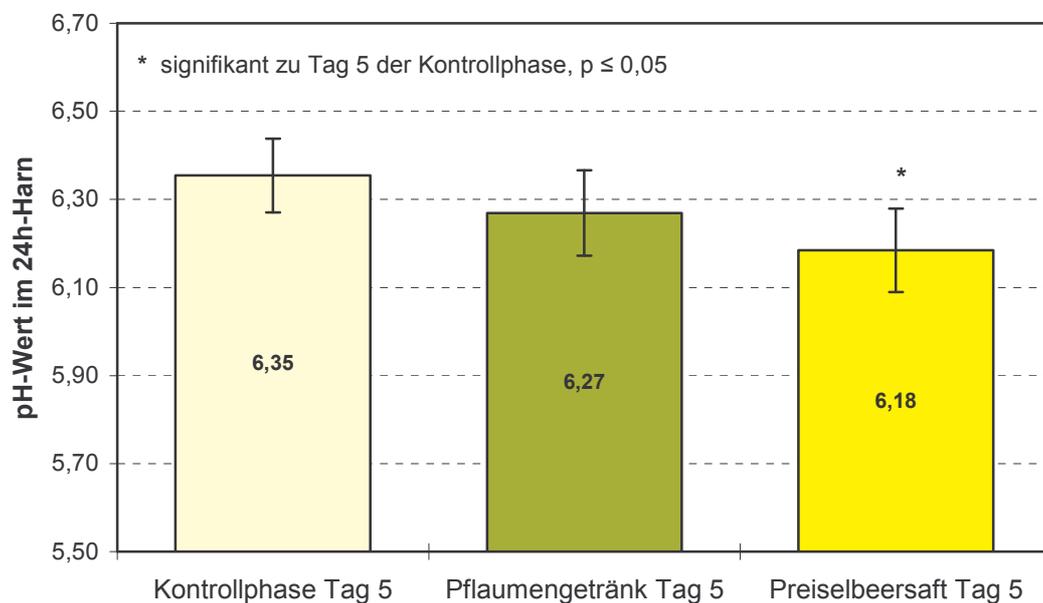


Abb. 14: Harn-pH-Wert der gesunden Probanden der Studie I an Tag 5 der einzelnen Phasen (n=12; M, SEM)

Drei Fraktionen der Harnsammlung an Tag 4 (Morgen-, Nachmittags- und Spät-abendstunden) wiesen eine statistisch signifikante pH-Wert-Senkung nach Konsum von Pflaumengetränk auf im Vergleich zur entsprechenden Fraktionen der Kontrollphase. Die Zufuhr von Preiselbeersaft führte lediglich im Zeitraum von 20h-23h zu einer signifikanten pH-Senkung des Urins im Vergleich zur korrespondierenden Fraktion der Kontrollphase (Abb. 15).

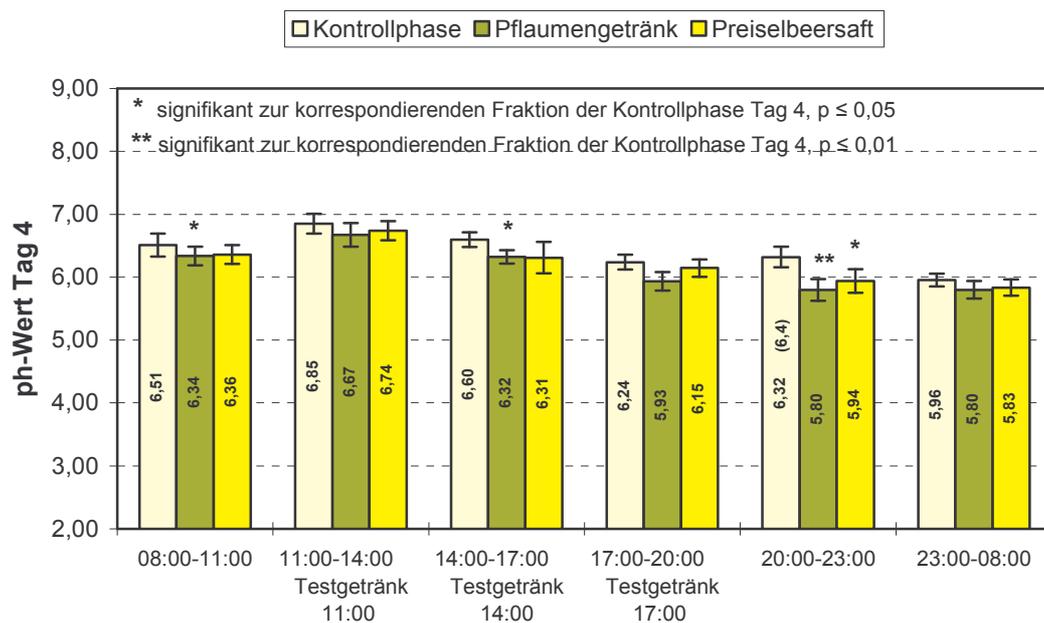


Abb. 15: Tagesprofil des Harn-pH-Wertes bei gesunden Probanden der Studie I am 4. Tag der einzelnen Phasen ($n=12$, M , SEM)

Harnvolumen

Das Harnvolumen der gesunden Probanden verringerte sich geringfügig an Tag 5 unter dem Einfluss der zwei Säfte, jedoch nicht signifikant (Abb. 16).

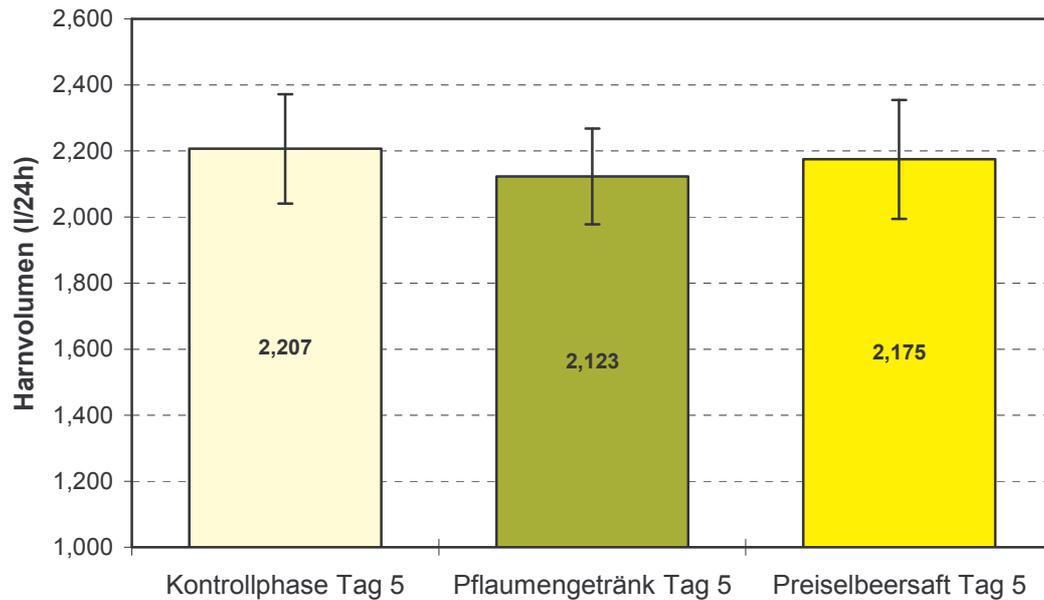


Abb. 16: 24h-Harnvolumen der gesunden Probanden der Studie I an Tag 5 der einzelnen Phasen (n=12; M, SEM)

Unter dem Einfluss des Pflaumengetränkes an Tag 4 reduzierte sich das Volumen der Harnfraktionen in den Vormittags- und erfuhr dann in den Nachmittags- und Abendstunden eine signifikante Abnahme gegenüber dem der entsprechenden Fraktionen des Kontrolltages. Die deutliche Reduktion des 24h-Harnvolumens ($2,254 \pm 0,1343$ l/24h vs. $2,764 \pm 0,1309$ l/24h) erreichte an Tag 4 statistische Signifikanz ($p=0,003$). Das Harnvolumen der einzelnen Harnfraktionen unter dem Einfluss des Preiselbeersaftes zeigte z.T. geringe Erhöhung und Reduktion des Volumens. Im 24h-Harnvolumen zeigte sich die gleiche Tendenz wie schon an Tag 5. Die Reduktion des Harnvolumens erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (Abb. 17).

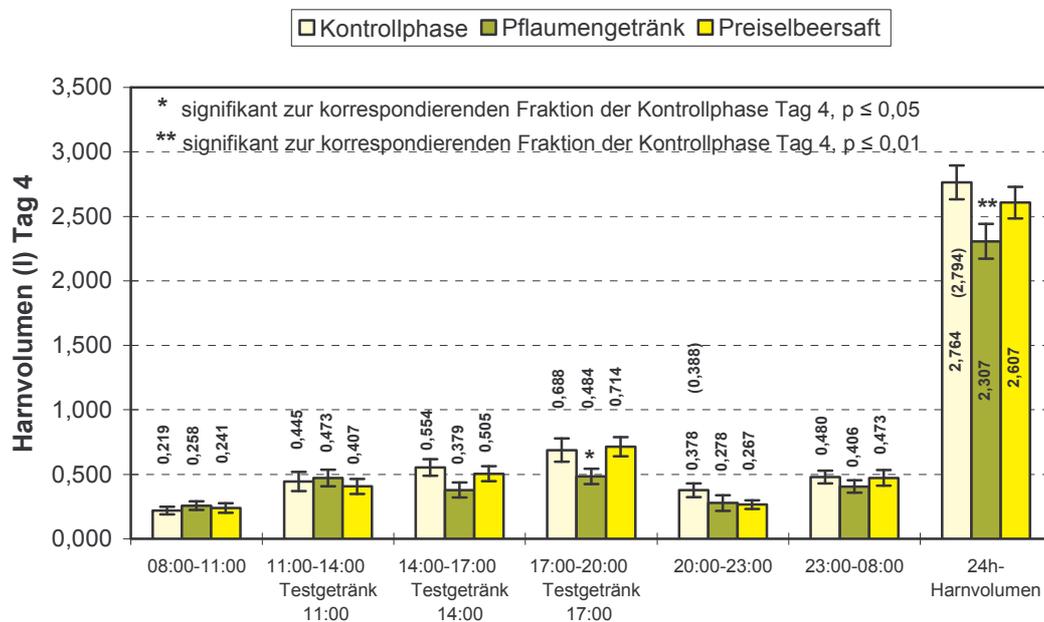


Abb. 17: Tagesprofil des Harnvolumens bei gesunden Probanden der Studie I am 4. Tag der einzelnen Phasen ($n=12$; M , SEM).

Spezifisches Gewicht

Die Verabreichung von Pflaumengetränk führte zu keiner Veränderung, der Konsum von Preiselbeersaft zu einer geringen, nicht signifikanten Senkung des spezifischen Gewichtes (Abb. 18).

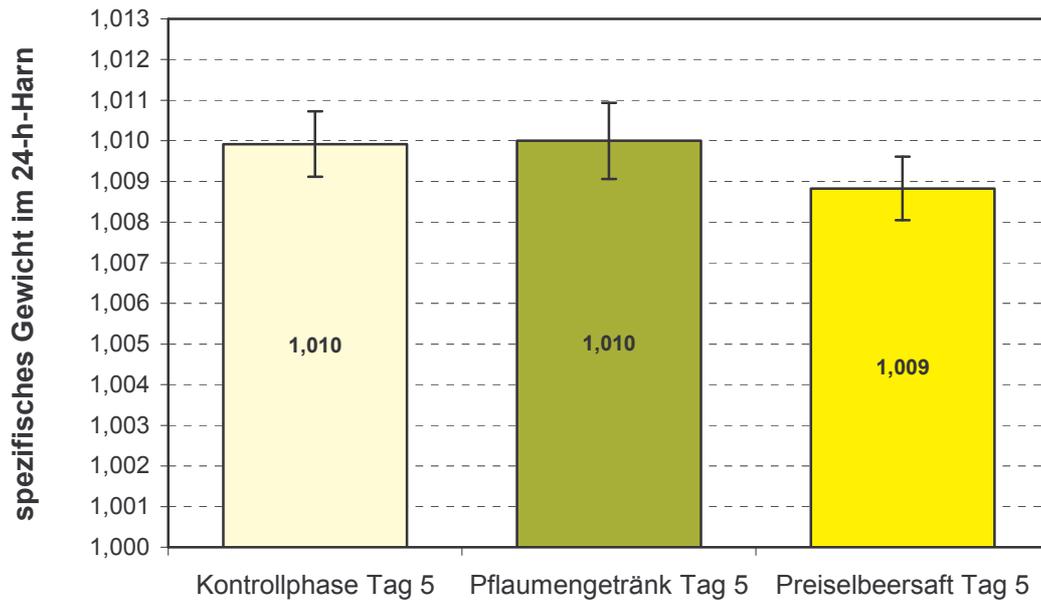


Abb. 18: Spezifisches Gewicht des 24h-Harns der gesunden Probanden der Studie I an Tag 5 der einzelnen Phasen (n=12; M, SEM)

Im Tagesverlauf an Tag 4 ergab die Bestimmung des spezifischen Gewichts nach Pflaumen- und Preiselbeersaftzufuhr in den einzelnen Fraktionen der Harnsammlung eine signifikante Zunahme im Vergleich zu den entsprechenden Kontrollfraktionen (Abb. 19).

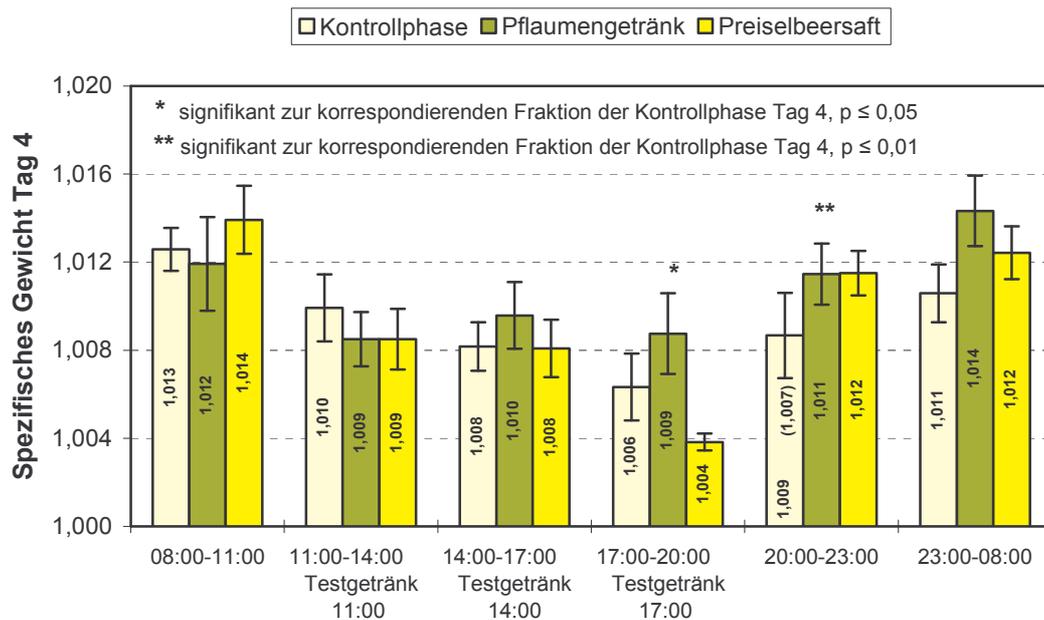


Abb. 19: Spezifisches Gewicht im Tagesverlauf bei gesunden Probanden der Studie I am 4. Tag der einzelnen Phasen (n=12; M, SEM)

Citratausscheidung

Bei Belastung der gesunden Probanden mit Preiselbeersaft sank die Citratausscheidung von $3,109 \pm 0,372$ mmol/24h an Tag 5 der Kontrollphase auf $2,78 \pm 0,296$ mmol/24h an Tag 5 der Belastungsphase. Der Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant.

Der Konsum von Pflaumengetränk bewirkte im gleichen Zeitraum einen minimalen Anstieg der Citratausscheidung auf $3,175 \pm 0,350$ mmol/24h (Abb. 20).

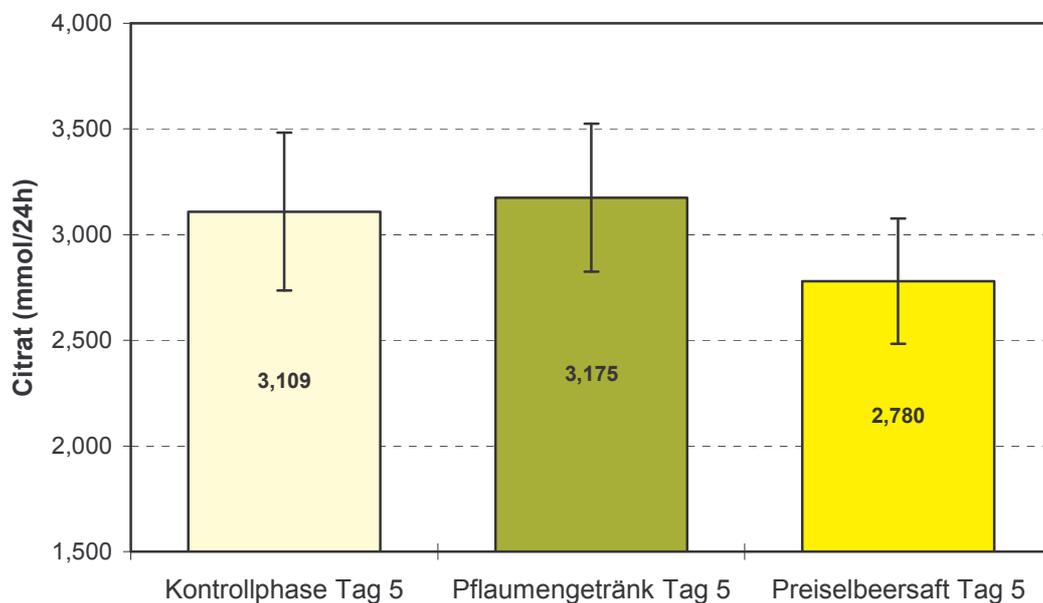


Abb. 20: Citratausscheidung der gesunden Probanden der Studie I an Tag 5 der einzelnen Phasen (n=12; M, SEM)

Das Ausscheidungsprofil von Citrat in den einzelnen Fraktionen an Tag 4 zeigte weder nach Konsum von Pflaumengetränk noch von Preiselbeersaft nennenswerte Veränderungen im Vergleich zu Tag 4 der Kontrollphase (Abb. 21).

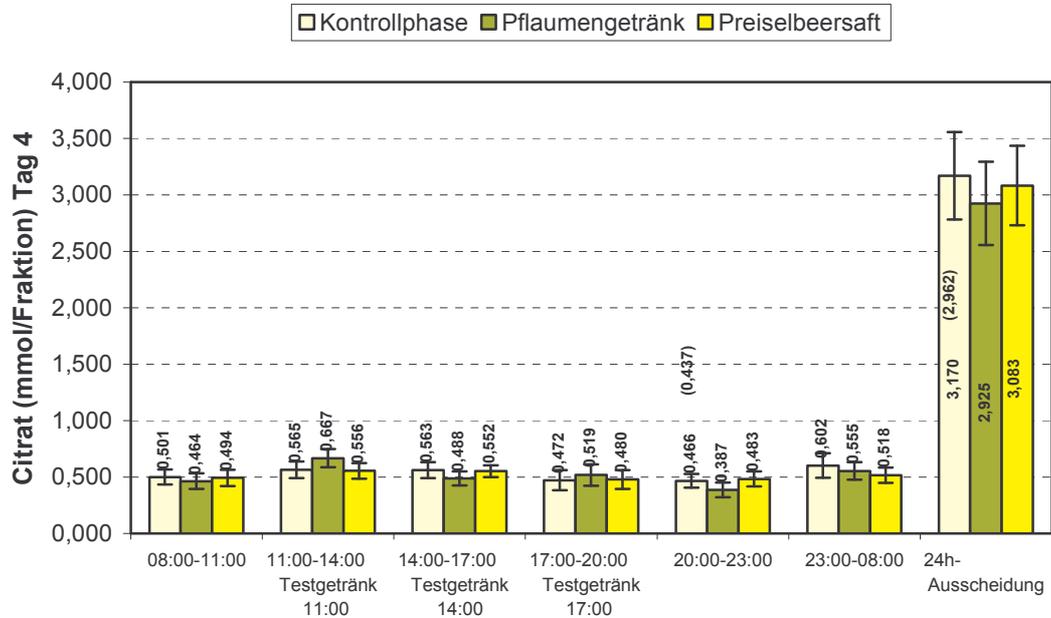


Abb. 21: Circadianes Ausscheidungsprofil von Citrat bei gesunden Probanden der Studie I am 4. Tag der einzelnen Phasen (n=12; M, SEM)

Magnesiumausscheidung

Die Belastung der gesunden Probanden mit Pflaumengetränk und Preiselbeersaft bewirkte nach 5 bzw. 4 Tagen keine signifikanten Veränderungen der Magnesiumausscheidung (Abb. 22).

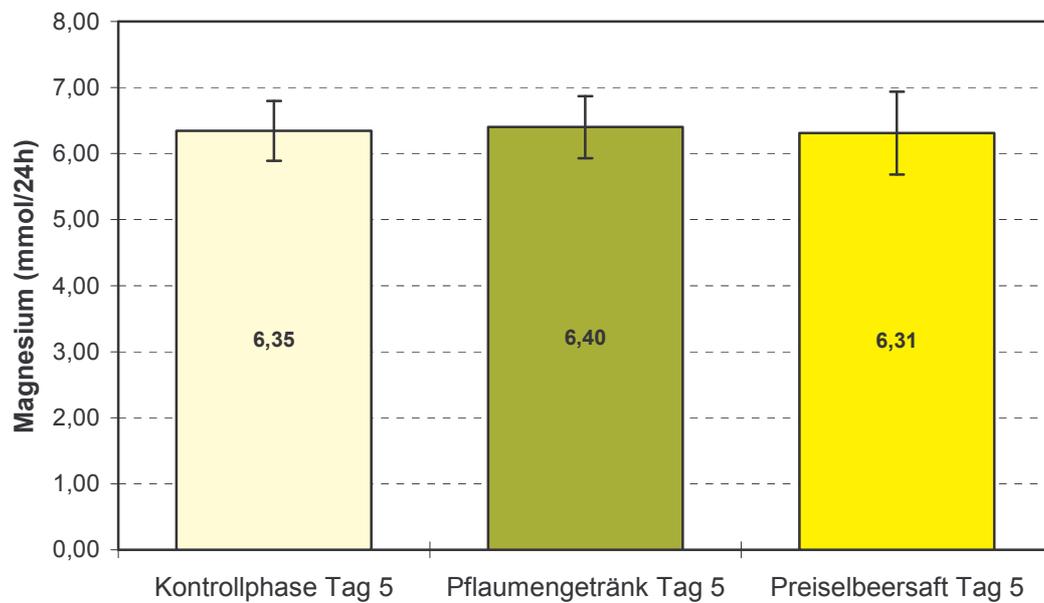


Abb. 22: Magnesiumausscheidung der gesunden Probanden der Studie I an Tag 5 der einzelnen Phasen (n=12; M, SEM)

Auch im circadianen Verlauf an Tag 4 war die Magnesiumausscheidung in den einzelnen Fraktionen nahezu identisch (Abb. 23).

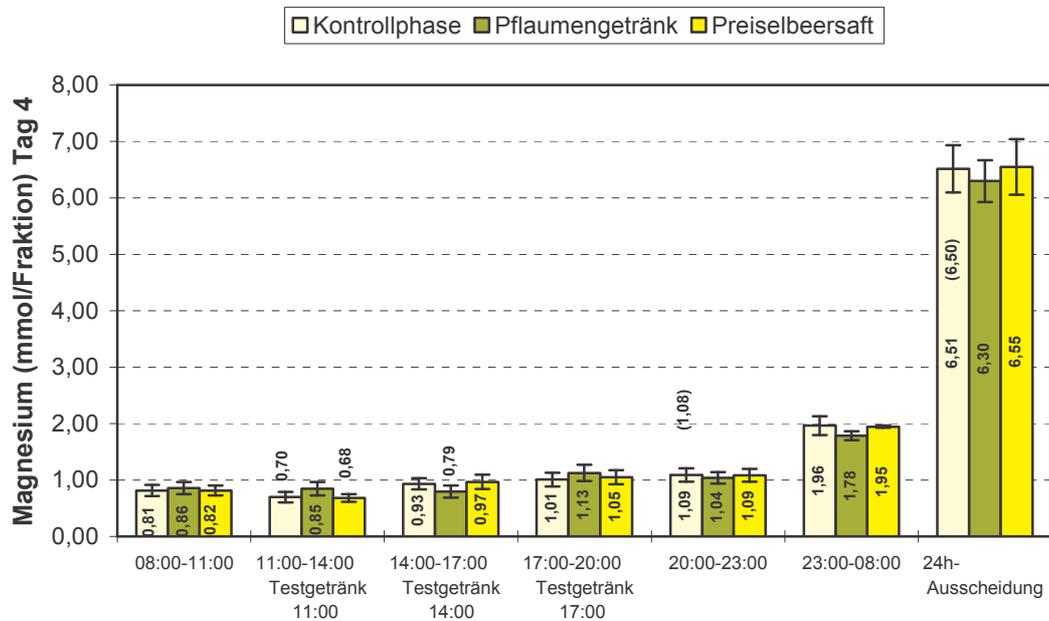


Abb. 23: Circadianes Ausscheidungsprofil von Magnesium bei gesunden Probanden der Studie I am 4. Tag der einzelnen Phasen (n=12; M, SEM)

Harnsäureausscheidung

Die Harnsäureausscheidung blieb an Tag 5 nach der Belastung der gesunden Probanden mit Pflaumen- und Preiselbeersaft gegenüber dem Kontrolltag nahezu unverändert (Abb. 24).

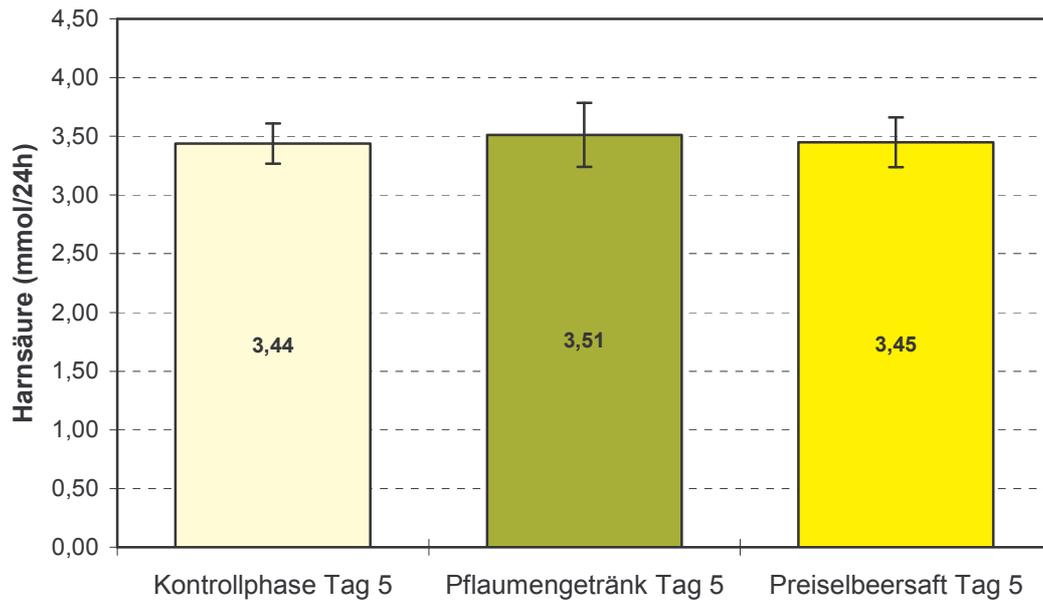


Abb. 24: Harnsäureausscheidung der gesunden Probanden der Studie I an Tag 5 der einzelnen Phasen (n=12, M, SEM)

Eine Fraktion der Harnsammlung an Tag 4 (14.00-17.00h) sowie die 24h-Harnausscheidung des gleichen Tages zeigten nach Belastung der gesunden Probanden mit Pflaumengetränk eine signifikante Reduktion der Harnsäureausscheidung im Vergleich zu den entsprechenden Fraktionen der Kontrollphase (Abb. 25), wogegen die Harnsäureausscheidung nach Aufnahme von Preiselbeersaft unverändert blieb.

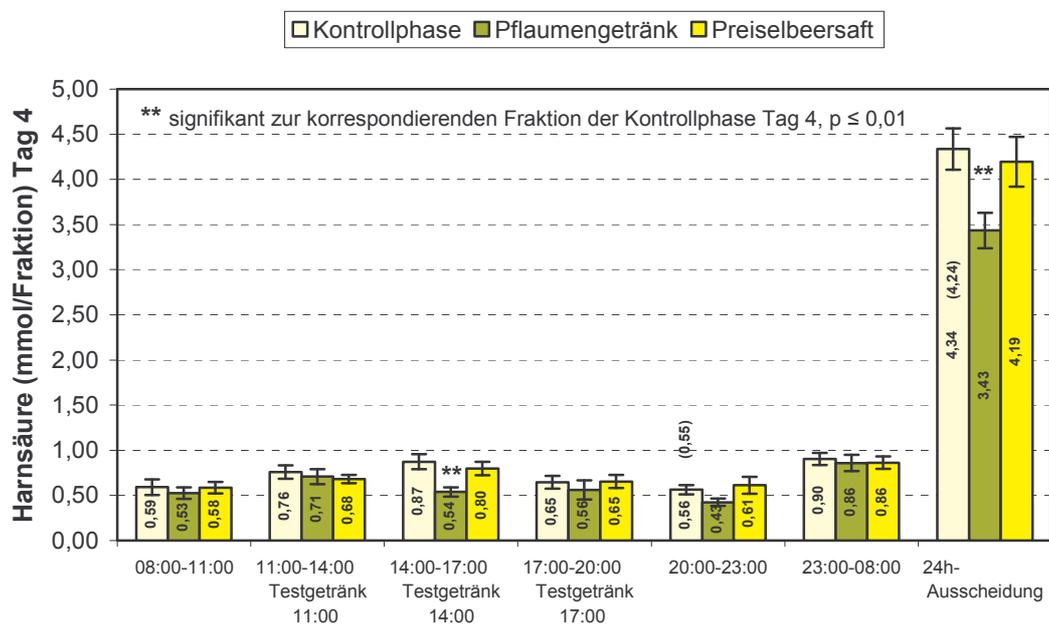


Abb. 25: Circadianes Ausscheidungsprofil der Harnsäure bei gesunden Probanden der Studie I am 4. Tag der einzelnen Phasen ($n=12$; N, SEM)

Relative Übersättigung für Calciumoxalat

Die Berechnung der relativen Übersättigung für Calciumoxalat ergab für die gesunden Probanden der Studie I im 24h-Harn an Tag 5 ein höheres „Calciumoxalat-Steinbildungsrisiko“ nach Belastung mit Pflaumengetränk im Vergleich zur Kontrollphase ($4,39 \pm 0,67$ vs. $3,53 \pm 0,44$). Die Differenz war allerdings nicht signifikant. Auch nach Verabreichung von Preiselbeersaft stieg die relative Übersättigung für Calciumoxalat im Vergleich zur Kontrollphase an, jedoch ebenfalls statistisch nicht signifikant (Abb. 26).

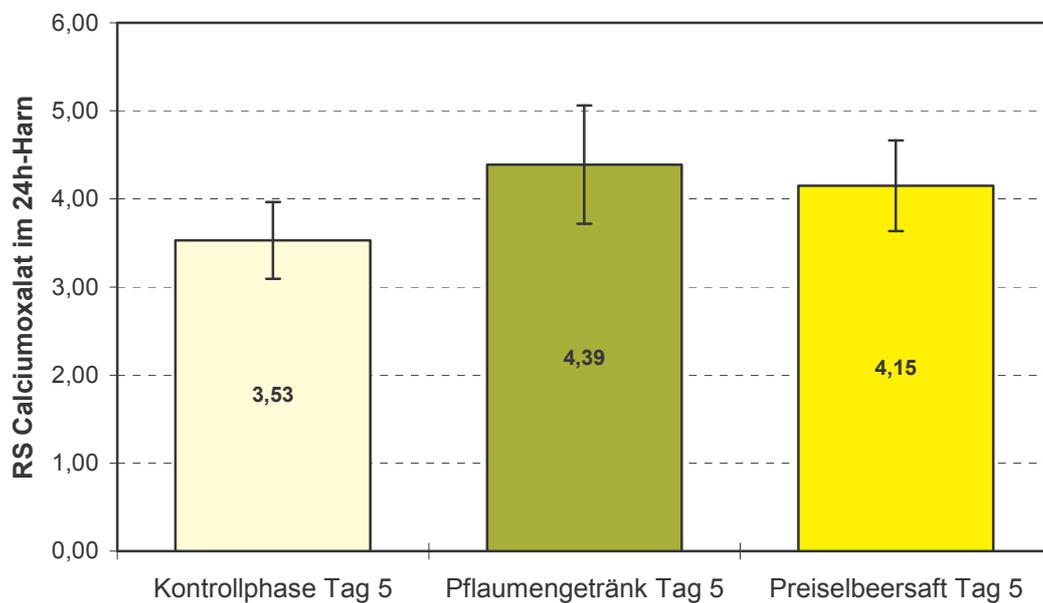


Abb. 26: Relative Übersättigung für CaOx bei gesunden Probanden der Studie I an Tag 5 der einzelnen Phasen (n=12; M, SEM)

Dieser Trend wurde ebenfalls in den einzelnen Fraktionen der Harnsammlung an Tag 4 beobachtet mit Ausnahme der Abendfraktion (17:00 – 20:00 Uhr). Hier sank die relative Übersättigung für CaOx nach Verabreichung von Preiselbeersaft im Vergleich zur Kontrollfraktion, jedoch nicht signifikant. Signifikante Unterschiede in der relativen Übersättigung für CaOx zur Kontrollfraktion wurden bei beiden Säften in der Spätabendfraktion (20:00 – 23:00 Uhr) des 4. Tages festgestellt (Abb. 27).

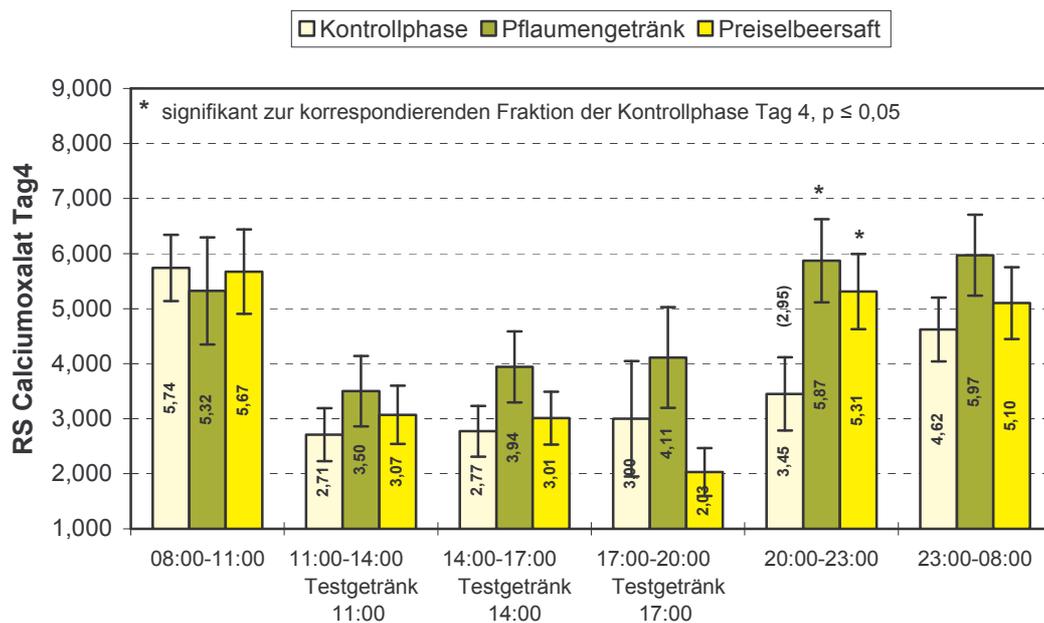


Abb. 27: Relative Übersättigung für CaOx im circadianen Verlauf bei gesunden Probanden der Studie I am 4. Tag der einzelnen Phasen (n=12; M, SEM)

Weitere Harnparameter

Eine Übersicht der weiteren erfassten Harnkomponenten der gesunden Probanden der Studie I ist in Tab. 10 dargestellt.

Tab. 10: Ausscheidung verschiedener Harnparameter im 24h-Harn von 12 gesunden Probanden der Studie I an Tag 5 der einzelnen Phasen

Harnparameter	Kontrollphase		Pflaumengetränk		Preiselbeersaft	
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM
Natrium (mmol/d)	178,1	9,47	167,5	12,32	167,2	9,56
Kalium (mmol/d)	76,1	4,55	80,9	3,78	67,1	3,50
Ammonium (mmol/d)	29,7	1,76	38,8	5,01	32,4	2,82
Chlorid (mmol/d)	171,7	8,44	160,1	10,91	163,4	9,03
anorg. Phosphat (mmol/d)	31,6	2,11	30,2	2,17	28,9	1,82
Sulfat (mmol/d)	20,3	0,97	* 17,4	1,01	* 18,1	0,97
Kreatinin (mmol/d)	15,8	0,622	15,1	0,7601	15,1	0,7026
RS Harnsäure	0,670	0,1288	0,880	0,2364	* 0,987	0,2074
RS Brushit	0,895	0,0595	0,861	0,0943	0,729	0,0827
RS Struvit	0,105	0,0254	0,157	0,0703	0,075	0,0203

* $p \leq 0,05$ signifikant gegenüber Kontrollphase

4.2.3. Ergebnisse der Studie II

Alle Probanden vertrugen das Pflaumengetränk und das verabreichte Na-Benzotat gut. Es wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.

Die Daten (M, SEM) aller Sammeltage der Phasen I-III einschließlich der genauen p-Werte an den entsprechenden Vergleichstagen ergeben sich aus der tabellarischen Darstellung im Anhang (S. 16)

Hippursäureausscheidung

Bei Verabreichung von Pflaumengetränk und Na-Benzotat erreichte die Hippursäureausscheidung am dritten Tag der Belastungsphase bei gesunden Probanden der Studie II einen jeweils signifikanten Anstieg im Vergleich zum entsprechenden Tag der Kontrollphase.

Dabei war die Hippursäureausscheidung nach Einnahme von Na-Benzotat deutlich niedriger als nach Verabreichung von Pflaumengetränk (Abb. 28).

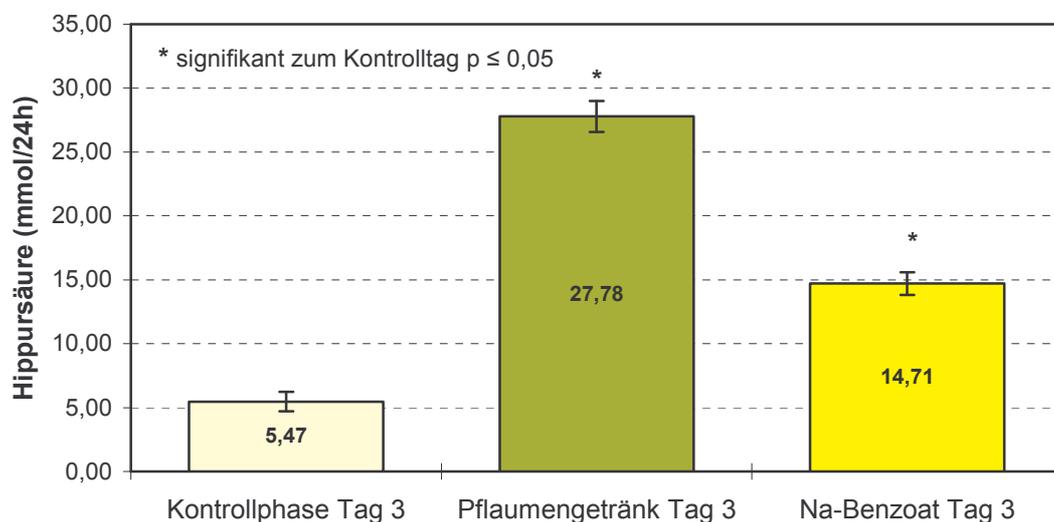


Abb. 28: Hippursäureausscheidung der gesunden Probanden der Studie II an Tag 3 der einzelnen Phasen (n=6; M, SEM)

Oxalsäureausscheidung

In Bezug auf die Oxalsäureausscheidung an Tag 3 nach Konsum von Pflaumenge-trränk zeigte sich bei den gesunden Probanden die gleiche steigende Tendenz wie schon in Studie I. Nach Verabreichung von Natrium-Benzoat konnte eine geringe - nicht signifikante - Senkung der Oxalsäureausscheidung beobachtet werden (Abb. 29)

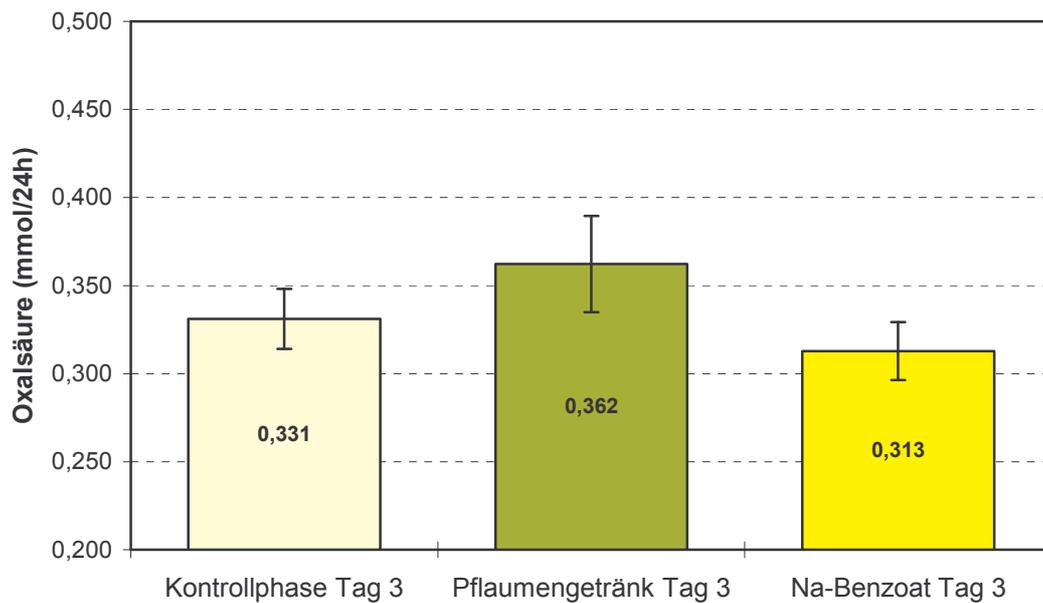


Abb. 29: Oxalsäureausscheidung der gesunden Probanden der Studie II an Tag 3 der einzelnen Phasen (n=6; M, SEM)

Calciumausscheidung

Bei gesunden Probanden war an Tag 3 ein nicht signifikanter Anstieg der Calciumausscheidung sowohl nach der Gabe von Pflaumengetränk als auch nach Verabreichung von Natriumbenzoat festzustellen (Abb. 30).

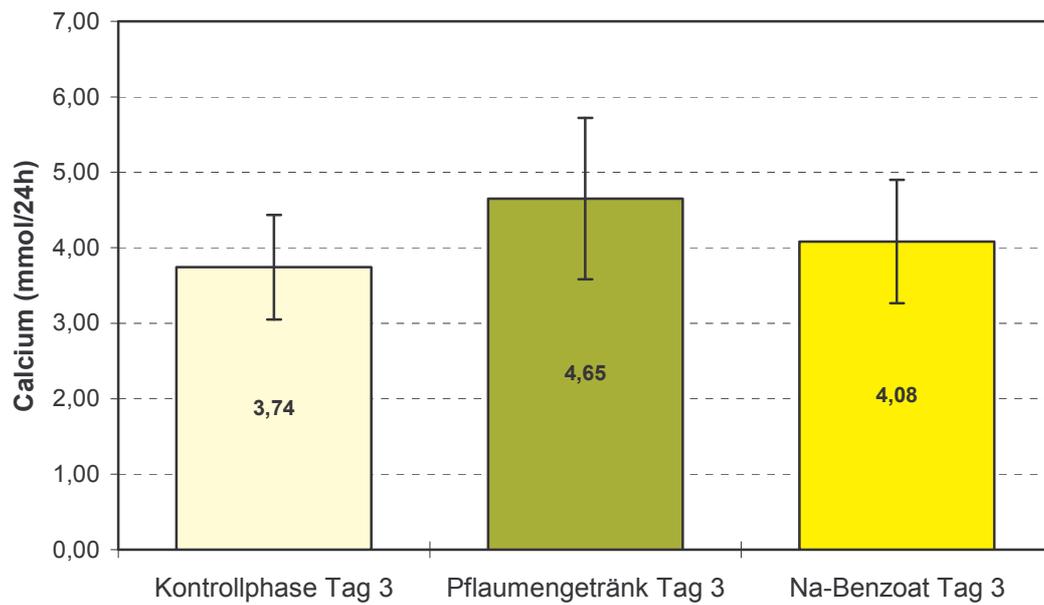


Abb. 30: Calciumausscheidung der gesunden Probanden der Studie II an Tag 3 der einzelnen Phasen ($n=6$; M , SEM).

pH-Wert

Während der pH-Wert des 24h-Harns am 3. Tag nach Zugabe von Natriumbenzoat nahezu unverändert blieb, führte der Genuss von Pflaumengetränk zu einer signifikanten pH-Wert-Senkung im Vergleich zum 3. Tag der Kontrollphase (pH $6,05 \pm 0,102$ vs. pH $6,43 \pm 0,079$, $p=0,046$) (Abb. 31).

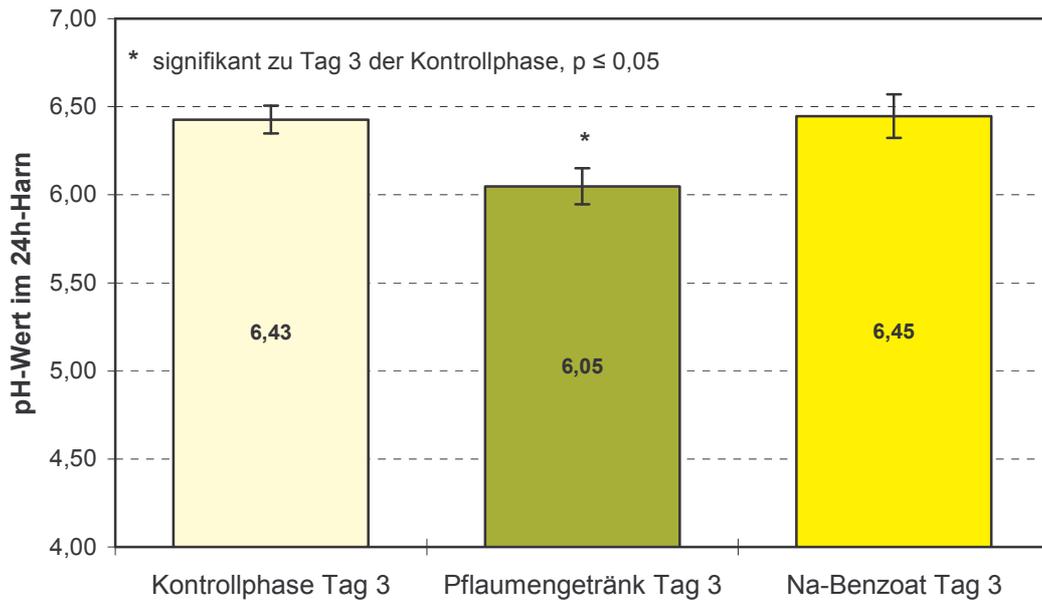


Abb. 31: Harn-pH-Wert der gesunden Probanden der Studie II an Tag 3 der einzelnen Phasen (n=6; M, SEM)

Harnvolumen

In der Studie II wurde die beobachtete Tendenz der Volumenabnahme nach Verabreichung von Pflaumengetränk aus Studie I bestätigt, erreichte jedoch ebenfalls keine statistische Signifikanz. Nach der Gabe von Natriumbenzoat konnte eine signifikante Reduktion des 24h-Harnvolumens beobachtet werden (Abb. 32).

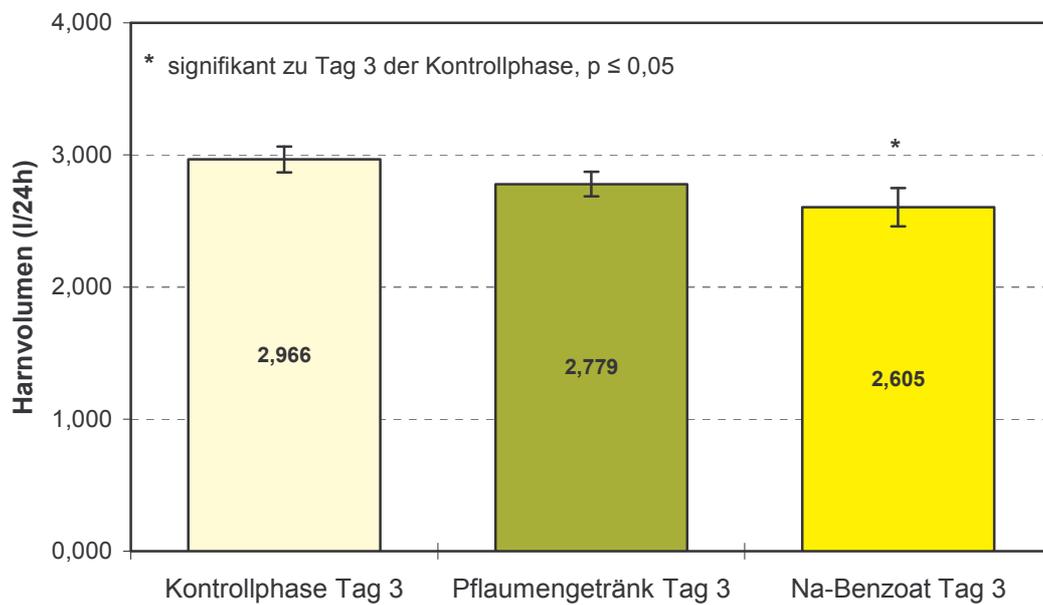


Abb. 32: 24h- Harnvolumen der gesunden Probanden der Studie II an Tag 3 der einzelnen Phasen (n=6; M, SEM)

Spezifisches Gewicht

Die Verabreichung von Pflaumengetränk und Natriumbenzoat führte bei den gesunden Probanden zu einer geringen signifikanten Erhöhung des spezifischen Gewichtes an Tag 3 im Vergleich zum entsprechenden Tag der Kontrollphase (Abb. 33).

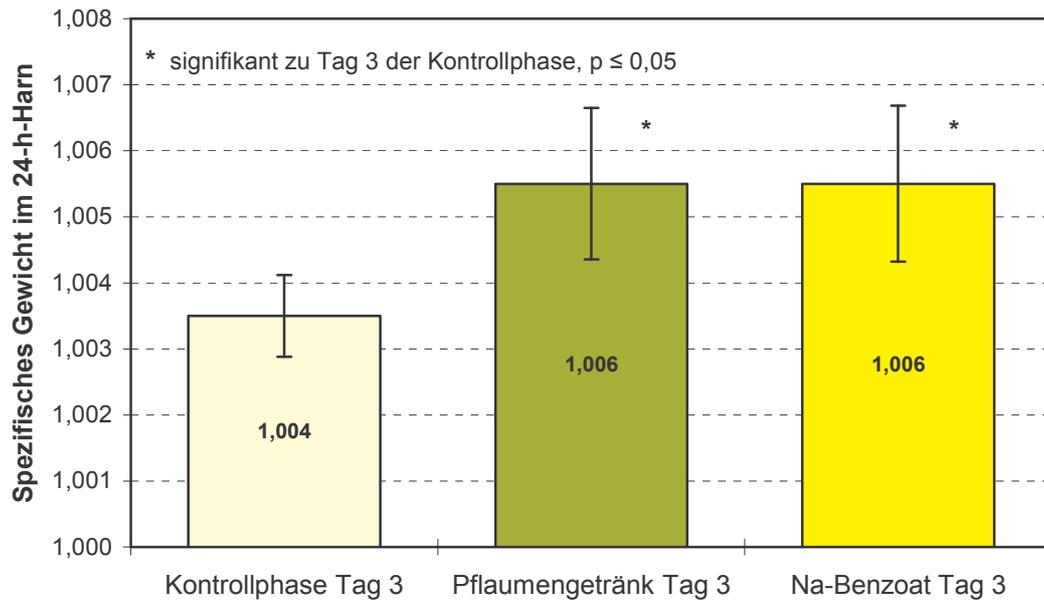


Abb. 33: Spezifisches Gewicht des 24h-Harns der gesunden Probanden der Studie II an Tag 3 der einzelnen Phasen ($n=6$, M ; SEM)

Citratausscheidung

Nach dreitägigem Pflaumengetränkkonsum zeigte die Citratausscheidung keine signifikante Veränderung. Die Verabreichung von Natriumbenzoat führte ebenfalls zu keiner signifikanten Beeinflussung der Citratausscheidung (Abb. 34).

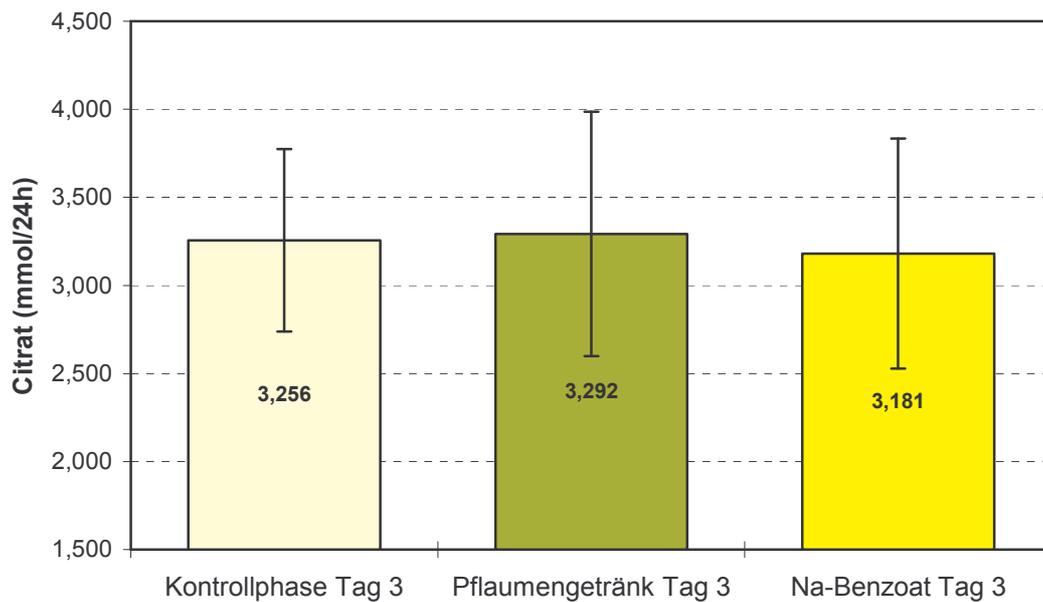


Abb. 34: Citratausscheidung der gesunden Probanden der Studie II an Tag 3 der einzelnen Phasen (n=6; M, SEM)

Magnesiumausscheidung

Nach 3-tägigem Pflaumengetränkkonsum konnte eine tendenzielle, jedoch nicht signifikante Erhöhung der Magnesiumausscheidung im Vergleich zum 3. Tag der Kontrollphase (Abb. 35) beobachtet werden. Nach Verabreichung von Na-Benzotat blieb die Magnesiumausscheidung nahezu unverändert.

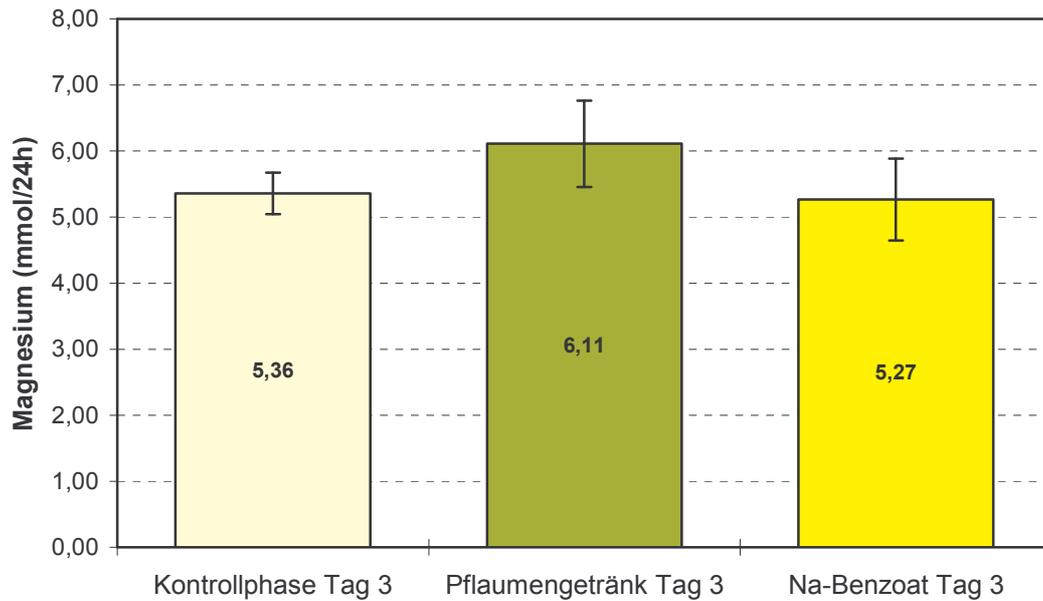


Abb. 35: Magnesiumausscheidung der gesunden Probanden der Studie II an Tag 3 der einzelnen Phasen (n=6; M, SEM)

Harnsäureausscheidung

Die Harnsäureausscheidung der gesunden Probanden der Studie II war am 5. Tag nach Belastung mit Pflaumengetränk leicht erhöht und nach Verabreichung von Natrium-Benzoesäure reduziert im Vergleich zum entsprechenden Tag der Kontrollphase (Abb. 36). Die Veränderungen erreichten jedoch keine statistische Signifikanz.

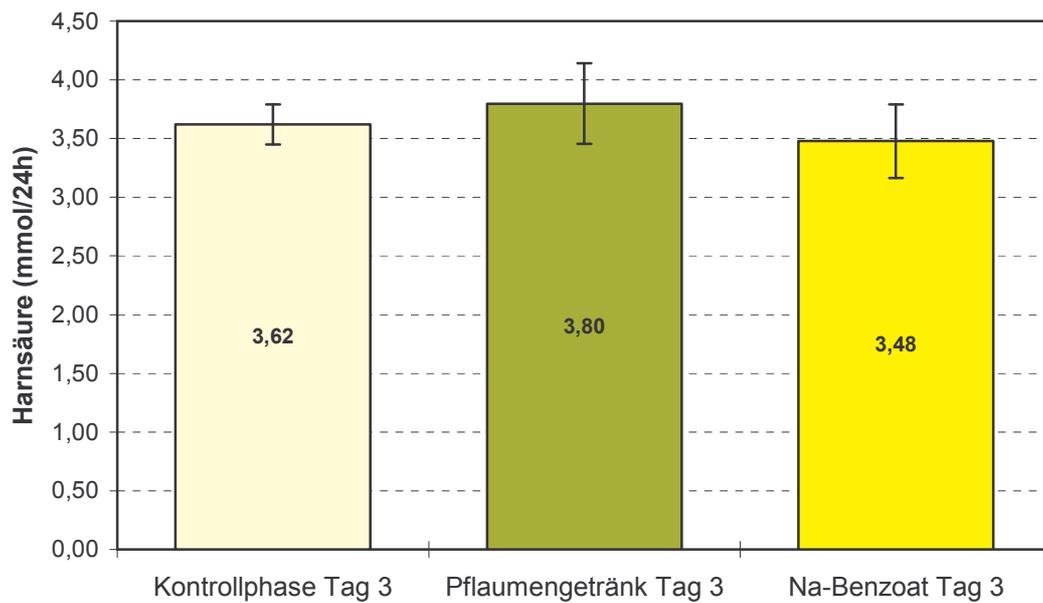


Abb. 36: Harnsäureausscheidung der gesunden Probanden der Studie II an Tag 3 der einzelnen Phasen ($n=6$; M , SEM)

Calciumoxalat-Steinbildungsrisiko

RS Calciumoxalat

Nach Konsum von Pflaumengetränk war bei gesunden Probanden an Tag 3 ein höherer Wert der relativen Übersättigung für Calciumoxalat im Vergleich zu Tag 3 der Kontrollphase zu beobachten. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Auch nach Verabreichung von Na-Benzoesäure zeigte sich der gleiche Trend, wenn auch weniger stark ausgeprägt. Hier war der Unterschied jedoch signifikant.

Bonn-Risk-Index

Die Berechnung des mittleren 24h-BRI für die gesunden Probanden an Tag 3 ergab eine nicht signifikante minimale Erhöhung auf $0,8208 \text{ l}^{-1}$ für Pflaumengetränk und eine deutlichere, nicht signifikante Erhöhung $0,9988 \text{ l}^{-1}$ für Na-Benzoesäure im Vergleich zum Kontrolltag ($0,8098$) (Abb. 37).

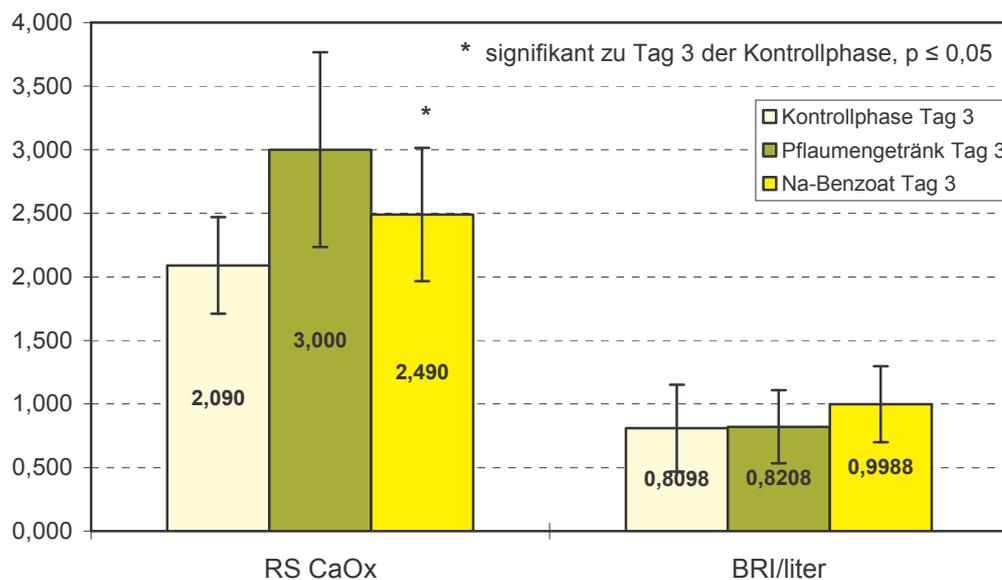


Abb. 37: RS Calciumoxalat und BONN Risk Index im 24h-Harn der gesunden Probanden der Studie II an Tag 3 der einzelnen Phasen ($n=6$, Mittelwert, SEM)

Weitere Harnparameter

Tab. 11 zeigt weitere erfasste Parameter der gesunden Probanden der Studie II.

Tab. 11: Ausscheidung verschiedener Harnparameter im 24h-Harn von 6 gesunden Probanden der Studie II an Tag 3 der einzelnen Phasen

Harnparameter	Kontrollphase		Pflaumengetränk		Natriumbenzoat	
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM
Natrium (mmol/d)	133,5	18,75	133,4	6,69	155,5	15,28
Kalium (mmol/d)	72,3	5,20	84,7	8,96	78,2	7,92
Ammonium (mmol/d)	30,7	3,57	*37,4	3,69	27,6	4,73
Chlorid (mmol/d)	139,8	13,34	146,6	10,67	154,6	12,90
anorg. Phosphat (mmol/d)	29,9	2,26	31,9	3,03	30,02	3,60
Sulfat (mmol/d)	19,4	1,44	20,2	2,88	19,1	2,38
Kreatinin (mmol/d)	12,7	1,08	14,1	1,45	12,4	0,91
RS Harnsäure	0,387	0,0522	*1,020	0,2967	0,454	0,1346
RS Brushit	0,568	0,1559	*0,444	0,1164	0,767	0,2823
RS Struvit	0,057	0,0190	*0,023	0,0681	0,070	0,0260

* $p \leq 0,05$ signifikant gegenüber Kontrollphase

4.2.4. Ergebnisse der Studie III

Alle Patienten vertrugen das verabreichte Pflaumengetränk gut. Drei Patienten bemerkten eine „optimierte Verdauung“.

Die Daten (M, SEM) des Kontrolltages und der drei Sammeltage unter Pflaumenge-tränkkonsum einschließlich der genauen p-Werte am Vergleichstag ergeben sich aus der tabellarischen Darstellung im Anhang (S. 17-18)

Hippursäureausscheidung

Die Hippursäureausscheidung bei Harnsteinpatienten war nach dreitägigem Konsum von Pflaumengetränk signifikant erhöht im Vergleich zum Kontrolltag ($18,82 \pm 1,205$ mmol/24h vs. $4,03 \pm 0,557$ mmol/24h, $p=0,000$)(Abb 38).

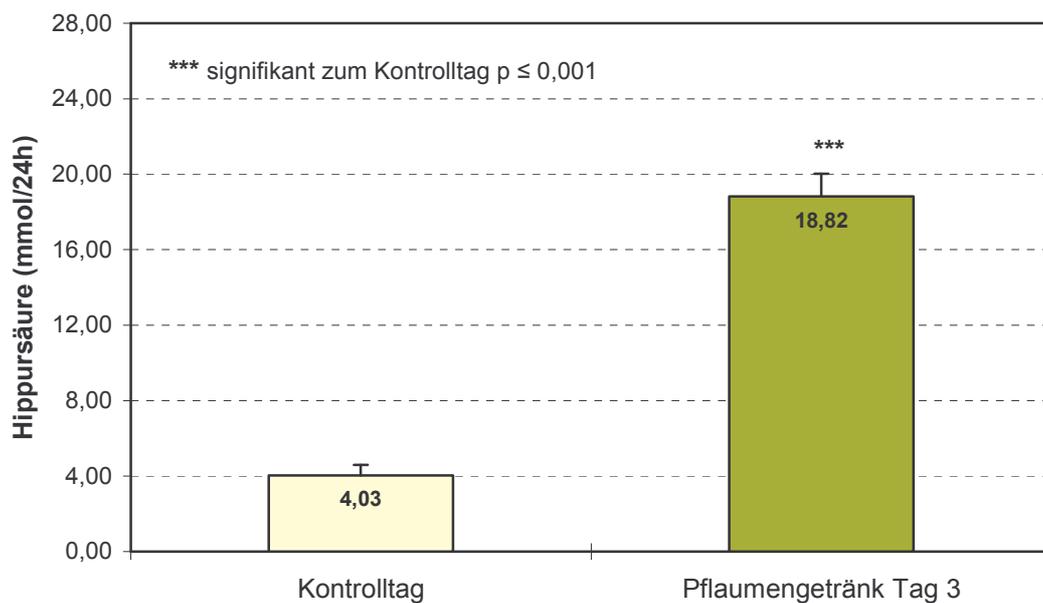


Abb. 38: Hippursäureausscheidung der CaOx-Steinpatienten am Kontroll- und am 3. Tag der Belastungsphase (n=17; M, SEM)

Oxalsäureausscheidung

Im Gegensatz zu den Kollektiven der Studie I und II (Abb. 10 und 29) zeigten die CaOx-Steinpatienten nach dreitägigem Konsum von Pflaumengetränk eine signifikant erhöhte Ausscheidung von Oxalsäure im 24h-Harn ($0,379 \pm 0,0274$ mmol/24h vs. $0,342 \pm 0,0202$ mmol/24h, $p=0,031$ (Abb. 39).

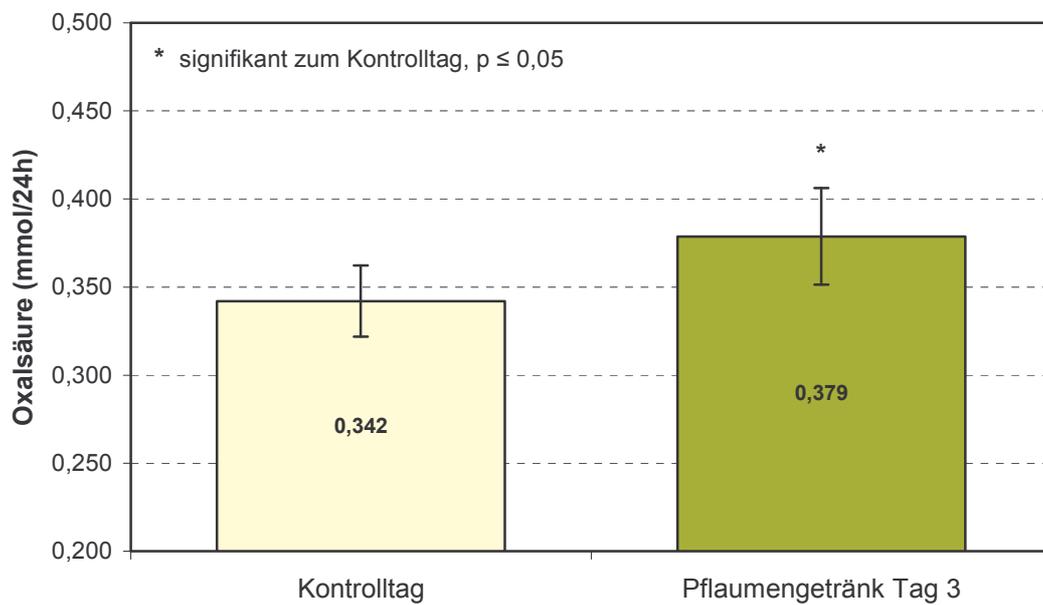


Abb. 39: Oxalsäureausscheidung der CaOx-Steinpatienten am Kontroll- und am 3. Tag der Belastungsphase ($n=17$, M, SEM)

Calciumausscheidung

Die Calciumausscheidung im Harn der CaOx-Steinpatienten an Tag 3 blieb nahezu unverändert (Abb. 40). Im Vergleich zu den gesunden Probanden der Studien I und II (Abb. 12 und 30) wiesen die Patienten einen deutlich höheren Basalwert auf.

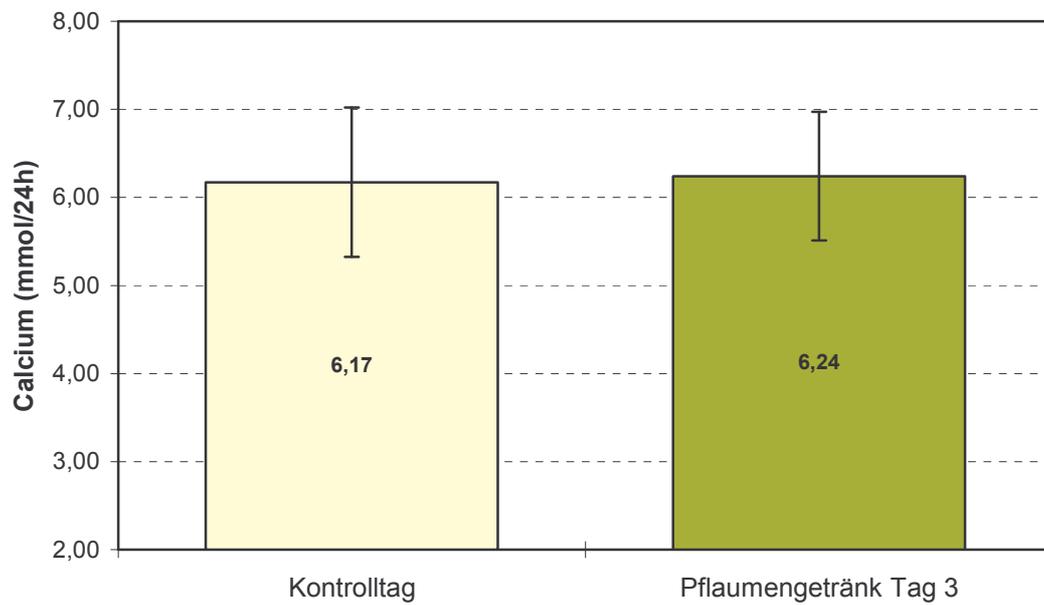


Abb. 40: Calciumausscheidung der CaOx-Steinpatienten am Kontroll- und am 3. Tag der Belastungsphase (n=17; M, SEM)

pH-Wert

Bei CaOx-Steinpatienten führte der Konsum von Pflaumengetränk zu einer tendenziellen Erhöhung des Urin-pH-Wertes im Vergleich zum Kontrolltag; diese erreichte allerdings keine statistische Signifikanz (Abb. 41).

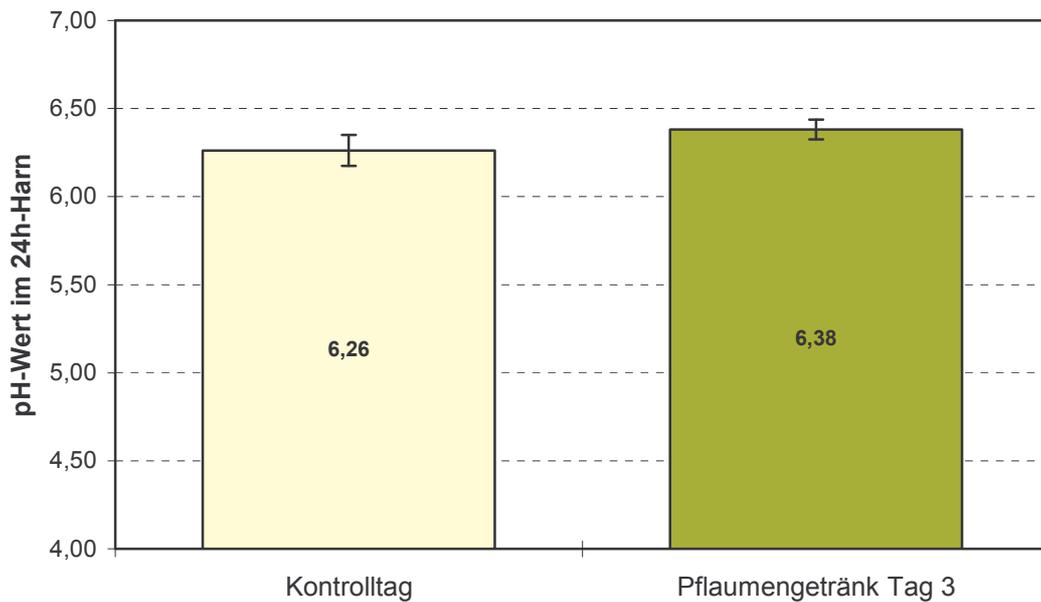


Abb. 41: Harn-pH-Wert der CaOx-Steinpatienten am Kontroll- und am 3. Tag der Belastungsphase (n=17, M, SEM)

Harnvolumen

Die Harnsteinpatienten zeigten eine Zunahme des Harnvolumens nach der Belastung mit Pflaumengetränk im Vergleich zum Kontrolltag. Eine statistische Signifikanz der Volumenzunahme wurde jedoch nicht erreicht (Abb. 42).

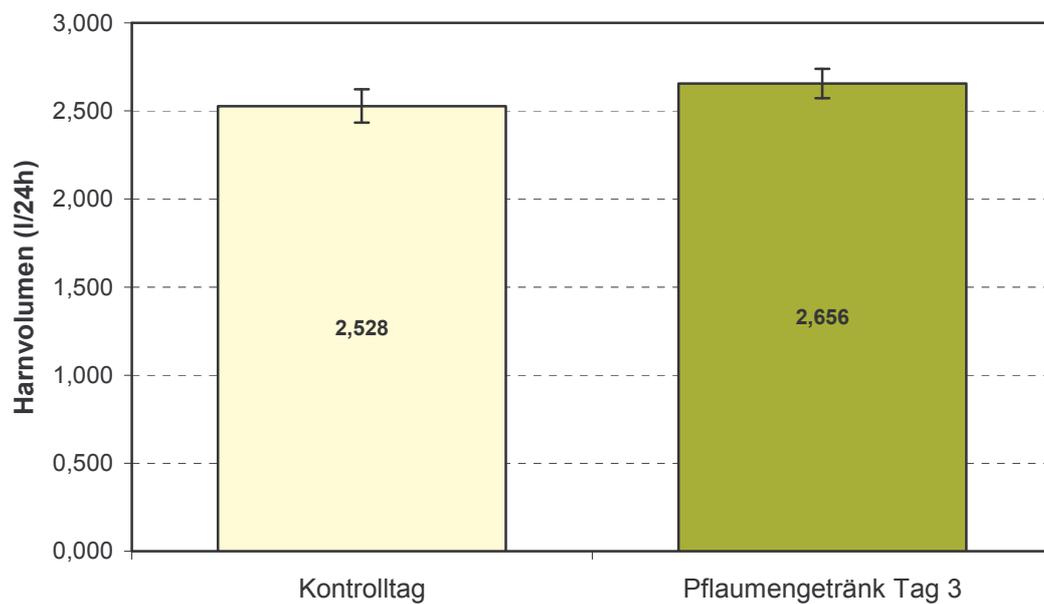


Abb. 42: 24h- Harnvolumen der CaOx-Steinpatienten am Kontroll- und am 3. Tag der Belastungsphase (n=17; M, SEM)

Spezifisches Gewicht

Bei den CaOx-Steinpatienten wurde eine geringe, jedoch nicht signifikante Erhöhung des spezifischen Gewichtes nach dreitägigem Pflaumengetränkkonsum beobachtet (Abb. 43).

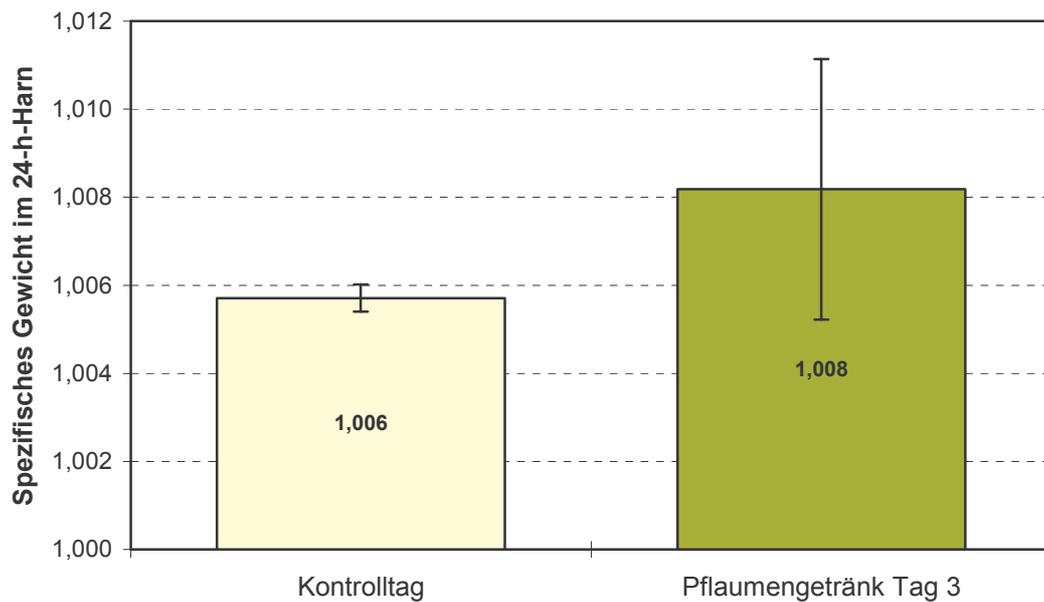


Abb. 43: Spezifisches Gewicht des 24h-Harns der CaOx-Steinpatienten am Kontroll- und am 3. Tag der Belastungsphase (n=17; M, SEM)

Citratausscheidung

Die Belastung der CaOx-Steinpatienten mit Pflaumengetränk führte im Gegensatz zu den gesunden Kollektiven aus Studie I und II (Abb. 20 und 34) am 3. Tag zu einem signifikanten Anstieg der Citratausscheidung im Vergleich zum Kontrolltag ($3,861 \pm 0,3298$ mmol/24h vs. $3,123 \pm 0,3311$ mmol/24h, $p=0,001$) (Abb. 44).

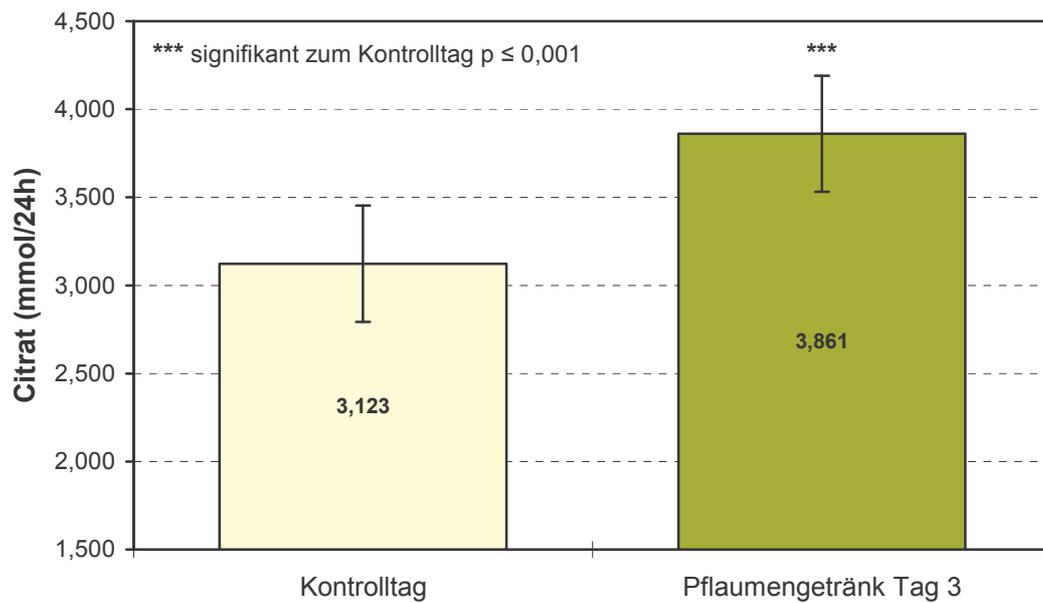


Abb. 44: Citratausscheidung der CaOx-Steinpatienten am Kontroll- und am 3. Tag der Belastungsphase ($n=17$; M, SEM)

Magnesiumausscheidung

Im Gegensatz zu den gesunden Probanden der Studien I und II (Abb. 22 und 35), konnte bei den CaOx-Steinpatienten eine signifikante Erhöhung der Magnesiumausscheidung beobachtet werden ($5,34 \pm 0,345$ mmol/24h vs. $4,48 \pm 0,199$ mmol/24h; $p=0,013$) (Abb. 45).

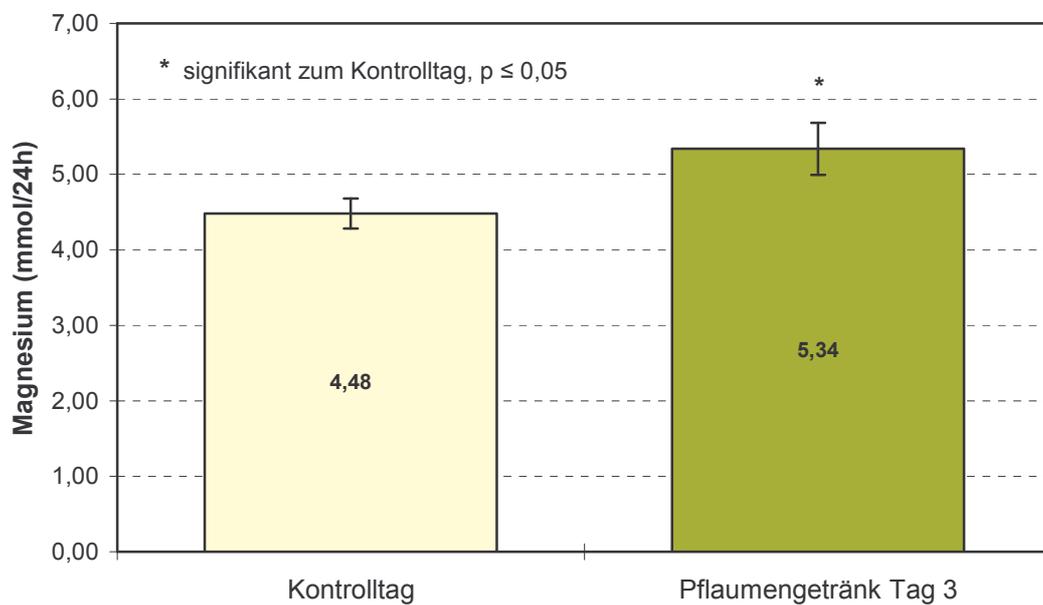


Abb. 45: Magnesiumausscheidung der CaOx-Steinpatienten am Kontroll- und am 3. Tag der Belastungsphase (n=17, Mittelwert, SEM)

Harnsäureausscheidung

Der Konsum von Pflaumengetränk bewirkte bei CaOx-Steinpatienten keine signifikante Änderung der Harnsäureausscheidung (Abb. 46).

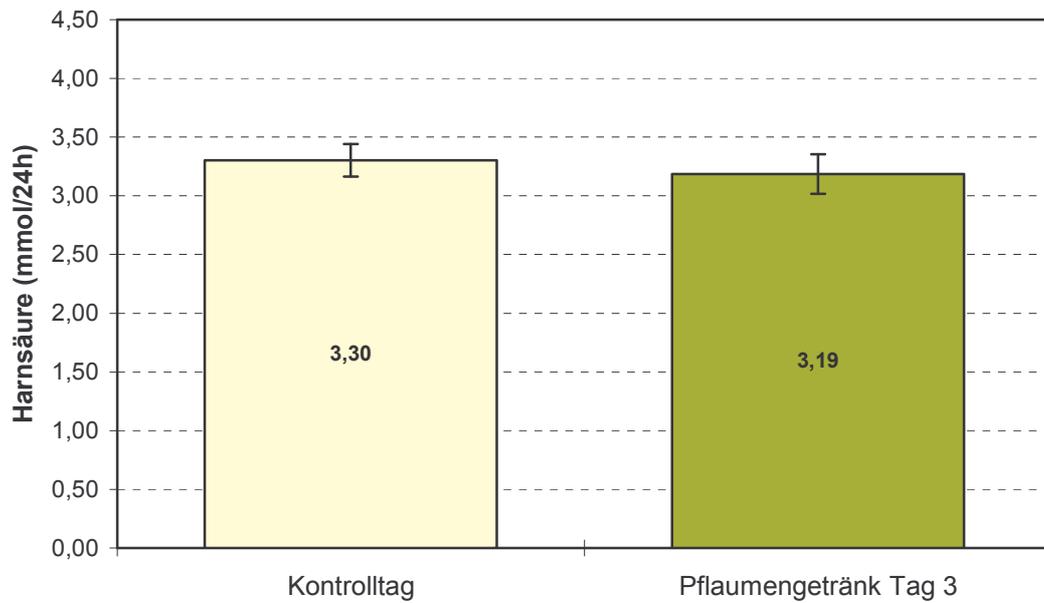


Abb. 46: Harnsäureausscheidung der CaOx-Steinpatienten am Kontroll- und am 3. Tag der Belastungsphase (n=17; M, SEM)

Calciumoxalat-Steinbildungsrisiko

RS Calciumoxalat

Die CaOx-Steinpatienten zeigten – anders als die Probanden der Studie I und II (Abb. 26 und 37) – eine nicht signifikante Abnahme der relativen Übersättigung für Calciumoxalat im 24h-Harn nach Konsum von Pflaumengetränk.

Bonn-Risk-Index

Ebenso zeigte auch der BRI im 24h-Harn nach dreitägiger Verabreichung von Pflaumengetränk im Gegensatz zu den Probanden der Studie II (Abb 37) eine nichtsignifikante Reduktion (Abb. 47).

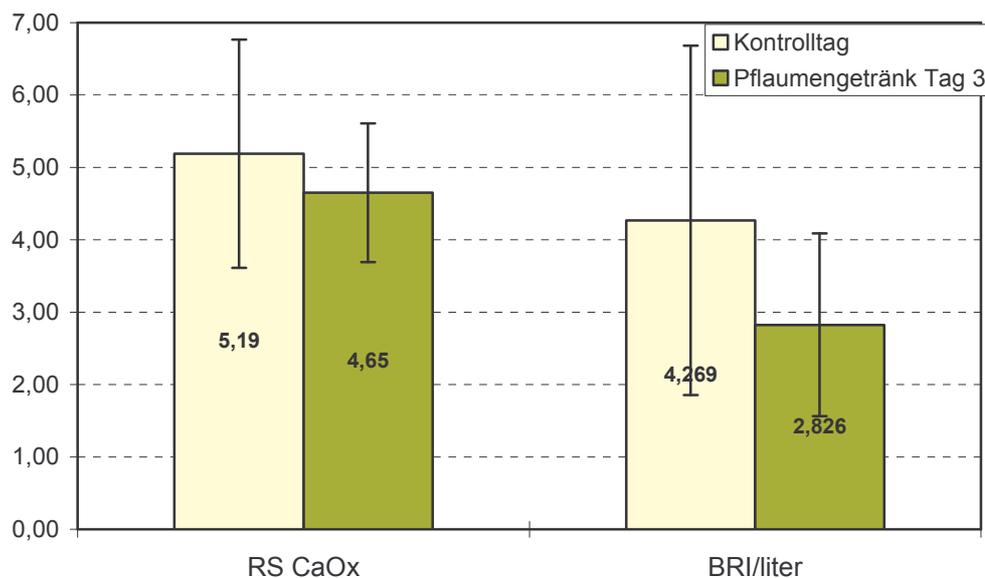


Abb. 47: *RS Calciumoxalat und BONN-Risk-Index im 24h-Harn der CaOx-Steinpatienten am Kontroll- und am 3. Tag der Belastungsphase (n=8, Mittelwert, SEM)*

Das Ergebnis der nicht signifikanten Reduktion von RS CaOx nach dreitägigem Verzehr von Pflaumengetränk konnte an der Gesamtheit der Patienten (n=17) bestätigt werden ($4,34 \pm 0,559$ vs. $4,67 \pm 0,787$; $p= 0,943$).

Weitere Harnparameter

Tab. 12 zeigt weitere erfasste Harnparameter der Calciumoxalat-Steinpatienten der Studie III

Tab. 12: Ausscheidung verschiedener Harnparameter im 24h-Harn von 17 Calciumoxalat-Steinpatienten der Studie III am Kontrolltag und am 3. Tag nach Konsum des Pflaumengetränkes

Harnparameter	Kontrolltag		Pflaumengetränk	
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM
Natrium (mmol/d)	97,5	9,99	106,3	5,28
Kalium (mmol/d)	61,9	2,83	***83,5	3,45
Ammonium (mmol/d)	24,8	2,57	22,3	2,22
Chlorid (mmol/d)	100,4	9,23	103,4	5,66
anorg. Phosphat (mmol/d)	27,0	1,32	27,2	1,57
Sulfat (mmol/d)	15,6	1,06	14,9	0,97
Kreatinin (mmol/d)	13,7	0,713	13,6	0,679
RS Harnsäure	0,819	0,2634	0,461	0,0800
RS Brushit	0,985	0,2027	1,020	0,1841
RS Struvit	0,036	0,0067	0,043	0,0105

*** $p \leq 0,001$ signifikant gegenüber Kontrolltag

4.2.5. Ergebnisse der Studie IV

Alle Probanden vertrugen die verabreichten Fischölkapseln gut. 4 Probanden bemerkten ein fischiges Aufstoßen zu Beginn der Verabreichung, das sich im weiteren Verlauf der Studie aber wieder einstellte.

Die Daten (M, SEM) aller Sammeltage der Phasen I, II und IV einschließlich der genauen p-Werte an den entsprechenden Vergleichstagen ergeben sich aus der tabellarischen Darstellung im Anhang (S. 19-20)

Calciumausscheidung

Unter Standardkost erreichte die Calciumausscheidung an Tag 5 der Kontrollphase einen Wert von $4,00 \pm 0,324$ mmol/24h. Im Verlauf der 1. Belastungsphase mit Fischöl kam es zu einer minimalen Reduktion der Calciumausscheidung an Tag 5, die sich im weiteren Verlauf bis zum 30. Tag nach Fischölgabe nicht weiter reduzierte und einen Wert von $3,90 \pm 0,341$ mmol/24h erreichte (Abb. 48).

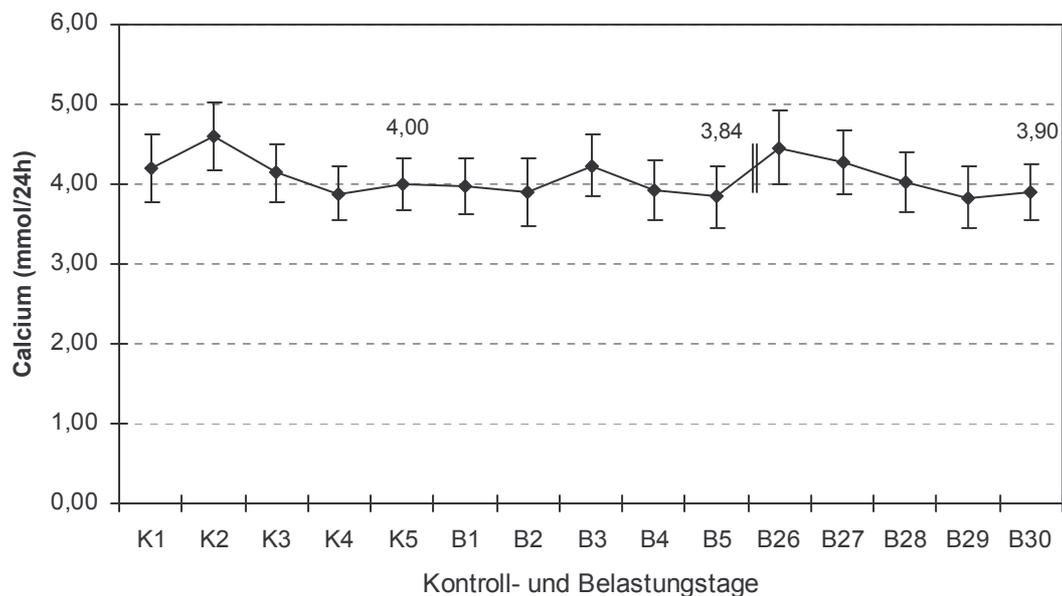


Abb. 48: Calciumausscheidung vor und nach Verabreichung von Fischöl (n=15; M, SEM)

Oxalsäureausscheidung

Im Vergleich zum Kontrolltag (Tag 5 der Kontrollphase) war nach fünftägiger Supplementation mit ω -3-Fettsäuren eine geringe, nicht signifikante Senkung der Oxalsäureausscheidung von $0,277 \pm 0,0239$ mmol/24h auf $0,275 \pm 0,0208$ mmol/24h zu beobachten. Nach 30-tägiger Aufnahme von Fischöl war eine weitere Senkung der Oxalsäureausscheidung auf $0,238 \pm 0,0242$ mmol/h zu verzeichnen. Dieser Unterschied ist signifikant zum 5. Tag der Kontrollphase ($p=0,006$) als auch zum 5. Tag der 1. Belastungsphase ($p=0,003$) (Abb. 49).

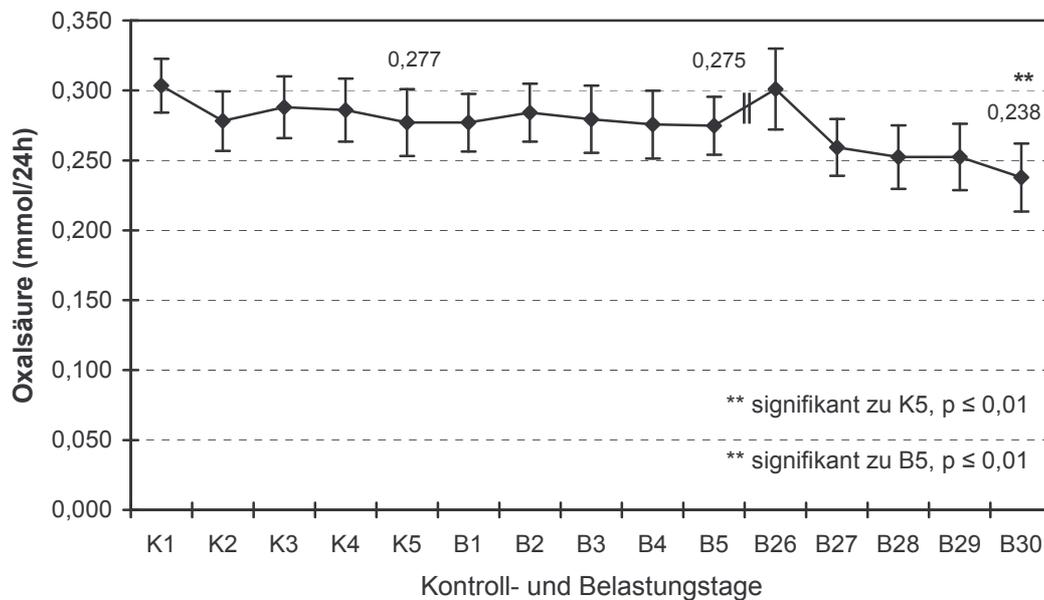


Abb. 49: Oxalsäureausscheidung vor und nach Verabreichung von Fischöl ($n=15$; M, SEM)

Prostaglandinausscheidung

Bei der Evaluierung der PGE₂-Ausscheidung lagen 7 Meßwerte (davon 4 Werte am Kontrolltag 5) von 4 männlichen Probanden deutlich oberhalb des Referenzbereiches von 4-27 ng/h/1,73m². Da aufgrund der zeitlichen Differenz zwischen der Durchführung der Studie und der Analyse der Harne eine Zweitmessung nicht durchgeführt werden konnte, kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass es sich in diesen Fällen um pathologische Werte handelt oder dass eine Kontamination mit Sperma stattfand. Daher sind im folgenden die Einzelverläufe der PGE₂-Ausscheidung dargestellt. Auch kann so ein zuverlässiger Vergleich zwischen männlichen und weiblichen Probanden nicht gezogen werden. Bei 4 Probanden kam es zu einem Anstieg, bei 11 Probanden zu einer Reduktion der PGE₂-Ausscheidung nach 30-tägiger Supplementation mit Fischöl (Abb. 50).

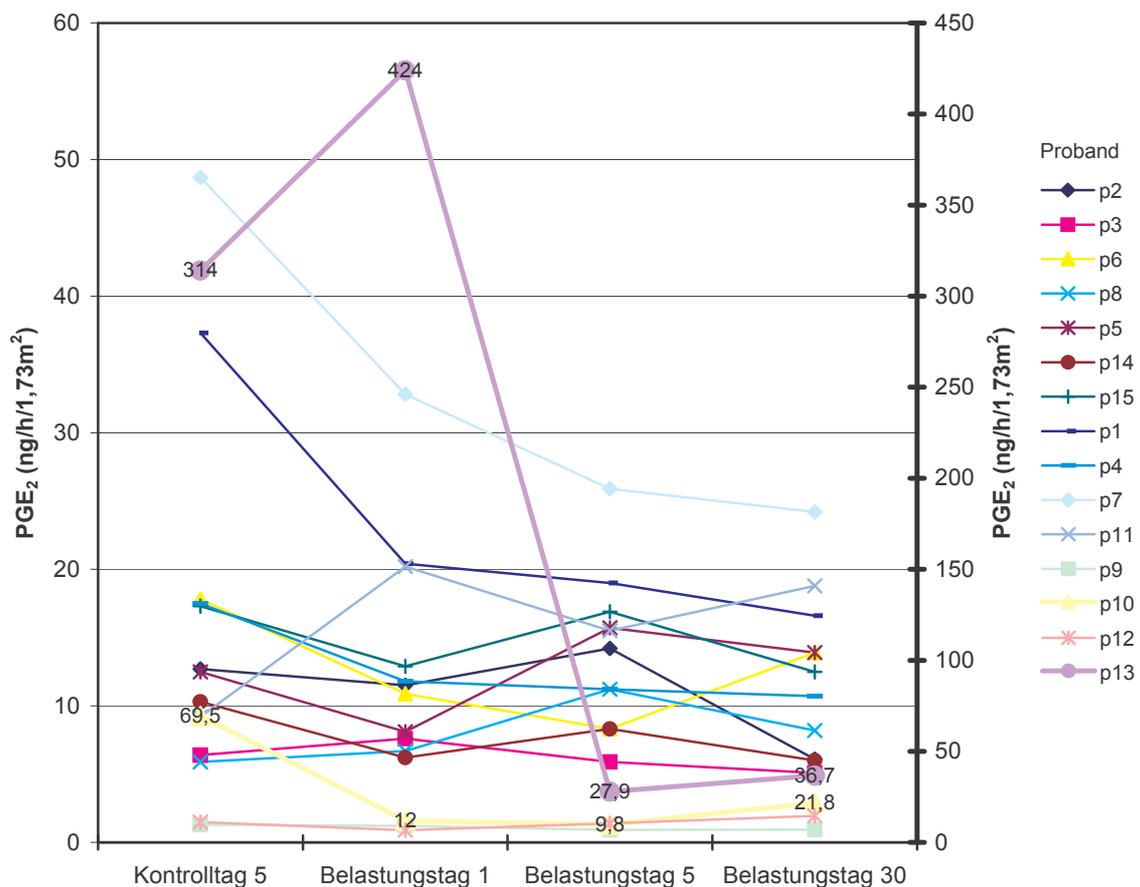


Abb. 50: PGE₂-Ausscheidung vor und nach Verabreichung von Fischöl

Im Mittelwertvergleich der verbliebenen 11 Probanden konnte keine Veränderung der PGE₂-Ausscheidung nach 1-, 5- und 30-tägiger Fischölsupplementation beobachtet werden ($10,2 \pm 1,22$ und $11,3 \pm 1,15$ und $10,6 \pm 1,34$ vs. $11,9 \pm 1,27$ ng/h/1,73m², $p=0,142$; $p=0,689$; $p=0,286$). In deren Einzelverlauf kam es in 7 Fällen zu einer Reduktion, in 3 Fällen zu einem Anstieg der PGE₂-Ausscheidung.

Harnvolumen

Mit Werten um 2,8 l/24h war die Harndilution in der Kontrollphase relativ konstant. Der Vergleich der Harnvolumina nach 5-tägiger Supplementation mit Fischöl zeigte keine Veränderung zum Kontrolltag. Nach 30-tägiger Supplementation konnte eine leichte, jedoch nicht signifikante Erhöhung des Harnvolumens um 0,136 l im Vergleich zum Kontrolltag festgestellt werden (Abb. 51).

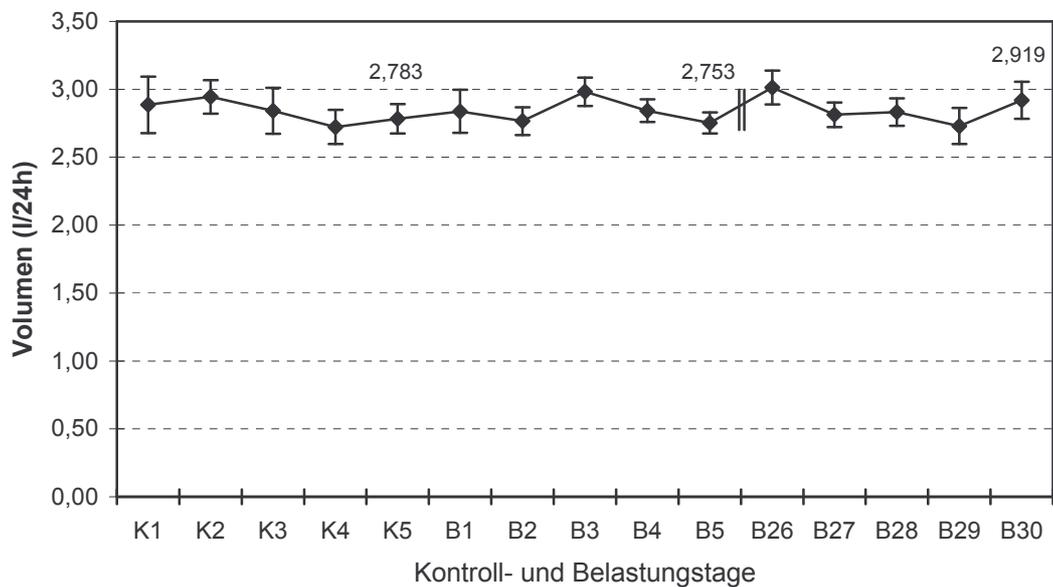


Abb. 51: Harnvolumen vor und nach Verabreichung von Fischöl (n=15; M, SEM)

pH-Wert

Der in der Kontrollphase an Tag 5 unter Standardkost gemessene 24h-Harn pH-Wert von $6,39 \pm 0,066$ stabilisierte sich im Verlauf der 1. Belastungsphase mit Fischöl. Er erreichte am Ende dieser Phase ein leicht erhöhtes Niveau von $6,41 \pm 0,061$. Nach weiterer 20-tägiger Supplementation unter individueller Kost erhöhte sich der pH-Wert im Verlauf der folgenden 5-tägigen Belastungsphase unter Standardkost nicht weiter und erreichte am 30. Tag einen Wert von von pH $6,42 \pm 0,071$. (Abb. 52).

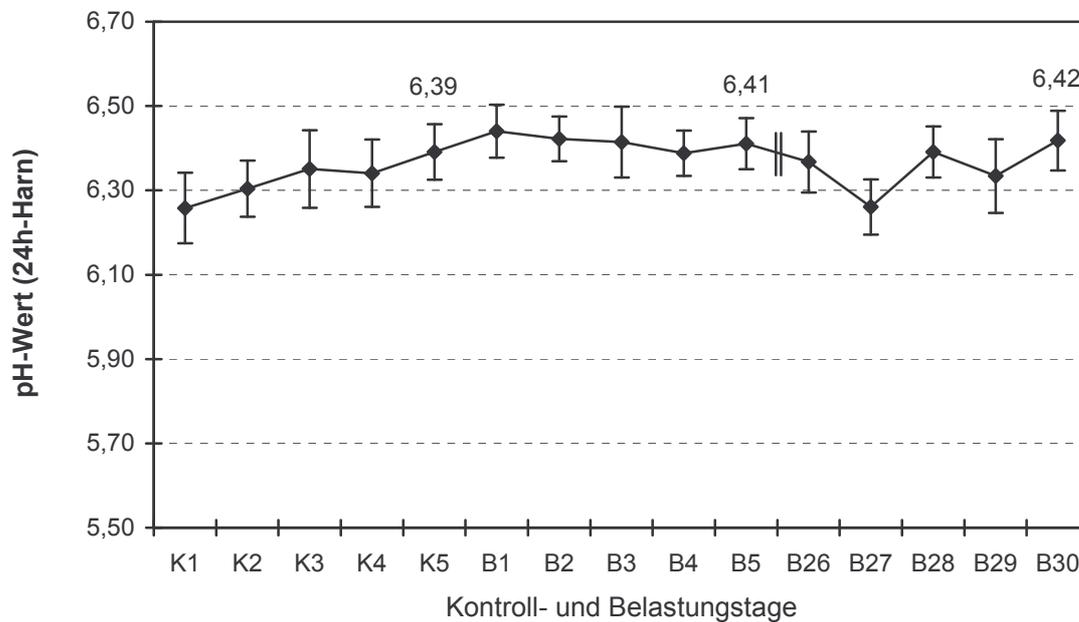


Abb. 52: pH-Wert im 24h-Harn vor und nach Verabreichung von Fischöl (n=15; M, SEM)

Spezifisches Gewicht

Im Verlauf der Kontrollphase erreichte das spezifische Gewicht im 24h-Harn einen Wert von $1,005 \pm 0,0004$ und blieb mit geringen Schwankungen während der 1. Belastungsphase auf dem gleichen Niveau. Auch im Verlauf der 3. Belastungsphase konnte keine Änderung des spezifischen Gewichtes beobachtet werden (Abb. 53). Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich das spezifische Gewicht im Verlauf der Supplementation mit Fischöl nahezu nicht verändert hat.

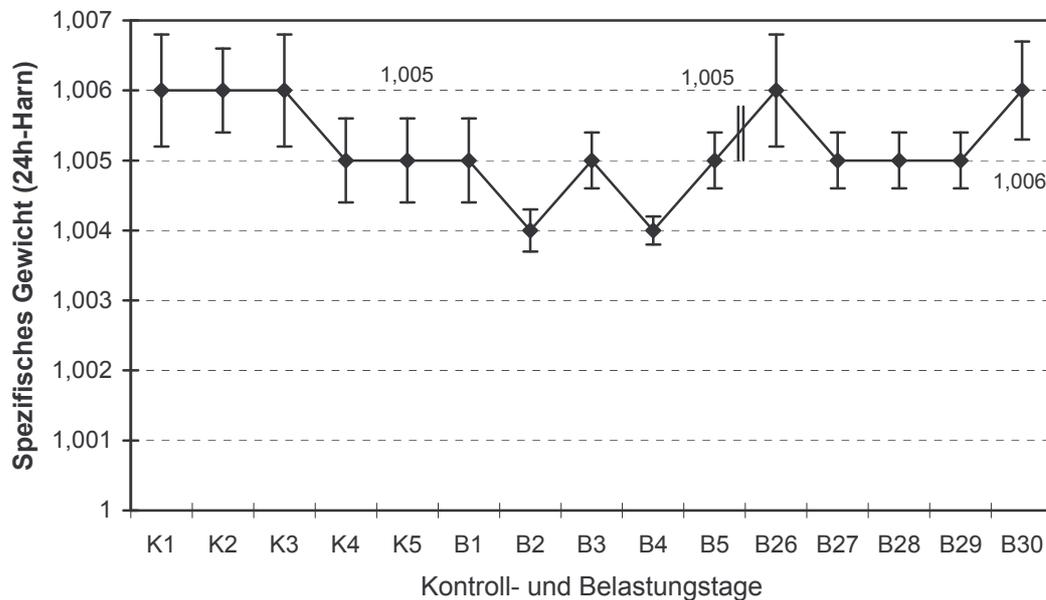


Abb. 53: spezifisches Gewicht im 24h-Harn vor und nach Verabreichung von Fischöl (n=15; M, SEM)

Magnesiumausscheidung

Im Verlauf der Kontrollphase stabilisierte sich die Magnesiumausscheidung bereits ab dem 2. Tag und erreichte an Tag 5 einen Wert von $5,36 \pm 0,263$ mmol/24h. Nach 5-tägiger Supplementation mit Fischöl konnte eine reduzierte Magnesiumausscheidung beobachtet werden. Die Differenz war nicht signifikant. Nach weiteren 20 Tagen Supplementation unter individueller Kost stieg die Magnesiumausscheidung im Verlauf der letzten 5 Tage unter Standardkost wieder an und erreicht dabei nahezu das Ausgangsniveau ($5,31 \pm 0,267$ mmol/24h) (Abb. 54).

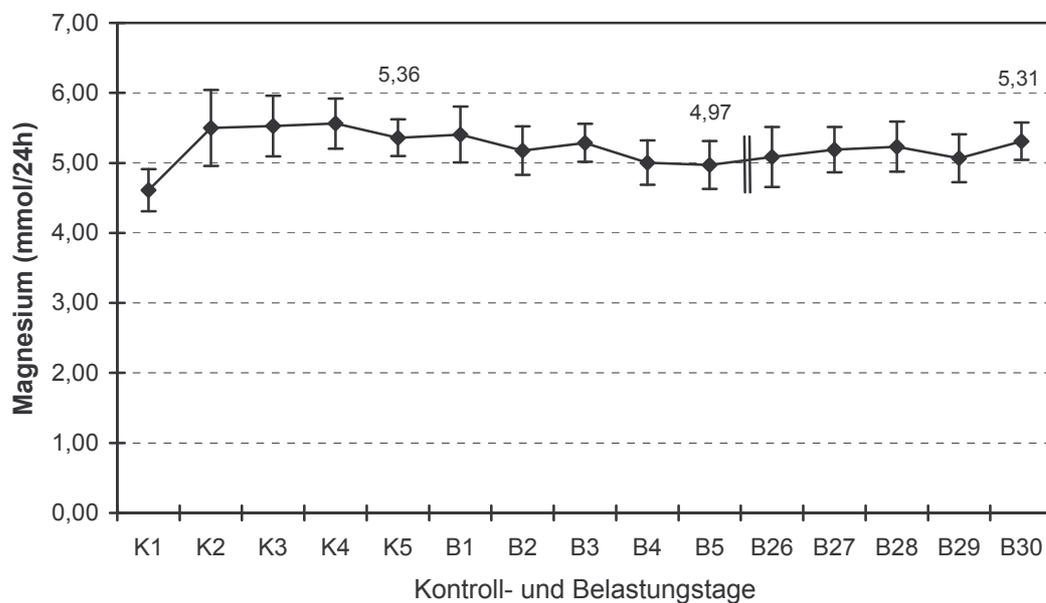


Abb. 54: Magnesiumausscheidung vor und nach Verabreichung von Fischöl (n=15; M, SEM)

Citratausscheidung

Während der Kontrollphase stabilisierte sich die Citratausscheidung auf $3,072 \pm 0,3691$ mmol/24h an Tag 5. Im Verlauf der folgenden 5-tägigen Supplementation mit Fischöl kam es unter leichten Schwankungen zu einer geringfügig höheren Ausscheidung von Citrat mit einem Endwert von $3,149 \pm 0,3906$ mmol/24h am 30. Tag nach Supplementation. Dieser Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant (Abb. 55).

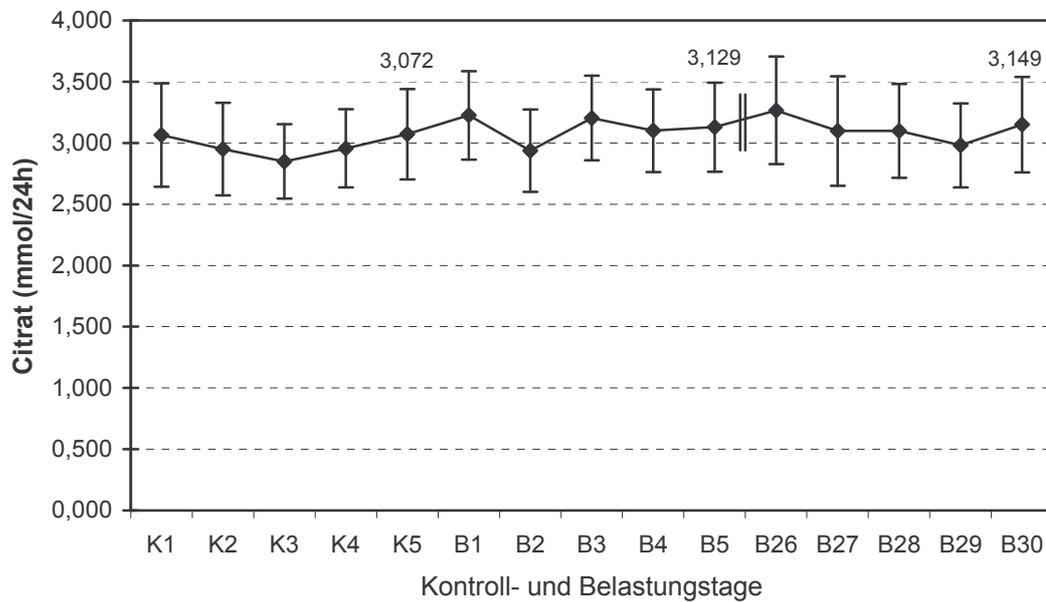


Abb. 55: Citratausscheidung vor und nach Verabreichung von Fischöl ($n=15$; M, SEM)

Harnsäureausscheidung

Auch die Harnsäureausscheidung konnte im Verlauf der Studie nach Supplementation mit Fischöl keine signifikanten Änderungen verzeichnen. Nach einem anfänglichen Abfall der Harnsäureausscheidung nach Fischölgabe, stieg diese aber nach weiterer Supplementation wieder an und erreichte am 30. Belastungstag nahezu wieder das Ausgangsniveau (Abb. 56).

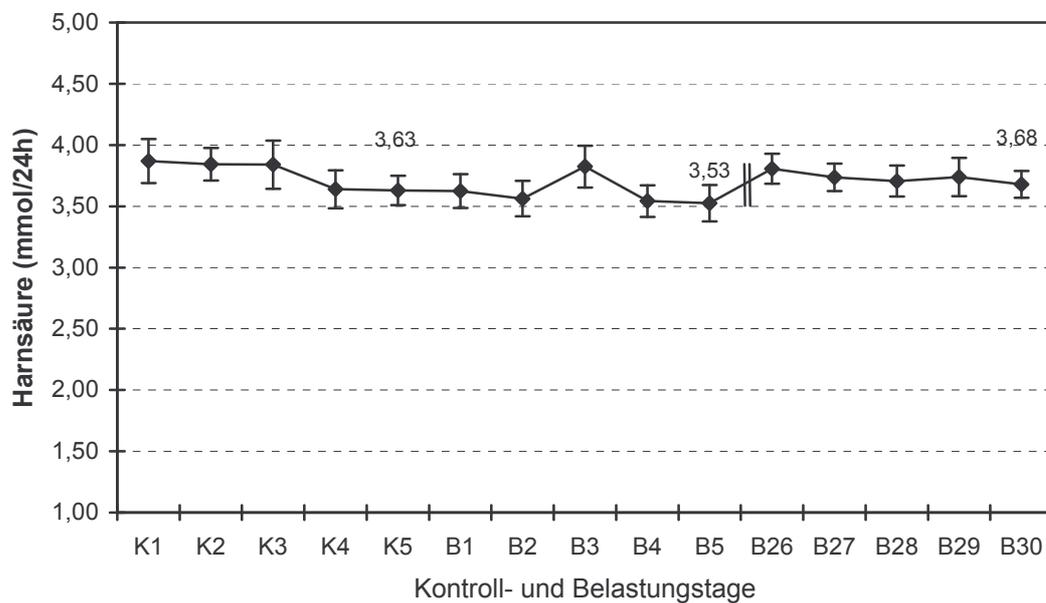


Abb. 56: Harnsäureausscheidung vor und nach Verabreichung von Fischöl (n=15; M, SEM)

Natriumausscheidung

Die Natriumausscheidung sank im Verlauf der Kontrollphase von $189,4 \pm 16,38$ mmol/24h auf $175 \pm 6,30$ mmol/24h am 5. Kontrolltag. Im Verlauf der 1. Belastungsphase mit Fischöl konnten größere Schwankungen in der Natriumausscheidung festgestellt werden, so dass ein zuverlässiger Trend nicht interpretiert werden kann. Erst in der 3. Belastungsphase lässt sich eine leichte Reduktion der Natriumausscheidung im Vergleich zur Kontrollphase beobachten. Der an Tag 30 erreichte Wert von $170,4 \pm 9,27$ mmol/24h unterschied sich jedoch nicht signifikant von dem an Tag 5 in der Kontrollphase ermittelten Wert (Abb 57).

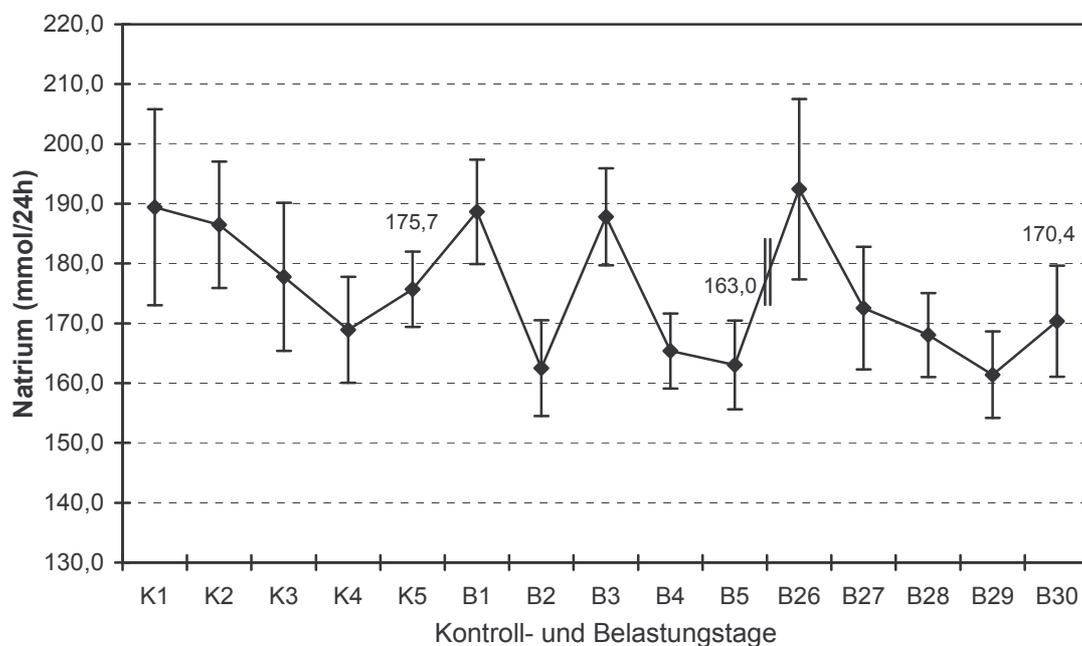


Abb. 57: Natriumausscheidung vor und nach Verabreichung von Fischöl (n=15; M, SEM)

Kaliumausscheidung

Im Verlauf der Kontrollphase unter Standardkost pendelte sich die Kaliumausscheidung ab dem 3. Tag auf ein gleichbleibendes Niveau ein und erreichte am 5. Tag einen Wert von $74,4 \pm 2,90$ mmol/24h. Im Verlauf der ersten Belastungsphase mit Fischöl blieb die Kaliumausscheidung nahezu unverändert und erreichte am 5. Tag der Belastung unter Standardkost einen Wert von $72,5 \pm 3,70$ mmol/24h. Dieses Niveau blieb auch in der 3. Belastungsphase nahezu konstant und erreichte am 30. Tag der Supplementation mit Fischöl einen geringfügig niedrigeren Wert von $71,1 \pm 3,54$ mmol/24h (Abb. 58).

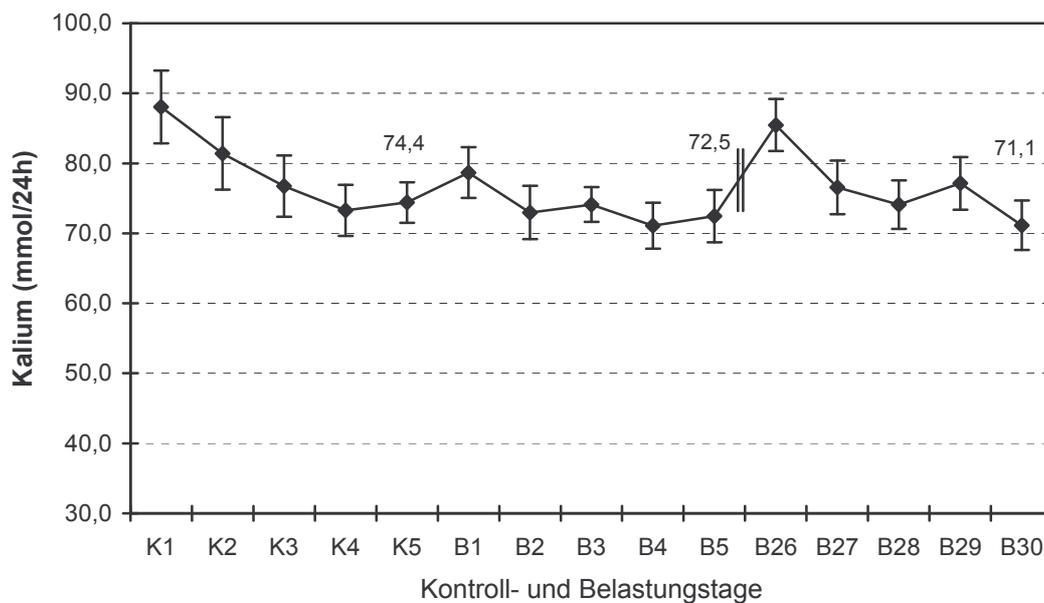


Abb. 58: Kaliumausscheidung vor und nach Verabreichung von Fischöl ($n=15$; M, SEM)

Chloridausscheidung

Einen ähnlichen Verlauf wie die Natriumausscheidung zeigte auch die Chloridausscheidung im Verlauf der Studie. Sie sank während der Kontrollphase von $189,4 \pm 16,38$ mmol/24h auf $175 \pm 6,30$ mmol/24h am 5. Kontrolltag. Im Verlauf der 1. Belastungsphase mit Fischöl wurden ebenfalls größere Schwankungen in der Chloridausscheidung festgestellt, so dass ein eindeutiger Trend nicht zu bestimmen war. Erst in der 3. Belastungsphase ließ sich ein nahezu identisches Niveau der Chloridausscheidung im Vergleich zur Kontrollphase beobachten (Abb. 59).

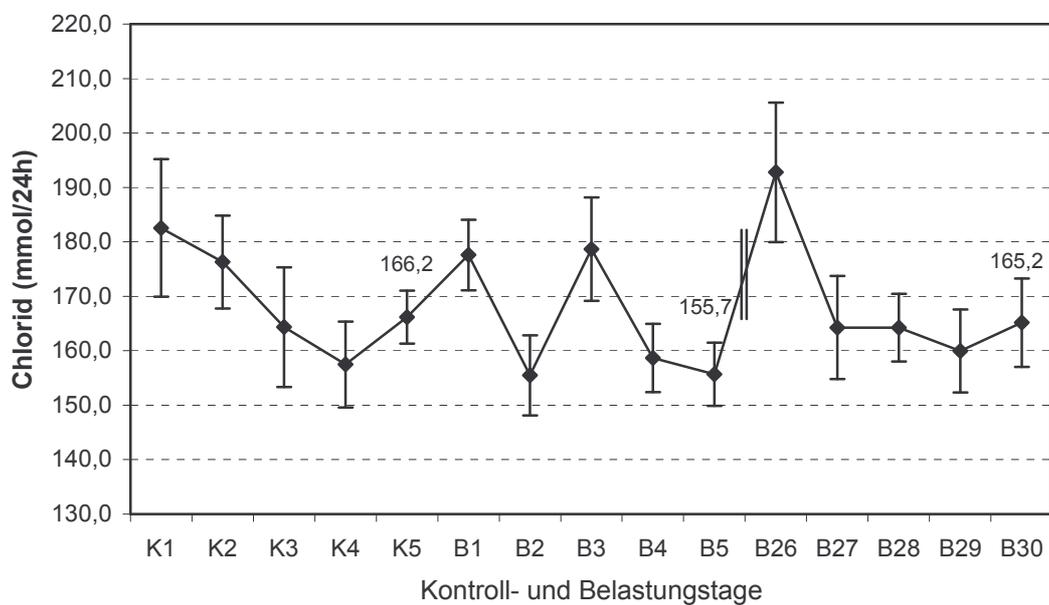


Abb. 59: Chloridausscheidung vor und nach Verabreichung von Fischöl (n=15; M, SEM)

Ammoniumausscheidung

Während der Kontrollphase erreichte die Ammoniumausscheidung unter Standardkost ein Niveau von $30,9 \pm 2,31$ mmol/24h. In der ersten Belastungsphase unter Standardkost konnte eine geringfügige Reduktion der Ausscheidung beobachtet werden, die sich nach 30-tägiger Supplementation mit Fischöl aber wieder an das Ausgangsniveau heranbewegte ($30,0 \pm 1,67$ mmol/24h) (Abb. 60).

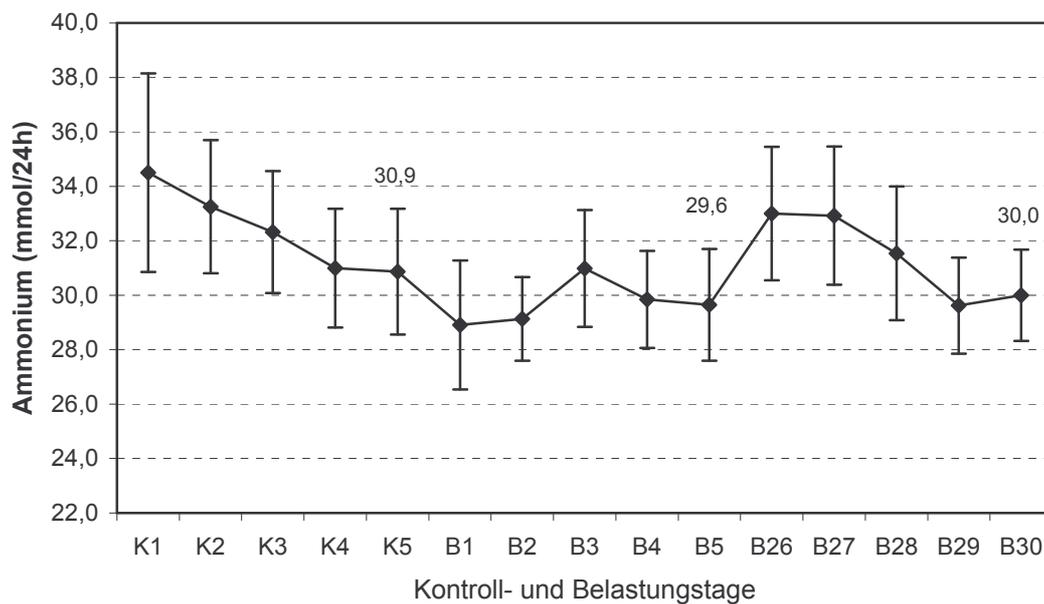


Abb. 60: Ammoniumausscheidung vor und nach Verabreichung von Fischöl ($n=15$; M, SEM)

Phosphatausscheidung

Ein ähnlicher Trend wie schon in der Ammoniumausscheidung beobachtet, zeigte sich auch bei der Phosphatausscheidung. Nach der Belastung mit Fischöl konnte eine leichte Reduktion der Ausscheidung an Tag 5 verglichen mit Tag 5 der Kontrollphase beobachtet werden. Im Verlauf der weiteren Supplementation mit Fischöl erreichte der Wert am 30. Tag nach Verabreichung nahezu wieder das Ausgangsniveau von Tag 5 der Kontrollphase (Abb. 61).

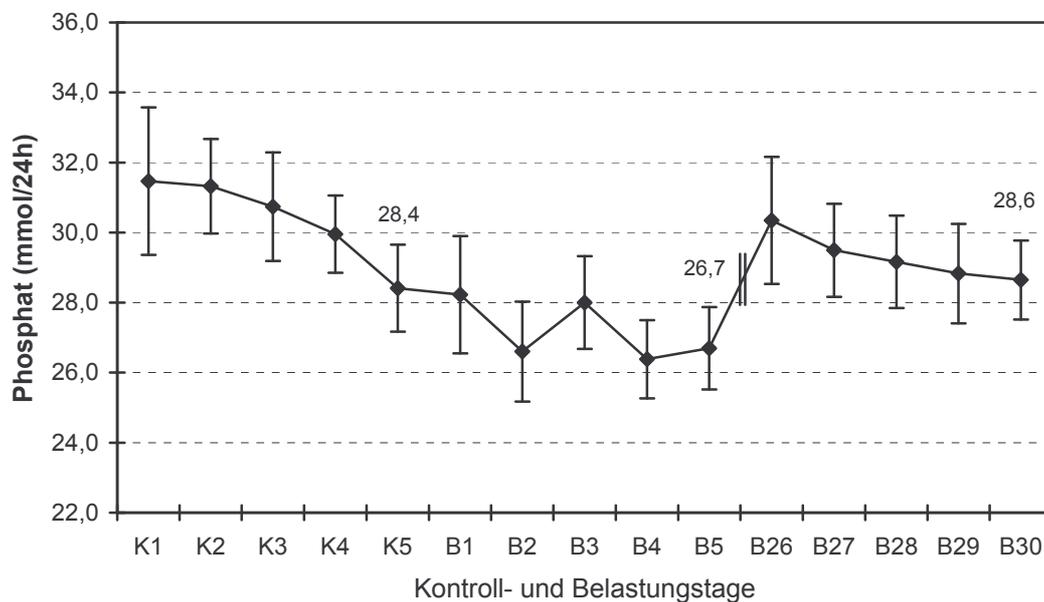


Abb. 61: Phosphatausscheidung vor und nach Verabreichung von Fischöl (n=15; M, SEM)

Sulfatausscheidung

Die Sulfatausscheidung verlief im gesamten Verlauf der Studie nahezu konstant. Ein Unterschied nach Supplementation mit Fischöl konnte nicht festgestellt werden (Abb. 62).

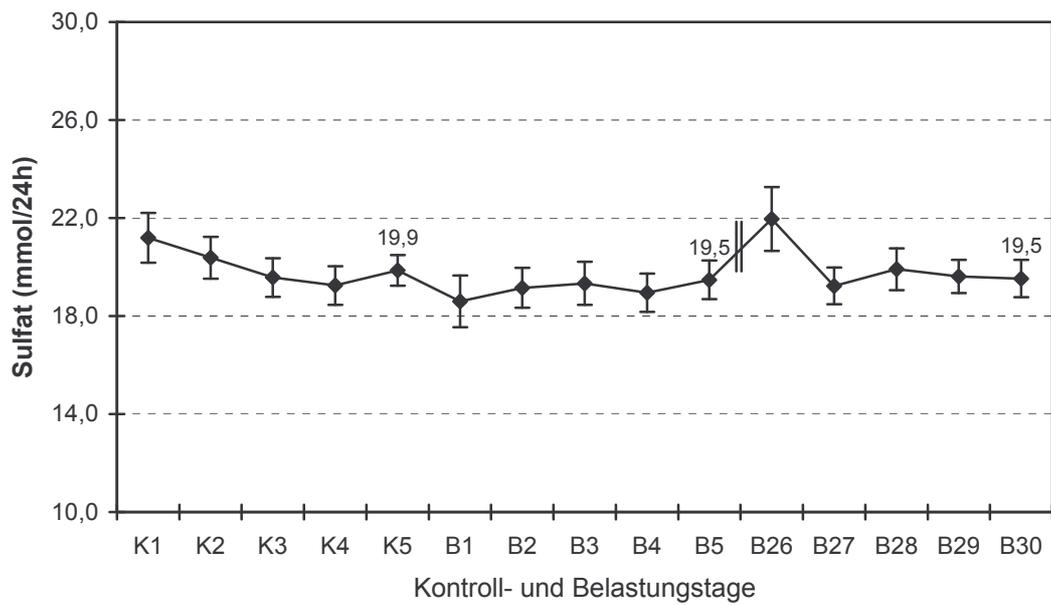


Abb. 62: Sulfatausscheidung vor und nach Verabreichung von Fischöl (n=15; M, SEM)

Kreatininausscheidung

Auch die Kreatininausscheidung verlief über den gesamten Studienablauf nahezu konstant mit einem Wert um 13 mmol/24h (Abb. 63)

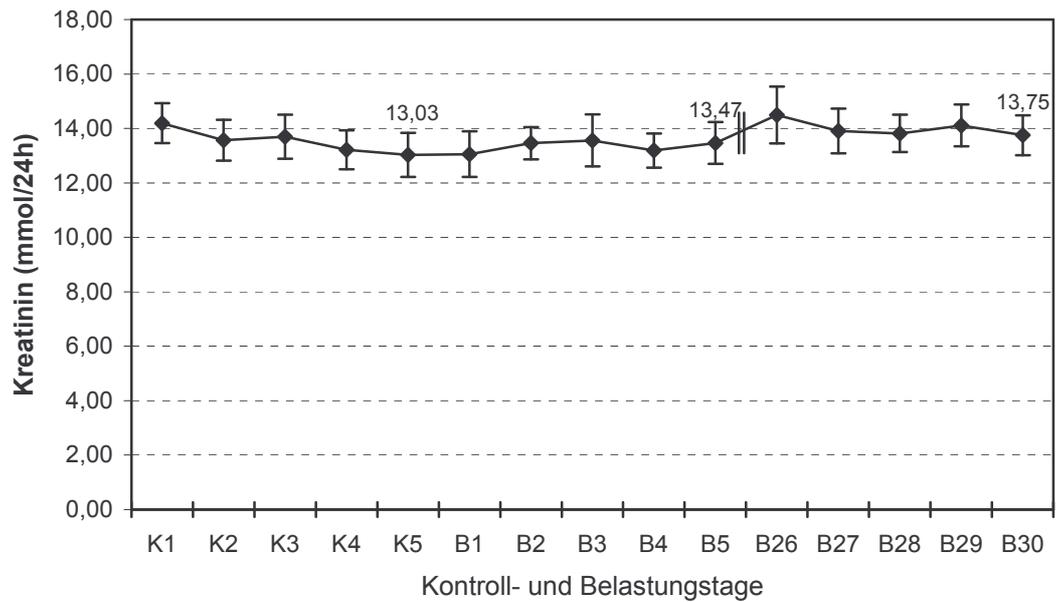


Abb. 63: Kreatininausscheidung vor und nach Verabreichung von Fischöl (n=15; M, SEM)

Relative Übersättigung für Calciumoxalat

Die Berechnung der relativen Übersättigung für CaOx (RS_{CaOx}) im 24h-Harn ergab am 5. Tag der Kontrollphase unter Standardkost einen Wert von $2,01 \pm 0,325$ im 24h-Harn. Während der ersten Belastungsphase mit Fischöl unter Standardkost sank die relative Übersättigung für CaOx an Tag 5 auf $1,90 \pm 0,263$. Die Differenz war allerdings nicht signifikant. Die Supplementation mit Fischöl in der 3. Belastungsphase führte zu einer statistisch signifikanten Abnahme der relativen Übersättigung für Calciumoxalat an Tag 30 gegenüber Tag 5 der Kontrollphase ($p=0,023$) und Tag 5 der 1. Belastungsphase ($p=0,015$) auf $1,55 \pm 0,217$ (Abb. 64).

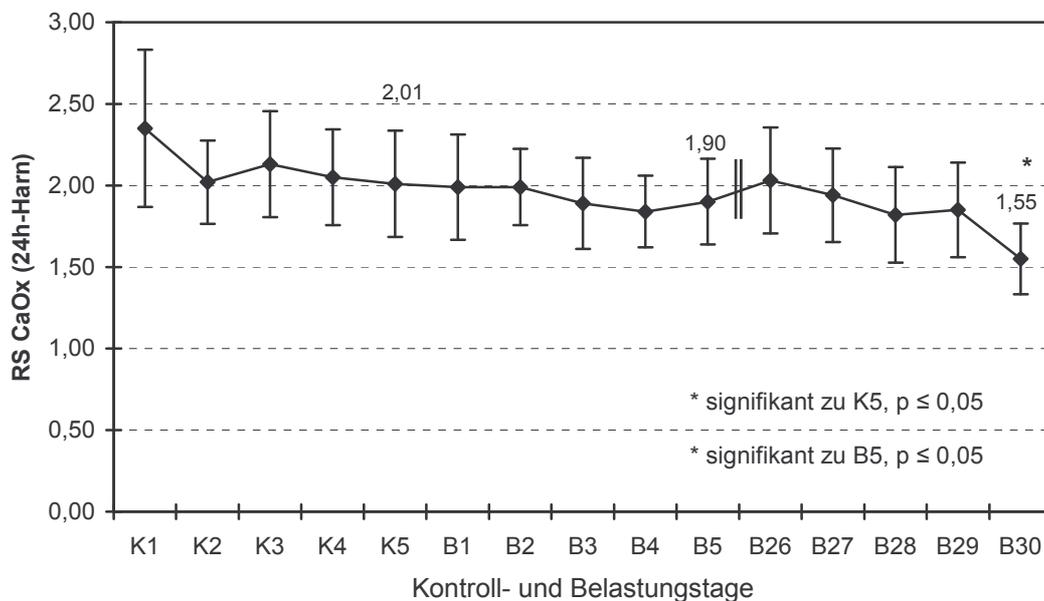


Abb. 64: RS CaOx im 24h-Harn vor und nach Verabreichung von Fischöl ($n=15$; M, SEM)

Relative Übersättigung für Brushit

Die relative Übersättigung für Brushit erfuhr im Verlauf der Studie nach Supplementa-
tion mit Fischöl eine Reduktion des Wertes von $0,544 \pm 0,0584$ auf $0,524 \pm 0,0762$ an
Tag 5 der Supplementation und erreichte nach 30-tägiger Verabreichung von Fischöl
einen Wert von $0,517 \pm 0,0565$. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant
(Abb. 65).

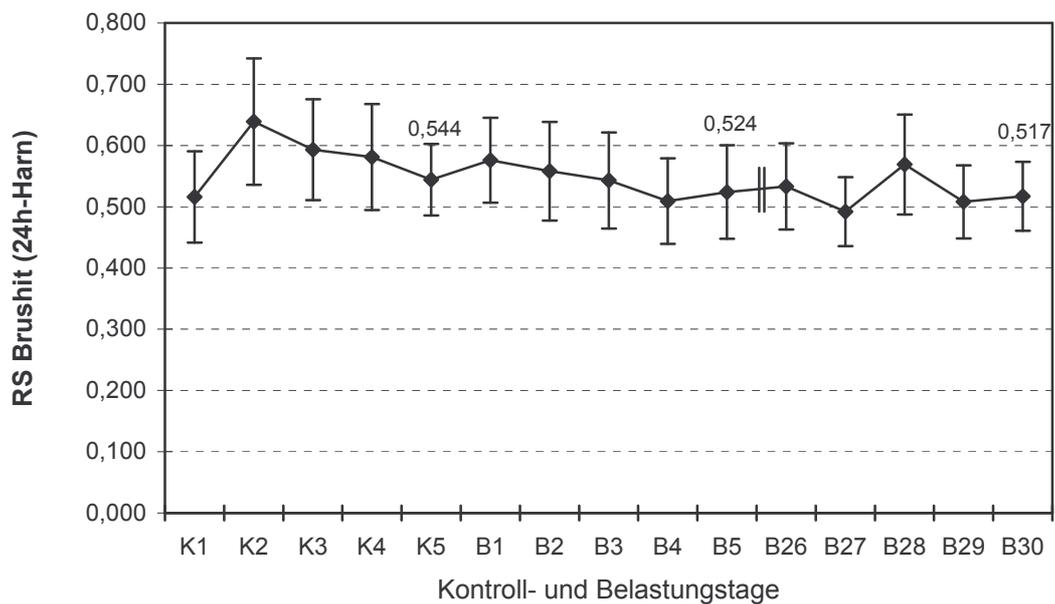


Abb. 65: RS Brushit im 24h-Harn vor und nach Verabreichung von Fischöl ($n=15$; M, SEM)

Relative Übersättigung für Harnsäure

Nach Schwankungen in den ersten Tagen der Kontrollphase erreichte die relative Übersättigung für Harnsäure einen Wert von $0,505 \pm 0,1044$. Nach 5-tägiger Belastung mit Fischöl konnte eine nicht signifikante Reduktion des Wertes auf $0,437 \pm 0,0599$ beobachtet werden. Nach weiterer 20-tägiger Supplementierung unter individueller Kost stieg die relative Übersättigung für Harnsäure am 5. Tag der 3. Belastungsphase mit Standardkost unter Schwankungen wieder auf einen Wert von $0,492 \pm 0,0975$. Auch dieser Unterschied war nicht signifikant zum 5. Tag der Kontrollphase (Abb. 66).

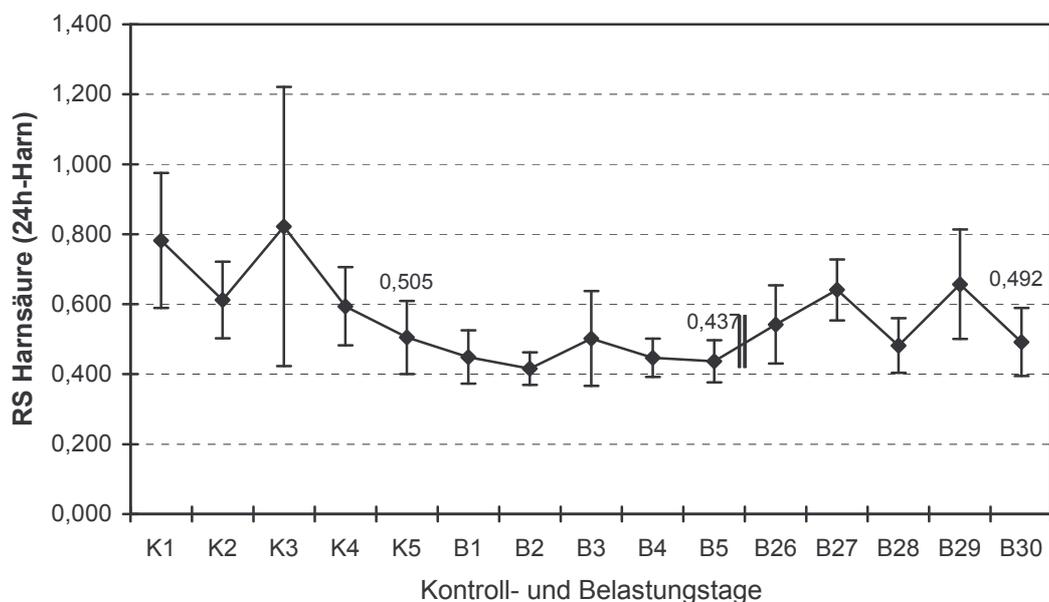


Abb. 66: RS HS im 24h-Harn vor und nach Verabreichung von Fischöl ($n=15$; M, SEM)

Relative Übersättigung für Struvit

Die relative Übersättigung für Struvit verlief während der gesamten Studie innerhalb einer geringen Spanne relativ konstant und war an den Vergleichstagen nahezu identisch (Abb. 67).

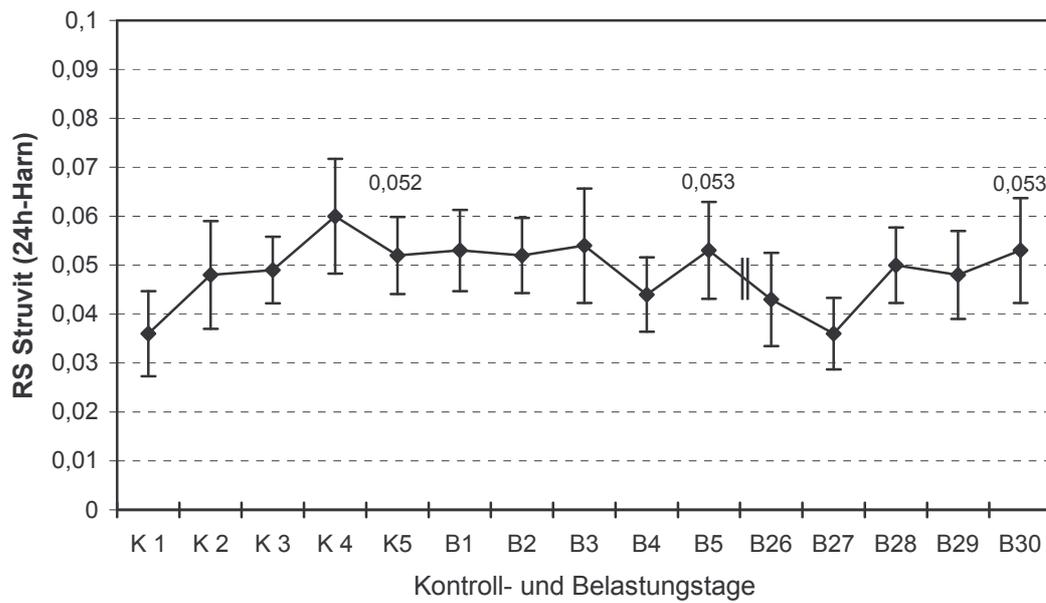


Abb. 67: RS Struvit im 24h-Harn vor und nach Verabreichung von Fischöl (n=15; M, SEM)

5. DISKUSSION

Studien I-III: Fruchtsäfte/Na-Benzoesäure – Hippursäure

Bei der Auswahl der Lebensmittel zur Erhöhung der Hippursäureausscheidung wurden zur Sicherstellung der Compliance folgende Kriterien berücksichtigt:

- Einfache Handhabung (Dosis/Darreichungsform)
- Geschmackliche Akzeptanz

Eine einfache Handhabung gewähren Säfte. Pflaumensäfte sind im Handel nicht erhältlich. Daher wurden ein Pflaumengetränk⁷, das eine hohe Konzentration an Pflaumen (mind. 97%) aufwies und ein Preiselbeersaft⁸ nach ausführlichen Untersuchungen (Kap. 4.1.1.) für die Studien I-III ausgewählt.

Als trinkübliche Dosis wurden 330 ml des jeweilig verabreichten Saftes gewählt. Dosen darüber hinaus sind bezüglich der hohen Konzentration an niedermolekularen Kohlenhydraten in Zeiten zunehmender Prävalenz des Übergewichtes ernährungsphysiologisch nicht zu empfehlen.

Mit dieser Dosis konnte bei gesunden Probanden der Studie I die Hippursäureausscheidung signifikant gesteigert werden. Die rasche Steigerung bereits ab dem 1. Tag der Verabreichung sowie im circadianen Verlauf unmittelbar nach Belastung mit den Säften und weiterhin die Stabilisierung der Ausscheidungswerte auf dem gleichen Niveau ab Tag 2 stehen im Einklang mit den Studien zur Pharmakokinetik, die eine rasche Umwandlung von Benzooesäure zu Hippursäure und zeitnahe Elimination derselben demonstrieren (AMSEL & LEVY 1969, VAN SUMERE et al. 1969, WU & ELLIOTT 1981).

Obwohl in der vorliegenden Studie im Gegensatz zu BLATHERWICK & LONG (1923) nur in Preiselbeersaft aber nicht in Pflaumengetränk Benzooesäure nachgewiesen

⁷ Frucht-Getränk aus mind. 97% Trockenpflaumen-Auszug, Zutaten: Trockenpflaumen-Auszug (Trockenpflaumen, Wasser), Fructose, Zitronensaft, 750ml Flaschen, Haus Rabenhorst, 53572 Unkel

⁸ 100% Muttersaft aus erntefrischen Früchten, KBA, 330ml Flaschen, Haus Rabenhorst, 53572 Unkel

werden konnte, wurde die maximale Ausscheidung von Hippursäure nach Verabreichung von Pflaumengetränk beobachtet. Mit 330 ml Preiselbeersaft wurden 0,485 mmol (59,4 mg) Benzoesäure über den Tag verteilt aufgenommen. Unter der theoretischen Annahme, dass 1 % der Benzoesäure an Glucuronsäuren gekoppelt ausgeschieden wird (AMSEL & LEVY 1969), verbliebe eine Konjugation an Glycin von 58,8 mg. Das entspricht 0,481 mmol Benzoesäure und damit auch 0,481 mmol Hippursäure. Diese Mehrausscheidung wäre zu erwarten, enthielte Preiselbeersaft keine weiteren Benzoesäure-Precursor. Die Mehrausscheidung an Hippursäure liegt aber an allen Belastungstagen deutlich darüber und erreicht ab dem 2. Belastungstag Werte zwischen 8 und 10 mmol/d. Somit leistet der Pool der phenolischen Säuren im Preiselbeersaft einen bedeutend höheren Beitrag zur Hippursäurebildung als die Benzoesäure (BLATHERWICK & LONG 1923). Dieser Effekt ist bei Pflaumengetränk noch deutlicher ausgeprägt. Dabei scheint die Metabolisierung der Precursor zu BA keine bzw. nur eine leichte zeitliche Verzögerung auszumachen (QUICK 1931).

Eine deutlich höhere Hippursäureausscheidung zeigten bei gleicher Dosis von Pflaumengetränk die gesunden Probanden der Studie II bei nahezu gleichem basalen Ausgangswert. Die Erklärung äußerer Einflüsse (z.B Toluol-Inhalation) ist schwer nachzuvollziehen, müsste sie doch alle Probanden der Studie II betreffen. Auch der Geschlechtsunterschied scheint keine Rolle zu spielen (TEMELLINI et al. 1993). Die Ausscheidungsspanne lag zwischen 22,68 - 31,98 mmol/d, wobei 4 Probanden (davon 2 ♀, 2 ♂) nahezu gleiche Ausscheidungslevel von ca. 28 mmol HA/d aufwiesen. Ein Erklärungsansatz könnte in der unterschiedlichen Charge der Säfte liegen, denn die Probanden der Studie II erhielten eine andere Charge als die Probanden der Studie I. So beeinflussen u. a. klimatische Gegebenheiten die Konzentration an phenolischen Säuren in der Ausgangsfrucht. Für Pflaumen werden pro 100 g Frischgewebe 0,1 – 1 g Gesamtphenole angegeben (BELITZ & GROSCH 1992). Der Hersteller der Säfte konnte über den Gehalt an phenolischen Säuren in Pflaumengetränk keine Angaben machen, da diese nicht standardmäßig analysiert werden.

Die CaOx-Steinpatienten erreichten nach Belastung mit Pflaumengetränk und geringerem, jedoch nicht signifikanten basalen Ausscheidungswert von HA als die gesunden Probanden der Studie II eine Steigerung um ca. den Faktor 4,5 und lagen damit auf einem ähnlichen Niveau wie die gesunden Probanden der Studie I. Im Vergleich mit den gesunden Probanden der Studie II liegt der Ausscheidung von HA nach Pflaumengetränkconsum deutlich und signifikant ($p=0,02$) niedriger. Die Patienten und die gesunden Probanden der Studie II erhielten die Säfte der gleichen Charge. Nur unter der Annahme eines hier nun höheren Gehaltes an phenolischen Säuren, müsste davon ausgegangen werden, dass die CaOx-Steinpatienten die HA-Ausscheidung nicht so effektiv steigern konnten wie die Gesunden. Da an dieser Studie Patienten mit einer Niereninsuffizienz ausgeschlossen waren, kann nicht davon ausgegangen werden, dass es zu einer Akkumulation von HA im Serum kam, wie es bei urämischen Patienten der Fall ist (CATHCART-RAKE et al. 1975, ZIMMERMANN et al. 1990, IGARASHI et al 1987).

Ein Erklärungsansatz wäre eine eventuell verzögerte Bildung von Hippursäure aus den Precursorsubstanzen oder deren verzögerte Absorption bei dem vorliegenden CaOx-Steinpatienten-Kollektiv. Studien zu dieser Thematik liegen jedoch nicht vor. Ausschlaggebend könnte hier der Altersunterschied sein, den die Patienten mit $46,8 \pm 11,91$ und die Gesunden mit $31,8 \pm 3,87$ Jahren aufwiesen, wie auch TEMELLINI et al. (1993) und SIQUEIRA & PAIVA (2002) beobachteten (Kap. 3.10).

Der geringere Ausscheidungswert von Hippursäure unter freier Kost, den STEFFES et al. (1997) ($1,53 \pm 1,18$ mmol/d, n=42 Patienten vs. $12,9 \pm 8,4$ mmol/d, n= 38 Gesunde) und STEFFES & HESSE (1998) ($3,87 \pm 2,91$ mmol/d, n=46 Patienten vs. $5,27 \pm 3,46$ mmol/d, n= 67 Gesunde) statistisch bei CaOx-Steinpatienten nachweisen konnten, wurde in der vorliegenden Studie unter Standardkost nicht beobachtet. Zwar wiesen die Patienten einen leicht geringeren Basalwert auf als die gesunden Probanden, der aber nicht signifikant war ($p=0,107$).

Nach Verabreichung von 1,5 g/d Na-Benzoat (=10,4 mmol Benzoesäure) an gesunde Probanden wäre der theoretische Ausscheidungswert von HA unter Annahme einer 1 %igen Kopplung von BA an Glucuronsäuren um 10,3 mmol erhöht. Die tatsächliche Erhöhung lag bei 9,24 mmol/d und kommt damit dem erwarteten Wert sehr nah. Hier

ist anzumerken, dass die Unbedenklichkeitsgrenze für Na-Benzoesäure bei $< 0,5$ g/d liegt, wobei auch bei Dosen von ≤ 4 g/d keine Gefahr der Akkumulation gegeben ist (BELITZ & GROSCH 1992).

Die Oxalsäureausscheidung erreichte bei gesunden Probanden der Studie I ein Maximum nach Verabreichung von Pflaumengetränk (Mehrzufuhr an Oxalsäure: $98,01 \mu\text{mol}$ (hierbei betrug die Mehrausscheidung $56 \mu\text{mol}$), war aber im Gegenteil zum Konsum von Preiselbeersaft (Mehrausscheidung von $48 \mu\text{mol}$ bei einer Mehrzufuhr von $55,11 \mu\text{mol}$) nicht signifikant. Auch GETTMAN et al. (2005) beobachteten einen signifikanten Anstieg der Oxalsäureausscheidung bei 12 gesunden Probanden und 12 CaOx-Steinpatienten nach 7-tägigem Konsum von 1 Liter Preiselbeersaft unter Standardkost. Eine gegensätzliche Beobachtung machten McHARG et al. (2003). Hier wurde nach 14-tägiger Verabreichung von 500 ml Preiselbeersaft an 20 männliche gesunde Probanden eine signifikante Reduktion der Oxalsäureausscheidung beobachtet ($0,16$ vs. $0,11$ mmol/24h). Allerdings ist hier anzumerken, dass diese Studie nicht unter Standardkost durchgeführt wurde.

Auffällig an den vorliegenden Ergebnissen ist die nahezu doppelte Konzentration von Oxalsäure in Pflaumengetränk als in Preiselbeersaft, was eine unterschiedliche Verfügbarkeit der Oxalsäure aus diesen Säften belegt. Aus diesem Grund und wegen der effektiveren HA-Ausscheidung wurden die folgenden Studien nur noch mit Pflaumengetränk durchgeführt. Im circadianen Ausscheidungsprofil konnte jedoch bei beiden Säften in einzelnen Fraktionen eine signifikante Erhöhung der Oxalsäureausscheidung beobachtet werden. Dies macht die Bedeutung der Betrachtung einzelner Fraktionen sehr wichtig, da alleine im 24-h-Harn dieses Risiko oftmals nicht abgeschätzt werden kann durch das Nivellieren der Konzentrationsspitzen.

Ein Erklärungsansatz der unterschiedlichen Bioverfügbarkeit von Oxalsäure aus Pflaumen- und Preiselbeersaft ist die vergleichsweise hohe Calciumkonzentration in Pflaumengetränk ($13,0$ mmol/l) gegenüber der niedrigeren in Preiselbeersaft ($2,1$ mmol/l).

In einer Studie mit 8 gesunden Probanden unter Standardkost fanden VOSS et al. (2004) eine um ca. 70 % signifikant reduzierte Absorption von Oxalsäure nach

Verabreichung von einmal 10 mmol Calcium zusammen mit 0,37 mmol Na- $^{13}\text{C}_2$ Oxalat ($8,8 \pm 3,49\%$ vs. $2,6 \pm 1,53\%$). Bei 10 Calciumstein-Patienten fanden JANSEN et al. (1999) nach einer Belastung mit 1,0 g (=24,95 mmol) Calcium unter standardisierten Ernährungsbedingungen eine signifikante Reduktion der Oxalsäureausscheidung von 0,355 mmol/24h auf 0,330 mmol/24h. Die Erklärung ist folgende: Im Gastrointestinaltrakt können die vorhandenen Calciumionen die Oxalsäureionen zu einem nicht mehr resorbierbaren Molekül komplexieren (CURHAN et al. 1993, 1997).

Auch die höhere Magnesiumkonzentration in Pflaumengetränk als in Preiselbeersaft (6,28 vs. 1,70 mmol/l) liefert einen, wenn auch weniger effektiven, Erklärungsansatz. So fanden VOSS et al. (2004) in oben zitierter Studie ebenfalls eine um ca. 31 % signifikant reduzierte Absorption der Oxalsäure nach Verabreichung von 10 mmol Mg zusammen mit 0,37 mmol Na- $^{13}\text{C}_2$ Oxalat ($8,8 \pm 3,49\%$ vs. $6,1 \pm 2,26\%$). ZIMMERMANN et al. (2005) konnten diesen Effekt bei gleichem Versuchsaufbau und 6 gesunden Probanden in insgesamt 54 Testdurchläufen bestätigen. Sie fanden eine signifikant reduzierte Oxalsäureabsorption ($8,6 \pm 2,83\%$ vs. $5,2 \pm 1,40\%$).

Auch hier liegt die Ursache in einer schwer löslichen Komplexbildung aus Magnesium und Oxalat im Gastrointestinal-Trakt.

In einer Studie zur Bioverfügbarkeit von Oxalsäure aus Preiselbeersaft mit acht gesunden Probanden fanden BRINKLEY et al. (1981) einen negativen Wert (-1,8 %) für diese. Die Ausscheidung der Oxalsäure sank nach Verabreichung von 500 ml Preiselbeersaft in einer Beobachtungsphase von 8 Stunden um 0,4 mg und gleicht somit den Ergebnissen von MCHARG et al. (2003).

Dagegen spricht eine Untersuchung von TERRIS et al. (2001). Die Arbeitsgruppe fand nach siebentägiger Verabreichung von zwei Preiselbeer-Konzentrat-Tabletten täglich an fünf gesunde Probanden eine signifikante Erhöhung der Oxalsäureausscheidung um 43,4% (29,0 vs. 41,2 mg/24h). Die Aufnahme an Oxalsäure durch die Konzentrat-Tabletten betrug dabei nach Berechnungen dieser Arbeitsgruppe 363 mg/d (ca. 4,033 mmol) und liegt deutlich über der verabreichten Menge durch Preiselbeersaft in vorliegender Studie (55,11 μmol). Daher kann ein Vergleich hier nur bedingt gezogen werden.

Eine weitere Möglichkeit zur Erklärung der nahezu identischen Oxalsäureausscheidung nach Konsum beider Säfte könnte im vermuteten unterschiedlichen Vitamin C-Gehalt derselben liegen. Durch die Oxidation von Ascorbinsäure entsteht im intermediären Stoffwechsel Oxalsäure (Abb. 5). LEVINE et al. (1996) beschrieben in einer sechsmonatigen Studie einen signifikanten Anstieg der Oxalsäureausscheidung nach Verabreichung von 1g Vitamin C an 7 gesunde Probanden. Auch MASSEY et al. (2005) konnten nach Applikation von 2 x 1g Vitamin C sowohl bei CaOx-Steinpatienten als auch bei Gesunden eine erhöhte endogene Synthese der Oxalsäure beobachten. Zudem stellte diese Arbeitsgruppe nach der Applikation auch höhere intestinale Absorptionsraten von Oxalsäure in beiden Gruppen fest. KEßLER et al. (2002) führen auf den Vitamin C-Effekt auch die signifikante Erhöhung der Oxalsäureausscheidung nach Verabreichung von 330 ml schwarzen Johannisbeersaft (30 mg Vit C/100ml) an 12 gesunde männliche Probanden zurück.

Von der Firma Rabenhorst konnten keine Angaben zum Gehalt von Vitamin C in beiden Säften gemacht werden. In Pflaumengetränk sei lediglich in Spuren Vitamin C enthalten.

Preiselbeeren enthalten 12 mg Vit C pro 100 g (SOUCI et al. 2006). Für getrocknete Pflaumen wird ein Wert von 5 mg Vit C pro 100 g angegeben. Bei einer Rückverdünnung entspräche dies einem ungefähren Frischgewicht von 160 g Pflaumen. Bezogen auf 100 g entspräche dieses ungefähr 3 mg Vit C. Unter Berücksichtigung des max. 3 %igen Zusatzes von Zitronensaft zum Trockenpflaumenauszug wäre die theoretische Konzentration 4,5 mg Vit C pro 100 g Pflaumengetränkgetränk. Allerdings sind dabei noch nicht die Zubereitungsverluste, die sich aus Verarbeitung und Pasteurisierung ergeben, berücksichtigt. Der ware Wert wird also unterhalb von 4,5 mg Vit C pro 100g Getränk liegen, zumal auch anzunehmen ist, dass durch die Lagerung des Saftes weitere Verluste zu erwarten sind, wie von SEIDLER et al. (2005) in Orangensaft nachgewiesen. Damit liegt der erwartete Vit C-Gehalt in Pflaumengetränk unter dem angenommenen Wert für Preiselbeersaft, ebenfalls unter Berücksichtigung von Zubereitungs- und

Lagerverlusten. Verglichen mit den höheren Dosen an Vitamin C in den genannten Studien wird dieser Effekt jedoch eine geringfügige Rolle spielen.

Ob nun ein durch die Hippursäurebildung erzeugter Mangel an Glycin (ATANASSOVA, persönliche Mitteilung 1996) stattfand und ein möglicher Effekt der damit verbundenen reduzierten Oxalsäureausscheidung nur durch die orale Aufnahme von Oxalsäure überdeckt wurde, ließ sich durch die Studie I nicht ermitteln. Dazu wurde in der Studie II Na-Benzolat verabreicht. Hier konnte eine geringfügige, jedoch nicht signifikante Senkung der Oxalsäureausscheidung beobachtet werden. ATANASSOVA et al. (1996, persönliche Mitteilung) fanden dagegen nach Verabreichung der gleichen Dosis Na-Benzolat an Gesunde und Harnsteinpatienten, allerdings über einen Zeitraum von 21 Tagen, eine signifikante Reduktion der Oxalsäureausscheidung.

Diese Beobachtung rechtfertigt jedoch nicht den Beweis eines erzeugten Glycinmangels, zudem Glycin als nicht essenzielle Aminosäure vom menschlichen Körper aus anderen Aminosäuren gebildet werden kann.

Die Ergebnisse der Oxalsäureausscheidung konnten nach Verabreichung von Pflaumengeränk an gesunde Probanden und Patienten der Studie II bestätigt werden, wobei die Patienten hier einen signifikanten Anstieg aufwiesen. Ausschlaggebend ist hier mit größter Wahrscheinlichkeit der Effekt der Oxalsäure-Hyperabsorption bei Patienten. In einem Patientenkollektiv (n=120) fanden VOSS et al. (2006) in 45,8% der Fälle eine Oxalsäurehyperabsorption (Absorptionswerte > 10%) gegenüber 28,3% in einem gesunden Kollektiv (n=120).

Ebenso ist es interessant anzumerken, dass für das hier untersuchte Patientenkollektiv Daten zur Calciumabsorption vorliegen. Der Calciumabsorptionstest (HESSE et al. 1994) wird standardmäßig bei allen stationären Calcium-Steinpatienten der Urologischen Klinik durchgeführt. Demnach wurden 12 Patienten als Ca-Hyperabsorber und 5 Patienten als Ca-Normoabsorber eingestuft.

Bei einem getrennten Vergleich der Normo- und Hyperabsorber bzgl. der Oxalsäureausscheidung nach Verabreichung von Pflaumengeränk konnte nur bei den Ca-Hyperabsorbern eine signifikante Erhöhung der Oxalsäureausscheidung

beobachtet werden ($0,337 \pm 0,0375$ vs. $0,393 \pm 0,0376$, $p=0,015$). Erklärbar ist dieses Ergebnis durch das nun weniger zur Komplexbildung mit Oxalsäure verfügbare Calcium im Darm, sodass nun auch mehr Oxalsäure absorbiert werden kann unabhängig von einer möglichen Oxalsäurehyperabsorption. Dieses Ergebnis ist vereinbar mit der zuvor erwähnten Studie von JANSEN et al. (1999), die bei einem getrennten Vergleich von nun neun Ca-Hyper- und sechs Ca-Normoabsorbern nur im Ca-normoabsorbierenden Patientenkollektiv eine signifikante Senkung der Oxalsäure nach Calciumbelastung fanden (diese erweiterten Daten noch nicht publiziert).

Die im Mittel erhöhte, jedoch nicht signifikante 24-h-Ausscheidung der Oxalsäure bei Gesunden nach Konsum von Pflaumengetränk mag ebenfalls auf die Oxalsäure-Hyperabsorber zurückgehen. In der Studie I konnte bei acht von zwölf Probanden eine Erhöhung der Oxalsäureausscheidung beobachtet werden, während in der Studie II fünf von sechs Probanden eine Erhöhung zeigten. Einen Hinweis liefern auch die vergleichsweise höheren Werte des Streumaßes Standardfehler nach Konsum von Pflaumengetränk als in der Kontrollphase (s. Daten im Anhang) sowie die signifikante Erhöhung der Oxalsäure-Ausscheidung in einzelnen Fraktionen.

Sowohl Preiselbeersaft als auch Pflaumengetränk scheinen in einer trinküblichen Dosis keinen Effekt auf die Calciumausscheidung bei gesunden Probanden und CaOx-Steinpatienten (nur Pflaumengetränk) auszuüben. Bei Betrachtung der Mehrzufuhr an Calcium in Höhe von $0,58$ mmol/d durch 330 ml Preiselbeersaft (Calciumzufuhr durch 330 ml Preiselbeersaft abzüglich Calciumzufuhr durch 330 ml des ersetzten Wassers), der ohnehin eine geringe Ca-Konzentration aufweist und einer durchschnittlichen Ca-Absorptionsrate von $20-40\%$ bei gesunden Erwachsenen, ist eine Mehrausscheidung auch weniger zu erwarten.

Die begleitende Komponente Oxalsäure wird dabei eine geringe Rolle spielen, betrachtet man ihre Mehrzufuhr von $0,055$ mmol. Im alkalischen Milieu des Dünndarms ist die Oxalsäure mit pK_{OXS} -Werten von $1,46$ und $4,40$ nahezu vollständig dissoziiert und könnte theoretisch $0,055$ mmol Ca^{2+} -Ionen also etwa nur $1/10$ des durch Preiselbeersaft verabreichten Calciums komplexieren.

Auch TERRIS et al. (2001) konnten keinen Einfluß auf die Calciumausscheidung nach Verabreichung von Preiselbeer-Konzentrat-Tabletten an Gesunde feststellen. Jedoch wurde diese Studie nicht unter Standardkost durchgeführt.

McHARG et al. (2003) fanden dagegen eine signifikante Reduktion der Calciumausscheidung bei 20 gesunden männlichen Probanden nach zweiwöchigem Konsum von täglich 500 ml Preiselbeersaft gegenüber der Kontrollphase. Im Vergleich mit einer weiteren Phase, in der ausschließlich Wasser als Flüssigkeit zugeführt wurde, konnte diese Beobachtung nicht bestätigt werden. Hier ist anzumerken, dass diese Studie nicht unter standardisierter Ernährung durchgeführt wurde. Lediglich zu beiden Belastungsphasen mit Preiselbeersaft und mit Wasser, nicht aber zur Kontrollphase wurden 3-Tage-Ernährungsprotokolle geführt. Dabei gab es zwischen den beiden Belastungsphasen laut Protokoll lediglich signifikante Unterschiede in der Zufuhr von Oxalsäure (122,36 mg/Tag in der Preiselbeersaftphase vs. 71,91 mg/Tag in der Wasserphase) und Vitamin C (204,89 mg/Tag vs. 44,01 mg/Tag) (McHARG et al. 2003)

GETTMAN et al. (2005) fanden jedoch eine signifikante Erhöhung der Calciumausscheidung bei 12 CaOx-Steinpatienten, nicht aber bei 12 gesunden Probanden nach siebentägigem Konsum von 1 Liter Preiselbeersaft täglich. Diese Studie wurde unter Standardkost durchgeführt. Möglicherweise kommt dort bei Patienten eine Ca-Hyperabsorption kombiniert mit der sehr hohen Dosis von 1 Liter Preiselbeersaft pro Tag und der höheren Konzentration von 3,8 mmol Ca/l Preiselbeersaft (vs. 2,1 mmol/l Preiselbeersaft in vorliegender Studie) zum Tragen.

Dass trotz der vergleichsweise hohen Calciumkonzentration im Pflaumengetränk (13,0 mmol/l) keine signifikante Erhöhung der Ausscheidung im Harn sowohl bei Gesunden als auch bei CaOx-Steinpatienten beobachtet wurde, kann nur zu einem geringen Teil dem zuvor diskutierten Effekt der Komplexbildung von Calcium mit Oxalsäure im Gastrointestinaltrakt zugeschrieben werden. Die Mehrzufuhr an Calcium betrug nach oben erläuterter Berechnung in der Studie I 4,2 mmol/Tag, in der Studie II bei Patienten und Gesunden 3,66 mmol/Tag. Demgegenüber steht ein Mehr-Angebot an Oxalsäure von 0,098 mmol/d. Vielmehr muss angenommen werden, dass der Saft als komplexes Lebensmittel über die analysierten und

bekanntes Daten hinaus weitere, die Absorption von Calcium beeinflussende Komponenten enthält, wie z.B. Uronsäuren. Über deren Gehalt konnte der Hersteller jedoch keine Angaben machen.

Auch bei einem getrennten Vergleich der Normo- und Hyperabsorber bzgl. der Calciumausscheidung nach Verabreichung von Pflaumengetränk konnte dennoch bei den Hyperabsorbern keine signifikante Steigung der Calciumausscheidung beobachtet werden, da die geringe Bioverfügbarkeit von Calcium aus Pflaumengetränk hier wahrscheinlich als limitierender Faktor fungiert.

Die beobachtete positive Korrelation zwischen Natriumaufnahme und Calciumausscheidung (MULDOWNY et al. 1982, CURHAN et al. 1997, SAKHAEI et al. 1993, HESSE et al. 1993) konnte in der vorliegenden Studie nach Verabreichung von Na-Benzoesäure nicht beobachtet werden, da die Mehrzufuhr an Natrium lediglich bei 10,4 mmol lag. Die Ausscheidung an Calcium blieb nahezu konstant.

Nach der vorliegenden Studie bewirkt Preiselbeersaft eine Senkung des Harn-pH-Wertes bei gesunden Probanden und ist daher vergleichbar mit den Ergebnissen von KINNEY & BLOUNT (1979). Diese Arbeitsgruppe untersuchte den Effekt von verschiedenen Dosen Preiselbeersaft (150 - 240 ml tgl. über einen Zeitraum von 6 Tagen) auf den Harn-pH-Wert an 40 gesunden Probanden unter standardisierten Ernährungsbedingungen und konnte nach Konsum aller Dosen eine signifikante Reduktion des pH-Wertes beobachten, die jedoch nicht dosisabhängig war. Auch LIGHT et al. (1972), die den inhibitorischen Effekt von Preiselbeersaft in der Harnsteinogenese untersuchte, fand eine Senkung des Harn-pH-Wertes nach Konsum unterschiedlicher Dosen bei allen fünf gesunden Probanden. In einem Patientenkollektiv mit calciumhaltigen Steinen (n=10) reagierten jedoch fünf Patienten mit einer pH-Wert-Erhöhung und fünf mit einer Senkung. Allerdings ist hier anzumerken, dass die Patienten nicht nach ihrer Steinart klassifiziert wurden.

Ebenfalls konnten GETTMAN et al. (2005) unter standardisierten Bedingungen eine signifikante pH-Wert Senkung nach Preiselbeersaft-Konsum nachweisen.

Die beobachtete tendenziell erniedrigte Citratausscheidung und die Erhöhung der Ammoniumausscheidung, die in der 4. Fraktion des 4. Belastungstages sowie an Tag

4 signifikant war, können ebenfalls durch die Untersuchungen von GETTMAN et al. (2005) bestätigt werden.

Dagegen konnten KHAN et al. (1967), BODEL et al. (1959) und AVORN et al. (1994), die den bakteriostatischen Effekt von Preiselbeersaft untersuchten, keinen säuernden Effekt von Preiselbeersaft bzw. Preiselbeerkonzentrat-Tabletten (TERRIS et al. 2001) beobachten.

Ein gänzlich gegensätzlicher Effekt wird von McHARG et al. (2003) beschrieben. Hier kam es unter Einwirkung von Preiselbeersaft zu einer signifikanten pH-Wert Erhöhung mit korrespondierender erhöhter Citratausscheidung.

Hier ist allerdings anzumerken, dass diese Studien nicht unter Standardernährung durchgeführt wurden.

Vielmehr wird der beobachtete protektive bakteriostatische Effekt von Preiselbeersaft bei Harnwegsinfektionen (AVORN et al. 1994) nicht auf die Säuerung des Harns, sondern auf die im Saft enthaltenen Proanthocyanidine zurückgeführt, die eine Adhäsion von *Escherichia coli* am Epithelgewebe des Urogenitaltraktes verhindern sollen (HOWELL et al. 1998).

Im 24-h-Harn zeigt Pflaumengetränk im gesunden Kontrollkollektiv nur in der Studie II eine signifikante pH-Wert-Senkung. In einzelnen Fraktionen kann aber auch in der Studie I eine signifikante pH-Wert-Senkung nachgewiesen werden, die mit einer signifikanten Erhöhung der Ammoniumausscheidung einhergeht, weshalb davon ausgegangen werden muss, dass auch Pflaumengetränk bei gesunden Probanden einen säuernden Effekt zeigt. Dafür spricht auch die signifikante Erhöhung der Ammoniumausscheidung in der Studie II, wobei die Citratausscheidung nahezu unverändert blieb.

BLATHERWICK & LONG (1923) konnten ebenfalls nach Verabreichung von Trockenpflaumen an gesunde Probanden eine pH-Wert-Senkung und eine erhöhte Ammoniumausscheidung beobachten.

Dass der säuernde Effekt von Preiselbeer- und Pflaumengetränk bei Gesunden nicht auf die Hippursäure zurückgeführt werden kann, wie von BLATHERWICK & LONG (1923) vermutet, bestätigt die Tatsache, dass in der vorliegenden Studie

durch die Verabreichung von Na-Benzolat keine Senkung des pH-Wertes zu beobachten war. Die Ursache des säuernden Effektes ist bislang ungeklärt.

Anders als die gesunden Probanden der Studie I und Studie II reagierten die CaOx-Steinpatienten nach Verabreichung von Pflaumengetränk. Hier kam es zu einer signifikant erhöhten Citratausscheidung, die allerdings nicht mit einer signifikanten pH-Wert-Erhöhung einherging. Der pH-Wert und die Ammoniumausscheidung blieben nahezu unbeeinflusst. Erwarten würde man bei steigender Citratausscheidung einen erhöhten pH-Wert. Möglicherweise kommt es hier aber zu einer Überlappung der Effekte, sodass der säuernde, bislang unbekannt Mechanismus, von der alkalisierenden Komponente Citrat aufgehoben wird und der pH-Wert damit unverändert bleibt. Interessant ist auch hier anzumerken, dass in einer anderen Studie Harnsteinpatienten, zwar nach Konsum von Preiselbeersaft, ebenfalls gegenteilig zu einem gesunden Kollektiv reagierten mit einer tendenziellen Erhöhung des pH-Wertes (LIGHT et al. 1972).

Ausgehend von einer ca. 5 fach höheren Citratkonzentration in Preiselbeersaft (46,8 mmol/l) als im Pflaumengetränk (9,3 mmol/l) wäre zumindest nach Konsum von Preiselbeersaft eine leichte Steigung der Citratausscheidung zu erwarten gewesen, denn das im Darm absorbierte Citrat wird zu Bikarbonat konvertiert. Die daraus resultierende metabolische Alkalose führt zur erhöhten Citratausscheidung und konsekutiv zu einem erhöhten pH-Wert im Harn (HESSE & BACH 1982).

Da die Citratausscheidung aber auch mit der Kaliumzufuhr korreliert (HESSE 2002b) und die Kaliumkonzentration im Pflaumengetränk deutlich höher ist als die im Preiselbeersaft (65,6 vs. 17,0 mmol/l) könnte zumindest dieser Aspekt z.T. die signifikant erhöhte Citratausscheidung bei CaOx-Steinpatienten, die mit einer signifikant erhöhten Kaliumausscheidung einherging, erklären. Hier ist auch anzumerken, dass zwar in beiden gesunden Kollektiven nach Pflaumengetränkconsum die Kaliumausscheidung (Mehrzufuhr: 21,62 mmol in der Studie I; 21,42 mmol in der Studie II) anstieg, diese jedoch nur in einzelnen Fraktionen signifikant erhöht war.

Im Gegensatz zu TERRIS et al. (2001) und GETTMAN et al. (2005), die eine signifikante Erhöhung der Kaliumausscheidung nach Preiselbeerkonzentrat-Tabletten respektive Preiselbeersaft beobachteten, zeigte die Kaliumausscheidung in vorliegender Studie bei Gesunden nach Preiselbeersaftkonsum (Mehrzufuhr: 5,57 mmol K) allenfalls eine geringe Tendenz nach oben.

Die Magnesiumausscheidung scheint Preiselbeersaft nach der vorliegenden Studie bei Gesunden nicht zu beeinflussen. Bei einer Mehrzufuhr von 0,455 mmol Mg und durchschnittlichen Absorptionsraten von 20-30% würde man eine klinisch relevante Erhöhung der Mg-Ausscheidung auch nicht erwarten. Auch McHARG et al. (2003) konnten keinen Einfluss von Preiselbeersaft auf die Magnesiumausscheidung bei gesunden Probanden, allerdings nicht unter Standardkost, feststellen. Ebenso konnten GETTMANN et al. (2005) in der zuvor schon beschriebenen Studie im gesunden Kontroll-Kollektiv eine Beeinflussung der Mg-Ausscheidung durch Preiselbeersaft nicht nachweisen.

Dagegen wurde in der Studie von TERRIS et al. (2001) nach Verabreichung von Preiselbeer-Konzentrat-Tabletten an gesunde Probanden eine signifikante Erhöhung der Magnesiumausscheidung beobachtet. Diese Beobachtung dürfte auf eine deutlich höhere Magnesium-Konzentration (ähnlich der Oxalsäurekonzentration) und damit Mehrzufuhr in den Tabletten zurückzuführen sein, als es der Mehrzufuhr durch Preiselbeersaft entspricht.

Bei Pflaumengetränk, der eine fast vierfach höhere Konzentration an Mg aufweist (6,28 mmol/l) als Preiselbeersaft würde man eine Erhöhung der Mg-Ausscheidung erwarten. Tatsächlich konnte weder in der Vor- noch in der Studie II die Ausscheidung bei Gesunden signifikant erhöht werden. In der Mg-Verfügbarkeit wird Oxalsäure, wie schon bei der Calciumabsorption, eine eher geringere Rolle spielen. Die hohe Calciumkonzentration im Pflaumengetränk (13,00 mmol/l) wird dabei eher ausschlaggebend sein, da Calcium neben weiteren Komponenten, die Absorption von Mg beeinflusst.

Interessant ist jedoch die Tatsache, dass im Patientenkollektiv die Mg-Ausscheidung nach Pflaumengetränkconsum signifikant anstieg. Hier betrug bei einer Mehrzufuhr von 1,83 mmol Mg die Mehrausscheidung 0,86 mmol Mg. Diese gegensätzliche

Beobachtung zwischen einem gesunden und einem CaOx-Steinpatienten Kollektiv machten auch GETTMANN et al. (2005). Hier stieg die Mg-Ausscheidung ebenfalls nur im Patienten-Kollektiv signifikant an, allerdings nach dem Konsum von Preiselbeersaft. Diese Arbeitsgruppe liefert für dieses Ergebnis jedoch keinen Erklärungsansatz.

Der signifikant geringere Mg-Basalwert der Patienten im Vergleich zum gesunden Kontroll-Kollektiv bei nahezu gleicher Mg-Zufuhr unter Standardkost (s. Anhang), ist damit zu erklären, dass mit steigendem Alter die Magnesiumausscheidung kontinuierlich abnimmt (ROBERTSON WG 1976). Das Patientenkollektiv weist mit $46,82 \pm 11,91$ Jahren ein deutlich höheres Durchschnittsalter auf als das gesunde Vergleichs-Kollektiv ($31,83 \pm 3,87$ Jahre). Dass CaOx-Steinpatienten tendenziell weniger Mg ausscheiden als Gesunde wurde ebenso häufig belegt wie widerlegt (HESSE & BACH 1982). Daher kann die hier niedrigere Mg-Ausscheidung nicht sicher auf den Krankheitsstatus zurückgeführt werden.

Warum nun CaOx-Steinpatienten offenbar über eine bessere Mg-Bioverfügbarkeit aus Pflaumengetränk verfügen als Gesunde, ist schwer nachzuvollziehen. Auch ein getrennter Vergleich nach Ca-Hyper- und Normoabsorbern lässt keine Rückschlüsse zu, da sich hier keine signifikanten Unterschiede ergeben. Ob indirekt die bei Patienten vermehrt auftretende Oxalsäurehyperabsorption eine Rolle spielt, lässt sich schwer nachvollziehen. Selbst wenn die mehr zugeführte Oxalsäure zu 100% absorbiert würde, könnten theoretisch - bedingt durch diesen Effekt - lediglich 0,055 mmol Mg mehr absorbiert werden. Die tatsächliche Mehrausscheidung betrug jedoch 0,85 mmol/Tag. In dieser Frage besteht weiterer Forschungsbedarf.

Der Risikofaktor Harnsäure erfuhr erwartungsgemäß in allen Kollektiven weder durch die Verabreichung von Pflaumen-, Preiselbeersaft, noch Na-Benzoesäure nennenswerte Veränderungen, da die Purinhalte für Pflaumen (64 mg Gesamtpurine/100g Trockenpflaumen; SOUCI et al. 2006) und Preiselbeeren als sehr gering angegeben werden (ELMADFA et al. 1992/93). Mc HARG et al. (2003) können dieses Ergebnis bestätigen.

Jedoch beschreiben GETTMANN et al. (2005) eine signifikante Reduktion der Harnsäureausscheidung und -Serumkonzentration sowohl bei Gesunden als auch

bei CaOx-Steinpatienten und vermuten, dass Preiselbeersaft sowohl die Harnsäuresynthese als auch dessen renales handling moduliert. Ebenso konnten TERRIS et al. (2001) in der zuvor beschriebenen Studie einen harnsäuresenkenden Trend, hervorgerufen durch Preiselbeerkonzentrat-Tabletten, beobachten.

Allein im circadianen Verlauf konnte im gesunden Kontroll-Kollektiv nach Pflaumengetränk-Konsum in einer Fraktion die Harnsäureausscheidung signifikant gesenkt werden, was sich in der Tagesausscheidung widerspiegelte. Die Vermutung von QUICK (1931), der eine Reduktion der Harnsäureausscheidung nach Verabreichung von 6 g Natriumbenzoat an eine gesunde Versuchsperson beobachtete und dafür einen momentanen vorübergehenden Mangel an Glycin, welches für die Harnsäuresynthese nicht mehr zur Verfügung steht, verantwortlich macht, kann dennoch nicht bestätigt werden.

Nach vorliegender Studie hat Preiselbeersaft keinen Einfluss auf das Harnvolumen. So konnte weder in der Tagesausscheidung noch im circadianen Verlauf eine signifikante Veränderung des Volumens und des damit zusammenhängenden spezifischen Gewichtes beobachtet werden. Auch GETTMANN et al. (2005) beobachteten weder bei Gesunden noch bei CaOx-Steinpatienten einen Einfluß von Preiselbeersaft auf das Harnvolumen. Ebenso fanden TERRIS et al. (2001) keine Veränderung des Harnvolumens nach Preiselbeerkonzentrat-Tabletten.

McHARG et al. (2003) dagegen fanden in der zuvor beschriebenen Studie eine signifikante Erhöhung des Volumens bei gesunden Probanden, wobei hier wiederholt anzumerken ist, dass diese Studie nicht unter standardisierten Ernährungsbedingungen durchgeführt wurde und das erhöhte Harnvolumen eher auf eine insgesamt höhere Flüssigkeitszufuhr während des Preiselbeersaftkonsums als in der Kontrollphase zurückzuführen ist. Dafür spricht auch, dass diese Arbeitsgruppe im Vergleich zur Belastungsphase mit Wasser keine signifikante Erhöhung des Volumens feststellen konnte. Daher muss davon ausgegangen werden, dass der Konsum von Preiselbeersaft das Harnvolumen nicht beeinflusst.

Auch Pflaumengetränk scheint keinen relevanten Einfluß auf das Harnvolumen bei Gesunden und Patienten auszuüben. BLATHERWICK & LONG (1923) und CATHCART-RAKE et al. (1975) konnten nach Verabreichung von Trockenpflaumen

ebenso keine Änderung des Harnvolumens beobachten. Jedoch wurden hier nur zwei respektive fünf Probanden über einen Zeitraum von mehreren Tagen beobachtet.

In der vorliegenden Studie kam es allein im circadianen Verlauf nach Verabreichung von Pflaumengetränk in einigen Fraktionen zu einem signifikant reduzierten Volumen, das sich auch in dieser Tagesausscheidung zeigte. Damit einher ging an diesem Tag in einigen Fraktionen eine signifikant erniedrigte Natrium- und Chloridausscheidung, was für einen erhöhten Schweißverlust spricht, der möglicherweise auf klimatische Gegebenheiten zurückzuführen ist, da sportliche Aktivitäten und körperliche Anstrengungen während der Studienphasen nicht erlaubt waren.

Korrespondierend dazu erhöhte sich das spezifische Gewicht in einer Fraktion signifikant. In der Studie II wurde ebenfalls eine signifikante Erhöhung des spezifischen Gewichtes beobachtet, jedoch blieben das Harnvolumen, sowie die Natrium- und Chloridausscheidung unverändert.

Dass am 4. Tag nach Preiselbeersaftkonsum die Natrium- und Chloridausscheidung ebenfalls signifikant reduziert war, spricht auch hier für einen erhöhten Schweißverlust durch klimatische Gegebenheiten als den Einfluss von Preiselbeersaft, was auch GETTMANN et al. (2005) und McHARG et al. (2003) bestätigen, da sie keinen Einfluss von Preiselbeersaft auf die Natrium- und Chloridausscheidung beobachten konnten. Allein TERRIS et al. (2001) fanden bei Gesunden eine signifikant erhöhte Ausscheidung an Natrium nach Verzehr der Preiselbeerkonzentrat-Tabletten bei unverändertem Harnvolumen, was möglicherweise auf die Na-Konzentration in den Tabletten zurückzuführen ist. Hierzu gibt es allerdings keine Angaben.

Das signifikant reduzierte Harnvolumen um ca. 400 ml nach Verabreichung von Na-Benzolat (10,4 mmol Na) und das damit verbundene signifikant erhöhte spezifische Gewicht könnte auf die Wasserretention durch die Natriumeinnahme zurückgeführt werden. Dieses würde auch erklären, warum keine signifikant erhöhte Natriumausscheidung zu beobachten war.

Die Beobachtung der signifikanten Reduktion der Sulfatausscheidung nach Konsum beider Säfte konnte in der Studie II (hier nur Pflaumengetränk) weder bei Gesunden noch im Patientenkollektiv bestätigt werden. GETTMANN et al. (2005) konnten einen Einfluß von Preiselbeersaft auf die Sulfatausscheidung weder im gesunden Kollektiv noch bei CaOx-Steinpatienten beobachten. Zur sicheren Abklärung wären weitere Studien nötig.

Die signifikante Reduktion der Phosphatausscheidung, die McHARG et al. (2003) nach Verabreichung von Preiselbeersaft gegenüber der Kontrollphase, nicht aber gegenüber der Belastungsphase mit Wasser fanden, konnte durch die vorliegende Studie und GETTMANN et al. (2005) nicht bestätigt werden. Daher muss davon ausgegangen werden, dass die Phosphatausscheidung durch Preiselbeersaft unbeeinflusst bleibt. Selbst die Verabreichung von Preiselbeerkonzentrat-Tabletten wirkte sich nicht auf die Phosphatausscheidung aus (TERRIS et al. 2001).

Ebenso hat Pflaumengetränk nach vorliegender Studie keinen Einfluss auf die Phosphatausscheidung.

Wie zu erwarten, blieb auch die Kreatininausscheidung in allen Kollektiven durch die Verabreichung der beiden Säfte unbeeinflusst.

Im 24h-Harn konnte zwar in den Studien I und II nach Preiselbeersaft- bzw. Pflaumengetränkconsum eine signifikante Erhöhung der relativen Übersättigung für CaOx nicht nachgewiesen werden. Jedoch kam es im circadianen Verlauf des 4. Tages der Studie I in der Fraktion zwischen 20:00 und 23:00 nach Konsum beider Säfte zu einem signifikanten Anstieg der RS_{CaOx} . Dieses macht wiederum die Betrachtung des circadianen Verlaufes so wichtig, da allein durch die Interpretation des 24-h-Harns das Risiko nicht zuverlässig abgeschätzt werden kann.

GETTMANN et al. (2005) können dieses Ergebnis insofern verifizieren, als sie im Patientenkollektiv nach Preiselbeersaftconsum eine signifikante Erhöhung der RS_{CaOx} fanden. Ebenso fanden auch TERRIS et al. (2001) eine Erhöhung der RS_{CaOx} durch Preiselbeerkonzentrat-Tabletten und führen dies auf die signifikant erhöhte Oxalsäureausscheidung zurück.

Von daher muss davon ausgegangen werden, dass sowohl Preiselbeersaft als auch Pflaumengetränk (hier zumindest in den gesunden Kontrollkollektiven) die relative Übersättigung für CaOx signifikant zu erhöhen vermögen. In Anbetracht des säuernden Effektes und der Erhöhung der Oxalsäureausscheidung ist eine Erhöhung der RS_{CaOx} auch zu erwarten.

Dass McHARG et al. (2003) aufgrund der zuvor beschriebenen Ergebnisse eine signifikante Reduktion der RS_{CaOx} gegenüber der Kontrollphase, nicht jedoch gegenüber der Belastungsphase mit Wasser fanden, war zu erwarten, sollte jedoch nicht überbewertet werden, da die Studienbedingungen, wie schon zuvor erwähnt, nicht standardisiert waren.

Im hier untersuchten Patientenkollektiv standen der signifikant erhöhten Oxalsäureausscheidung eine signifikant erhöhte Citrat- und Magnesiumausscheidung gegenüber, daher kam es zu keiner signifikanten Veränderung der RS_{CaOx} nach Pflaumengetränkconsum. Auch bei einem getrennten Vergleich der Ca-Hyper- und -Normoabsorber konnte eine signifikante Veränderung der RS_{CaOx} nicht nachgewiesen werden. Interessant wäre hier, den circadianen Verlauf zu testen, da nicht auszuschliessen ist, dass die RS_{CaOx} eventuell auch sinkende Tendenzen zeigen könnte, wie schon im 24-h-Harn.

Die relative Übersättigung für Harnsäure vermögen in vorliegender Studie sowohl Preiselbeer- als auch Pflaumengetränk im gesunden Kontrollkollektiv zu erhöhen, was im wesentlichen durch den säuernden Effekt der Säfte zu erklären ist. Auch GETTMANN et al. (2005) fanden ein erhöhtes Risiko für die relative Übersättigung für Harnsäure nach Preiselbeersaftconsum sowohl bei Gesunden als auch bei CaOx -Steinpatienten.

Wiederum erzielten McHARG et al. (2003) in Übereinstimmung mit deren weiteren Ergebnissen ein gegenteiliges Ergebnis.

TERRIS et al. (2001) konnten keine Beeinflussung der RS_{HS} nach Verzehr der Preiselbeerkonzentrat-Tabletten beobachten, was auch zu erwarten war, da weder der pH-Wert noch das Volumen eine Änderung erfuhr.

Dass bei CaOx-Steinpatienten kein Einfluss von Pflaumengetränk auf die RS_{HS} nachgewiesen werden konnte, liegt in der Hauptsache am unveränderten pH-Wert als auch am unveränderten Harnvolumen in diesem Kollektiv.

Auf die relative Übersättigung für Brushit hat nach den vorliegenden Ergebnissen Preiselbeersaft keinen Einfluss. Da die Calcium- und Phosphatausscheidung unverändert blieben, würde man aufgrund des säuernden Effektes allenfalls eine geringe Reduktion der RS_{BRU} erwarten. Offenbar erreicht jedoch der säuernde Effekt in der hier verabreichten Dosis für die RS_{BRU} keine klinische Relevanz.

GETTMANN et al. (2005) können eine signifikante Reduktion der RS_{BRU} nur im Gesamtkollektiv (Patienten und Gesunde) feststellen. In diesem Gesamtkollektiv waren die Calciumausscheidung signifikant erhöht, die Phosphatausscheidung unverändert und der pH-Wert erniedrigt. Bei getrennter Betrachtung der beiden Kollektive kann dieses Ergebnis der reduzierten RS_{BRU} jedoch für keines der Kollektive aufrecht erhalten werden.

Die signifikante Reduktion der RS_{BRU} , die McHARG et al. (2003) nach Preiselbeersaftkonsum im Gegensatz zur Kontroll- aber nicht zur Wasserphase fanden, ist zurückzuführen auf die dort beobachtete Volumenerhöhung und die reduzierte Calcium- und Phosphatausscheidung, die den Effekt der pH-Wert-Erhöhung kompensieren.

Die Wirkung von Pflaumengetränk auf die relative Übersättigung für Brushit kann nach den vorliegenden Ergebnissen nicht eindeutig geklärt werden, da lediglich im gesunden Kollektiv der Studie II eine signifikante Reduktion der RS_{BRU} korrespondierend mit einem signifikant reduzierten pH-Wert, beobachtet werden konnte. In der Studie I konnte dieses Ergebnis, auch im circadianen Verlauf, nicht beobachtet werden.

Trotz der säuernden Wirkung von Preiselbeersaft konnte im gesunden Kollektiv weder im circadianen Verlauf noch im 24-h-Harn die relative Übersättigung für Struvit nach dem Konsum des Saftes signifikant reduziert werden. Offensichtlich ist hier die pH-Wert-Senkung zusammen mit der unveränderten Mg-Ausscheidung nicht von klinischer Relevanz.

Für Pflaumengetränk lässt sich - wie schon bei RS_{BRU} - keine eindeutige Aussage treffen. Auch hier kam es allein im gesunden Kollektiv der Studie II zu einer signifikanten Reduktion der relativen Übersättigung für Struvit, die wiederum auf die pH-Wert Senkung zurückzuführen ist. Im Patientenkollektiv blieb die relative Übersättigung für Struvit trotz signifikant erhöhter Mg-Ausscheidung unbeeinflusst.

Der Einfluss von Na-Benzoesäure auf die Sättigungsverhältnisse im 24-h-Harn, beschränkte sich in vorliegender Studie allein auf die relative Übersättigung für CaOx. Hier kam es nach Verabreichung von 1,5 g Na-Benzoesäure aufgrund der signifikanten Volumenreduktion und des erhöhten spezifischen Gewichtes zu einer signifikant erhöhten RS_{CaOx} .

Mit der Berechnung der relativen Übersättigung können nur die hier analysierten Harnparameter erfasst werden, zur Zeit jedoch noch nicht die Hippursäure. Damit kann ein möglicher inhibitorischer Effekt der Hippursäure nicht nachgewiesen werden. Aus diesem Grunde wurde ein Kristallisationsmodell in den nativen Harnen angewandt. Mit diesem Modell werden alle Harnkomponenten direkt erfasst. Allerdings können möglicherweise inhibitorische Eigenschaften der Hippursäure durch veränderte promotorische Substanzen im Harn nach Verabreichung von Pflaumengetränk nicht zuverlässig nachgewiesen werden, so dass hier lediglich ein Nettoeffekt gezeigt werden kann.

Aus diesem Grund wurde zusätzlich an gesunde Probanden Na-Benzoesäure verabreicht mit der Intention einer bis auf die Hippursäureausscheidung nahezu unveränderten Harnzusammensetzung, aber auch mit der Möglichkeit einer durch einen erzeugten Glycinmangel signifikant reduzierten Oxalsäureausscheidung.

Nach Verabreichung von Pflaumengetränk blieb der *BONN-Risk-Index* im gesunden Kollektiv nahezu unverändert während bei CaOx-Steinpatienten eine deutliche, jedoch nicht signifikante Senkung zu beobachten war. (Fünf Patienten zeigten eine Reduktion, drei Patienten eine Erhöhung des BRI). Um hier sichere Aussagen zu treffen, wäre ein weitaus größeres Patientenkollektiv und eine Klassifizierung der Patienten in Calcium- und Oxalsäurehyperabsorber angebracht.

Dazu sei erwähnt, dass LIGHT et al. (1992), die den inhibitorischen Effekt von Preiselbeersaft in der Harnsteingese an 10 Patienten mit calciumhaltigen Harnsteinen und fünf gesunden Probanden untersuchten, im Patientenkollektiv eine signifikante Reduktion des ionisierten Calciums nach Preiselbeersaftkonsum beobachten (3,90 vs. 1,89 mg Ca/100ml, $p < 0,001$), während die Werte bei fünf gesunden Probanden unverändert blieben (3,80 vs. 3,7 mg/100ml).

Nach Verabreichung von Na-Benzolat konnte keine signifikant verringerte Oxalsäureausscheidung beobachtet werden, sodass hierdurch kein verfälschter Effekt entstehen konnte. Allein das reduzierte Volumen mit konsekutiv erhöhtem spezifischen Gewicht konnte eine zusätzliche Beeinflussung des BRI darstellen. Es wurde keine signifikante Änderung des BRI beobachtet.

Obwohl Hippursäure und Citrat in ähnlicher Weise Calcium zu komplexieren vermögen, wirkt in synthetischen Urinen bei pH 6 doch nur Citrat als starker Chelator in dem es die Konzentration freier Calciumionen verringert (LAUBE et al 2001a). Zurückzuführen ist dies auf die unterschiedlichen pH-abhängigen Ladungszustände (Citrat ≤ -3 und HA -1) und die pK-Werte ($pK_{\text{Citrat}} = 2,9; 4,3; 5,6$; $pK_{\text{HA}} = 3,65$).

Nach der Henderson-Hasselbach-Gleichung liegt bei $\text{pH} = \text{pK}$ 50% des Moleküls dissoziiert vor. Bei physiologischen pH-Werten zwischen 5,8 und 6,8 ist das Citration hauptsächlich 2 und 3 fach dissoziiert. Im Gegensatz dazu ist das HA-Ion nur 1-fach dissoziiert. Bei einem pH-Wert $\geq 5,6$ sind mehr als 50% des Citrates 3-fach dissoziiert und theoretisch könnten 2 Citrationen 3 Calciumionen komplexieren (Abb. 68) Im Gegensatz dazu sind zwei HA-Anionen notwendig, um mit einem Calciumion einen Komplex zu bilden.

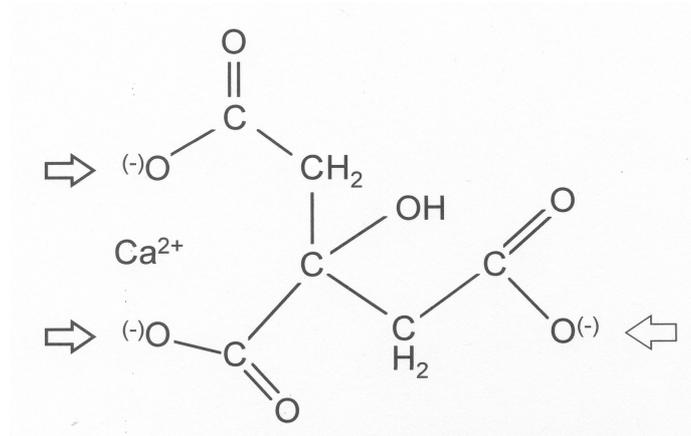


Abb. 68: Calciumcitrat-Komplex bei $pH \approx 6$

Allein aus stöchiometrischer Sicht ist Citrat als Calciumkomplexierer dreifach effektiver (bei günstigem Harn-pH-Wert) als Hippursäure, selbst bei gleicher Harnkonzentration.

In der vorliegenden Untersuchung konnte ein inhibitorischer Effekt von Hippursäure nicht beobachtet werden im Gegensatz zu den Untersuchungen von ATANASSOVA et al. 1995 und GUTZOW et al. 1991, 1993). Möglicherweise ist deren Beobachtung eines inhibitorischen Effektes von Hippursäure zurückzuführen auf die unphysiologischen pH-Wert-Bedingungen der synthetischen Lösungen ($2,7 \leq pH \leq 5,2$), in denen die Versuchsreihen mit HA durchgeführt wurden. Die Vermutung liegt nahe, dass die beobachtete Löslichkeit der Calciumoxalatkristalle nicht auf HA sondern allein auf den unphysiologisch niedrigen pH-Wert zurückzuführen ist (LAUBE et al. 2001a). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie werden durch die Beobachtung von ACHILLES et al. (1989) bestätigt, der einen sehr geringen inhibitorischen Effekt von Hippursäure nachwies.

Abschließend läßt sich sagen, daß:

1. mit einer trinküblichen Dosis von Preiselbeer- und Pflaumengetränk die Hippursäureausscheidung sowohl bei Männern als auch bei Frauen signifikant erhöht werden kann.

2. in gesunden Kollektiven weder Preiselbeersaft noch Pflaumengetränk einen inhibitorischen Einfluß auf die Calciumoxalatsteinogenese besitzen, sondern eher einen gegenteiligen Effekt ausüben, auch in Bezug auf das Risiko einer Harnsäuresteinbildung.
3. ein inhibitorischer Effekt von Hippursäure nicht nachgewiesen werden kann
4. die HA-Ausscheidung nicht invers mit der Oxalsäureausscheidung korreliert
5. CaOx-Steinpatienten nach Konsum von Pflaumengetränk offensichtlich anders reagieren als gesunde Probanden.

Hier wären weiterführende Untersuchungen in einem größeren Patientenkollektiv empfehlenswert, damit auch Subgruppen (Ca-Hyperabsorber, Ox-Hyperabsorber) näher untersucht werden könnten.

Die Untersuchungen zeigen, dass Hippursäure und ebenso Pflaumengetränk, Preiselbeersaft und Na-Benzoesäure keinen bzw. einen sehr geringen rezidivprophylaktischen Stellenwert beim Calciumoxalatsteinleiden einnehmen.

Studie IV: Fischöl - ω -3-Fettsäuren

Analog der genannten Kriterien der Studien I-III zur Sicherstellung der Compliance der Probanden wurde zur Durchführung dieser Studie ein Fischkörperölpräparat in Form von Gelatine-Kapseln gewählt. Das Präparat wurde als Fischöl-Konzentrat (Ethyylester) verabreicht. Die Menge der einzunehmenden Kapseln wurde so anwendungsfreundlich reduziert und gleichzeitig die begleitenden Komponenten minimiert.

Die verabreichte Tagesdosis von 1,5 g ω -3-Fettsäuren (900 mg EPA und 600 mg DHA) lehnte sich an die Empfehlung des Herstellers, der bei dieser Dosierung signifikante Effekte hinsichtlich atherosklerotischer Risikofaktoren nachweisen konnte (SELLMAYER et al. 1996).

Anlehnend an die Hypothese von BAGGIO & GAMBARO (1999) (Abb. 6), die im folgenden noch einmal dargestellt wird, müsste eine Verabreichung von ω -3-Fettsäuren mit einer Reduktion der Calcium- und Oxalsäureausscheidung einhergehen.

Erhöhte Arachidonsäuregehalte in den Phospholipiden der Zellmembranen von idiopathischen Calcium-Steinbildnern resultieren:

- in einer verstärkten Synthese der Prostaglandine der Serie 2, die ihrerseits wiederum
 - eine erhöhte Aktivität der 1- α -Hydroxylase bewirken. Es wird vermehrt 1,25-Dihydroxycholecalciferol synthetisiert, was eine Hyperabsorption von Ca im Darm zur Folge hat.
 - eine erhöhte Knochenresorption bewirken
 - im proximalen Tubulus den Na-K-2Cl-Cotransport inhibieren und folglich die tubuläre Reabsorption von Ca, was zu einer Hyperkalziurie führt.
- in einer Erhöhung der Protein-Kinase-Aktivität, wodurch das Bande 3 und Bande 2 Protein stärker phosphoryliert werden. Die erhöhte Phosphorylierung bewirkt einen erhöhten transmembranen Oxalatflux, der letztendlich eine Hyperoxalurie verursacht. Dieser Effekt, so wird vermutet, ist systemisch.

Ein regulatorischer Effekt von ω -3-Fettsäuren verläuft demnach zum einen über eine Senkung der AA-Konzentration in den Phospholipiden der Zellmembranen.

Zum anderen ist Eicosapentaensäure ein kompetitives Substrat für AA und konkurriert um die Cyclooxygenase-Komponente der Prostaglandinsynthetase. Analog den PGs der Serie 2 aus AA werden aus EPA PGs der Serie 3 mit anderem Wirkmechanismus gebildet (Abb.4).

Bezüglich der Oxalsäureausscheidung der gesunden Probanden konnte nach kurzfristiger Einnahme von Fischöl keine Veränderung verzeichnet werden. Im weiteren Verlauf der Studie konnte nach 30-tägiger Supplementation eine signifikante Reduktion der Oxalsäureausscheidung beobachtet werden.

Auch BAGGIO et al. (1996) fanden eine signifikant reduzierte Oxalsäureausscheidung nach 30-tägiger Supplementation von 2,25 g ω -3-Fettsäuren als Ethylester unter standardisierten Ernährungsbedingungen an sieben Calcium-Steinpatienten.

Diese Beobachtung machten auch BUCK et al. (1991) bei 12 hypercalciurischen und hyperoxalurischen rezidivierenden Steinpatienten, wobei sowohl die Dosis (1,8 g EPA, 1,2 g DHA) als auch die Verabreichungsdauer (8 Wochen) unterschiedlich war. Auch ist anzumerken, dass es zu jener Studie lediglich diätetische Anweisungen zur Calcium-, Kohlenhydrat-, Protein- und Wasseraufnahme gab.

ROTHWELL et al. (1993) dagegen konnten diesen Effekt an 18 hypercalciurischen Steinpatienten nicht nachweisen. Im Verlauf der 4-wöchigen Supplementation mit Fischöl (2,7 g EPA, 1,8 g DHA) kam es zunächst tendenziell zu einer Erhöhung, im weiteren Verlauf zu einer nicht signifikanten Reduktion der Oxalsäureausscheidung. Diese Beobachtung machten auch ITO et al. (1995), die sowohl in einem normocalciurischen (n=42) als auch hypercalciurischen (n=12) Patientenkollektiv eine nicht signifikante Erhöhung der Oxalsäureausscheidung nachwiesen (1,8 g Ethyl-EPA, 6 Wochen).

In der vorliegenden Studie konnte bei einer geringen Dosis von nur 1,5 mg/d ω -3-Fettsäuren die Oxalsäureausscheidung bereits bei Gesunden unter standardisierten Bedingungen im Gegensatz zu den Patientenkollektiven von ROTHWELL et al. (1993) und ITO et al. (1995) um 0,039 mmol/d signifikant gesenkt werden.

ROTHWELL et al. (1993) vermuten als eine Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse nach Supplementation mit ω -3-Fettsäuren die deutlich höhere basale Oxalsäureausscheidung im Patientenkollektiv von BUCK et al. (1991) als im eigenen Kollektiv ($0,739 \pm 0,19$ mmol/d vs. $0,37 \pm 0,3$ mmol/d) sowie die dortige lange Verabreichungsdauer der Supplemente von 10 Wochen, die eine sukzessive Abnahme der Oxalsäureausscheidung ermöglicht.

Gegen diese Theorie der höheren Basalwerte stehen die Ergebnisse der hier vorliegenden Untersuchung, in denen gesunde Probanden einen ähnlich niedrigen Basalwert aufwiesen wie das Patientenkollektiv von ROTHWELL et al. (1993) und trotzdem die Oxalsäureausscheidung signifikant senken konnten. Weiterhin spricht gegen diese Theorie die Beobachtung von ITO et al. (1995). Selbst nach einer Subgruppierung in Hyper- und Normooxaluriker konnte diese Arbeitsgruppe keine Reduktion der Oxalsäureausscheidung im hyperoxalurischen Kollektiv nachweisen.

Tatsache ist, dass diese Studien weder unter Standardernährung durchgeführt wurden noch die Oxalsäurezufuhr durch Ernährungsprotokolle dokumentiert wurde. Somit konnten möglicherweise geringe signifikante Änderungen nicht erfasst werden.

Der von ROTHWELL et al. (1993) vermutete Zeitfaktor scheint ebenfalls entkräftigt, wurde in der hier vorliegenden Arbeit doch das Gegenteil demonstriert. Zum anderen zeigen Bioverfügbarkeitsstudien eine rasche Inkorporation von ω -3-Fettsäuren - unabhängig ob als Ethyl- oder Glycerinester verabreicht - in Serumlipide und -phospholipide innerhalb von 14 Tagen (LULEY et al. 1990, KROKAN et al. 1993).

Eine entscheidende Frage stellt sich jedoch: Wenn die Oxalsäureexkretion durch Verringerung des transmembranen Flux sinkt, könnte es theoretisch zu einer Akkumulation von Oxalsäure im Serum kommen. Da aber vermutet wird, dass der Transportmechanismus für Oxalsäure systemisch ist, müsste in der Folge die Absorption von Oxalsäure verringert sein. Diese Frage sollte in Zukunft durch Oxalsäureabsorptionsstudien untersucht werden.

Die Calciumausscheidung zeigte sich in der vorliegenden Studie nach Verabreichung von Fischöl nahezu unverändert, was im Gegensatz zu sämtlichen vorhin genannten Studien steht.

Auffällig ist hierbei, dass in den zitierten Studien einheitlich alle Hypercalciuriker nach Verabreichung von ω -3-Fettsäuren eine signifikante Reduktion in der Calciumausscheidung zeigten.

In der vorliegenden Studie mag der Grund tatsächlich der geringere basale Ausgangswert, bedingt durch einen nichtpathologischen Calciummetabolismus des gesunden Kollektivs, sein. Dies wird auch durch ITO et al (1995) und YASUI et al. (2001) bestätigt. Eine signifikante Reduktion der Calciumausscheidung konnte in deren Studien nur in hypercalciurischen nicht aber in normocalciurischen Kollektiven nachgewiesen werden. Die Vermutung liegt nahe, dass eine hypocalciurische Wirkung von ω -3-Fettsäuren vom Ausmaß der Calciurie abhängt und deren Effekt bei einer physiologischen Calciumausscheidung gegen einen Grenzwert von Null geht.

Bezugnehmend auf die Hypothese von BAGGIO & GAMBARO (1999) müsste nach Verabreichung von Fischöl eine Reduktion der PGE₂-Ausscheidung zu beobachten sein. Die Analyse der Probanden-Harne zeigte, dass 7 Meßwerte (davon 4 Werte am Kontrolltag 5) von 4 männlichen Probanden deutlich oberhalb des Referenzbereiches von 4-21 ng/1,73m² lagen. Da nicht ausgeschlossen werden konnte, dass diese Werte pathologisch oder durch Samenkontamination entstanden waren (FRÖLICH et al. 1975), konnte über den Mittelwertvergleich keine zuverlässige Aussage getroffen werden.

DÜSING et al. (1990) beobachteten nach 6-wöchiger Verabreichung einer -im Gegensatz zur vorliegenden Studie- hohen Dosis von 3,6 g EPA und 2,4 g DHA/d an 10 gesunde Probanden unter freier Kost eine signifikante Reduktion der PGE₂-Ausscheidung, begleitet von einer signifikanten Erhöhung der PGE₃-Ausscheidung.

ITO et al. (1995) konnten bei CaOx-Steinpatienten eine Reduktion der PGE₂- und PGF_{2 α} -Ausscheidung nach 6-wöchiger Supplementation mit ω -3-Fettsäuren beobachten. Diese Reduktion war allerdings nur im Falle von PGF_{2 α} signifikant. Von Bedeutung ist auch hier die Untersuchung von BAGGIO et al. (2000), die bei hypercalciurischen CaOx-Steinpatienten eine signifikant reduzierte Plasma PGE₂-Konzentration in Verbindung mit einer signifikant reduzierten Calciumausscheidung nach Verabreichung von 2,25 g ω -3-Fettsäuren fanden.

ROTHWELL et al (1993) konnten bei Patienten ebenfalls eine signifikant reduzierte PGE₂-Ausscheidung nach Supplementation mit ω -3-Fettsäuren nachweisen. Die glomeruläre Filtrationsrate (berechnet über die Kreatinin-Clearance), die nach Vermutung von BUCK et al. (1981, 1983b) durch PGE₂ gesteuert wird, zeigte dort jedoch keine signifikante Veränderung. Auch blieb das Harnvolumen nach Verabreichung von ω -3-Fettsäuren unverändert, wie auch ITO et al. (1995) und YASUI et al (2001) bestätigen.

DÜSING et al. (1990) dagegen fanden bei Gesunden in der zuvor erwähnten Studie unter freier Kost eine erhöhte glomeruläre Filtrationsrate (ermittelt über die Inulin-Clearance) mit erhöhtem Urinvolumen. Eine Bewertung dieser Ergebnisse ist insofern erschwert, da, wie zuvor schon erwähnt, allein die Studie von BAGGIO et al. (1996) unter standardisierten Ernährungsbedingungen durchgeführt wurde .

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie hat Fischöl bei Gesunden jedoch keinen Einfluss auf das Harnvolumen weder nach 5- noch nach 30-tägiger Supplementation.

Zum Einfluß der ω -3-Fettsäuren auf den Harn-pH-Wert kann als Vergleichsstudie nur die Studie von ROTHWELL et al. (1993) zitiert werden. Diese Arbeitsgruppe fand, wie in der vorliegenden Studie bei Gesunden, in ihrem Patientenkollektiv keine Veränderung.

Die Magnesiumausscheidung zeigte nach 5-tägiger Supplementation mit Fischöl eine deutliche, wenn auch nicht signifikante Reduktion im Probanden-Kollektiv. Nach 30-tägiger Verabreichung konnte jedoch wieder ein Anstieg beobachtet werden. Ob hier in einigen Fällen eine kurzfristige intestinale „Saponifikation“ von Magnesium durch die Fettsäuren stattfand und nach einer „Gewöhnungszeit“ im Gastrointestinaltrakt dieser Effekt wieder aufgehoben wurde, lässt sich nur spekulieren.

Tatsache ist, dass ROTHWELL et al. (1993) in seinem Patientenkollektiv einen weit-aus deutlicheren Effekt verzeichnen konnten. Hier reduzierte sich die Magnesiumausscheidung sowohl nach 2- als auch nach 4-wöchiger Verabreichung signifikant. ITO et al. (1995) und Yasui et al. (2001) konnten in ihren Patientenkollektiven keine statistischen Unterschiede nach Verabreichung von EPA-Präparaten nachweisen.

Jedoch muss wiederholt angemerkt werden, dass diese Studien nicht unter Standardkost durchgeführt wurden.

Die Citratausscheidung blieb in der vorliegenden Studie an gesunden Probanden nahezu unverändert sowohl nach 5- als auch nach 30-tägiger Supplementation mit Fischöl.

Wiederum ROTHWELL et al. (1993) und ITO et al. (1995) fanden eine signifikante Reduktion der Citratausscheidung nach 2- und 4-wöchiger respektive 6-wöchiger Verabreichung von Fischöl respektive EPA-Ester an hypercalciurische Steinpapienten. Dieser Effekt ging aber nicht mit einer Reduktion des pH-Wertes einher (ROTHWELL et al. 1993).

Die Beobachtung einer zunächst tendenziellen Reduktion der Harnsäureausscheidung im gesunden Probanden-Kollektiv machten auch BUCK et al. (1991) und YASUI et al. (2001). Nach 30-tägiger Fischölsupplementation erreichte diese aber wieder nahezu das Ausgangsniveau. Dieses Ergebnis bestätigen auch ROTHWELL et al. (1993).

Eine signifikante Reduktion der Phosphatausscheidung wie ITO et al. (1995) und ROTHWELL et al. (1995) bei ihren Patientenkollektiven berichten, konnte in der vorliegenden Studie nach Verabreichung von Fischöl an Gesunde nicht beobachtet werden.

Bei der Betrachtung der übrigen Harnparameter Natrium, Kalium, Chlorid, Sulfat, Ammonium und Kreatinin kann festgestellt werden, dass in der vorliegenden Arbeit bei Gesunden eine Beeinflussung durch ω -3-Fettsäuren weder nach 5- noch nach 30-tägiger Supplementation nachgewiesen werden konnte.

Auch BUCK et al. (1991), YASUI et al. (2001), ITO et al. (1995) und ROTHWELL et al. (1993) konnten eine Beeinflussung dieser Parameter durch ω -3-Fettsäuren in ihren Patientenkollektiven nicht beobachten.

In dieser Arbeit konnten ω -3-Fettsäuren durch den oxalsäuresenkenden Effekt eine signifikante Reduktion der relativen Übersättigung für Calciumoxalat in einem gesunden Probanden-Kollektiv bewirken.

ROTHWELL et al (1993) hingegen fanden aufgrund der zunächst erhöhten Oxalsäureausscheidung eine signifikante Erhöhung der relativen Übersättigung für Calciumoxalat, die aber im weiteren Verlauf der Studie unter den Basalwert, jedoch nicht signifikant, sank.

Einen Effekt auf die relative Übersättigung mit Harnsäure und Brushit und Struvit haben ω -3-Fettsäuren nach den Ergebnissen dieser Arbeit nicht.

In der vorliegenden Arbeit konnten ω -3-Fettsäuren nach kurzfristiger Einnahme von 5 Tagen keine signifikanten Veränderungen im Harn von gesunden Probanden hervorrufen

Nach mittelfristiger Supplementierung über 30 Tage vermochten die ω -3-Fettsäuren die Oxalsäureausscheidung bei Gesunden signifikant zu reduzieren mit begleitender signifikanter Reduktion der relativen Übersättigung für CaOx.

Eine signifikante Reduktion der PGE₂-Ausscheidung konnte nicht nachgewiesen werden.

Schlussfolgernd kann gesagt werden, dass, auch in Anbetracht der unterschiedlichen Studiendesigns bezüglich der Dosis des Präparates, der Verabreichungsdauer, der untersuchten Kollektive und des Standardisierungsgrades mit den nun vorliegenden Ergebnissen unter standardisierten Ernährungsbedingungen davon ausgegangen werden kann, dass 3g Fischölkonzentrat:

1. die Oxalsäureausscheidung und
2. die relative Übersättigung für Calciumoxalat signifikant bei Gesunden senken.

Damit erschließt sich ein neuer Therapieansatz in der Behandlung von CaOx-Steinpatienten. Weitere Studien in diesem Patientenkollektiv unter kontrolliert standardisierten Bedingungen, auch unter besonderer Berücksichtigung der Hypercalciuriker und eines möglichen calciumsenkenden Effektes sind jedoch nötig, um die bisherigen Ergebnisse zu verifizieren.

Schon jetzt ist ω -3-Fettsäuren respektive Fischöl ein potenziell hoher rezidivprophylaktischer Stellenwert zuzuordnen, auch in Anbetracht zunehmender finanzieller

Knappheit, bedenkt man die Möglichkeit, den Einsatz kostenintensiver Medikamente und Therapien durch die Begleittherapie von Fischöl zu reduzieren. Dazu sei auch angemerkt, dass es bisher keine effektive Medikation zur Therapie der Hyperoxalurie gibt. Eine Supplementation mit Fischöl (1,5 g ω -3-Fettsäuren) kann daher heute schon für CaOx-Steinpatienten empfohlen werden.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Untersuchungen über kausal- und formalgenetische Aspekte der Calciumoxalat-Urolithiasis durchgeführt. Dabei sollten Erkenntnisse über den rezidivprophylaktischen Stellenwert von Hippursäure und Fischöl gewonnen werden.

Preiselbeersaft, Pflaumengetränk und Natriumbenzoat als potentielle, die Hippursäureausscheidung erhöhende Lebensmittel/Agenzien, wurden an gesunde Probanden und ausschließlich Pflaumengetränk an CaOx-Steinpatienten verabreicht

Über formalgenetische Faktoren im speziellen Hinblick auf die Hippursäure sollte ein Kristallisationsversuch Aufschluß geben (*BONN-Risk-Index*).

Der Einfluß von ω -3-Fettsäuren in Form eines Fischölkonzentrates auf die Harnzusammensetzung wurde an gesunden Probanden untersucht.

Studien I-III: Fruchtsäft/Na-Benzoesäure - Hippursäure

Preiselbeersaft bewirkte eine signifikante Erhöhung der Hippursäure- und der Oxalsäureausscheidung bei signifikant erniedrigtem Harn-pH-Wert und kann daher in der CaOx-Urolithiasis nicht empfohlen werden.

Pflaumengetränk bewirkte eine signifikante Erhöhung der Hippursäureausscheidung und eine signifikante Erhöhung der Oxalsäureausscheidung bei gesunden Probanden und bei CaOx-Steinpatienten. Im Gegensatz zum gesunden Kollektiv erhöht Pflaumengetränk bei CaOx-Steinpatienten die Citrat-, Magnesium- und Kaliumausscheidung signifikant und hat hier keinen pH-Wert senkenden Effekt, sodass im Gegensatz zu den Gesunden in einer Fraktion eine signifikante Erhöhung der RS_{CaOx} nicht zu beobachten war.

Im Kristallisationsversuch konnte ein inhibitorischer Effekt von Hippursäure nicht nachgewiesen werden.

Ebenso konnte ein indirekt protektiver Effekt der Hippursäure durch eine vermeintlich negative Korrelation mit der Oxalsäureausscheidung nicht nachgewiesen werden.

Ein rezidivprophylaktischer Stellenwert von HA in der Calciumoxalat-Steingenesese kann daher nicht angenommen werden. Ein möglicher Einsatz von Pflaumengetränk bei CaOx-Steinpatienten hinsichtlich der Citratausscheidung müsste intensiver untersucht werden unter besonderer Berücksichtigung der Subgruppen Normo- und Hyperoxaluriker.

Studie IV: Fischöl - ω -3-Fettsäuren

Durch eine 30-tägige Verabreichung von 1,5 g ω -3-Fettsäuren in Form eines Fischölkonzentrates an gesunde Probanden unter standardisierten Ernährungsbedingungen konnte die relative Übersättigung für Calciumoxalat über eine signifikante Senkung der Oxalsäureausscheidung bei sonst wenig beeinflussten Harnparametern signifikant verringert werden.

Als Mechanismus der Senkung der Oxalsäureausscheidung wird ein reduzierter zellulärer Oxalsäureflux diskutiert, der auf das veränderte Fettsäurenspektrum der Membranphospholipide und die damit einhergehenden Änderungen der Proteinkinase Aktivität und der Bande-3-Phosphorylierung zurückzuführen ist. Es wird vermutet, dass dieser Effekt systemisch ist.

Eine signifikante Reduktion der PGE₂-Ausscheidung konnte nicht nachgewiesen werden.

Um den in anderen Studien beobachteten hypocalciurischen Effekt von ω -3-Fettsäuren bei hypercalciurischen Harnsteinpatienten zu verifizieren, sind weitere Untersuchungen in diesem Patientenkollektiv nötig. Doch schon jetzt ist eine Supplementation mit Fischöl (1,5g ω -3-Fettsäuren) zur Unterstützung der Metaphylaxe des Calciumoxalat-Steinleidens zu empfehlen.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] ACHILLES W (1997)
In vitro crystallisation systems for the study of urinary stone formation.
World J Urol 15: 244-251
- [2] ACHILLES W, COORS D, REIFENBERGER B, SALLIS JD, SCHALK CH (1989)
Natural and artificial substances as inhibitors of crystal growth of calcium oxalate in gel matrices. In: Vahlensieck W, Gasser G, Hesse A, Schoeneich G (eds) Urolithiasis.
Proc 1st Eur Symp Urolithiasis Bonn pp 65-67
- [3] ADAM O (1985)
Ernährungsphysiologische Untersuchungen mit Formuladiäten: Der Stoffwechsel mehrfach ungesättigter Fettsäuren und die Prostaglandinbiosynthese beim Menschen.
Klin Wochenschr 63: 731-739
- [4] ADAM O, WOLFRAM G, ZÖLLNER N (1986)
Effect of α -linolenic acid in the human diet on linoleic acid metabolism and prostaglandin synthesis.
J Lipid Res 27: 421-426
- [5] ALBERT CM, HENNEKENS CH, O'DONNELL CJ, AJANI UA, CAREY VJ, WILLET WC, RUSKIN JN, MANSON JE (1998)
Fish consumption and risk of sudden cardiac death.
JAMA 279: 23-28
- [6] ALBERT CM, CAMPOS H, STAMPFER MJ, RIDKER PM, MANSON JE, WILLET WC, MA J (2002)
Blood levels of long-chain omega-3 fatty acids and the risk of sudden death.
New Engl J Med 346: 1113-1118
- [7] AMSEL LP, LEVY G (1969)
Drug biotransformation interactions in man. II. A pharmacokinetic study of the simultaneous conjugation of benzoic and salicylic acids with glycine.
J Pharm Sci 58(3): 321-326
- [8] ARBEITSKREIS OMEGA-3 (2002)
Bedeutung und empfehlenswerte Höhe der Zufuhr langkettiger Omega-3-Fettsäuren.
Ernährungs-Umschau 49: 94-98

- [9] ASTIER A, DEUTSCH AM (1980)
High performance liquid chromatographic determination of hippuric acid in human urine. Preliminary results for normal urine levels.
J Chromatogr 182(1): 88-93.
- [10] ATANASSOVA S, TABANSKA T, NEYKOV K, PANCHEV P, GUTZOW I (1995)
Risk factors of calcium oxalate stone-formation.
6th European Symposium on Urolithiasis, 8. - 10.6.1995, Stockholm (Schwe-
den)
- [11] ATMANI F, LACOUR B, STRECKER G, PARVY P, DRÜEKE T, DAUDON M (1993a)
Molecular characteristics of uronic-acid-rich protein, a strong inhibitor of cal-
cium oxalate crystallization in vitro.
Biochem Biophys Res Com 191(3): 1158-1165
- [12] ATMANI F, LACOUR B, DRÜEKE T, DAUDON M (1993b)
Isolation and purification of a new glycoprotein from human urine inhibiting
calcium oxalate crystallization.
Urol Res 21(1): 61-6
- [13] ATMANI F, LACOR B, JUNGERS P, DRÜECKE T, DAUDON M (1994)
Reduced inhibitory activity of uronic-acid-rich protein in urine stone formers.
Urol Res 22: 257-260
- [14] ATMANI F, KHAN SR (1995)
Characterization of uronic-acid-rich inhibitor of calcium oxalate
crystallization isolated from rat urine.
Urol Res 23(2): 95-101
- [15] ATMANI F, GLENTON PA, KHAN SR (1998)
Identification of proteins extracted from calcium oxalate and calcium phos-
phate crystals induced in the urine of healthy and stone forming subjects.
Urol Res 26(3): 201-7
- [16] AVORN J, MONANE M, GURWITZ JH, GLYNN RJ, CHOODNOVSKIY I, LIPSITZ LA (1994)
Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice.
JAMA 271(10): 751-4
- [17] BABA S, AKIRA K, SUZUKI H, IMACHI M (1995)
Use of nuclear magnetic resonance spectroscopy and selective C-labeling for
pharmacokinetic research in man: detection of benzoic acid conversion to
hippuric acid.
Biol Pharm Bull 18(5): 643-7

- [18] BÄßLER KH, FEKL L, LANG K (1987)
Grundbegriffe der Ernährungslehre.
4. überarb. Aufl., Springer Verlag, Berlin
- [19] BAGGIO B, GAMBARO G, MARCHINI F, CICERELLO E, BORSATTI A (1984a)
Raised transmembrane oxalate flux in red blood cells in idiopathic calcium oxalate nephrolithiasis.
Lancet 2(8393):12-13
- [20] BAGGIO B, GAMBARO G, BORSATTI A, CLARI G, MORET V (1984b)
Relation between band 3 red blood cell protein and transmembrane oxalate flux in stone formers.
Lancet 2(8396): 223-224
- [21] BAGGIO B, CLARI G, MARZARO G, GAMBARO G, BORSATTI A, MORET V (1986)
Altered red blood cells membrane protein phosphorylation in idiopathic calcium oxalate nephrolithiasis.
IRCS J Med Sci 14: 368-369
- [22] BAGGIO B, MARZARO G, GAMBARO G, MARCHINI F, WILLIAMS HE, BORSATTI A (1990)
Glycosaminoglycan content, oxalate self-exchange and protein phosphorylation in erythrocytes of patients with 'idiopathic' calcium oxalate nephrolithiasis.
Clin Sci (Lond) 79(2): 113-6
- [23] BAGGIO B, GAMBARO G, MARCHINI F, MARZARO G, WILLIAMS HE, BORSATTI A (1991a)
Correction of erythrocytes abnormalities in idiopathic calcium oxalate nephrolithiasis and reduction of urinary oxalate by oral glycosaminoglycans.
Lancet 338: 403-404
- [24] BAGGIO B, GAMBARO G, MARZARO G, MARCHINI F, BORSATTI A, CREPALDI G (1991b)
Effects of the oral administration of glycosamino-glycans on cellular abnormalities associated with idiopathic calcium nephrolithiasis.
Eur J Clin Pharmacol 40 : 237-240
- [25] BAGGIO B, BORDIN L, GAMBARO G, PICCOLI A, MARZARO G, CLARI G (1993)
Evidence of a link between erythrocyte band 3 phosphorylation and anion transport in patients with 'idiopathic' calcium oxalate nephrolithiasis.
Miner Electrolyte Metab 19(1): 17-20

- [26] BAGGIO B, GAMBARO G, MARCHINI F, VINCENTI M, CELOTTO G, PESSINA AC, SEMPLICINI A (1994)
Abnormal erythrocyte and renal frusemide-sensitive sodium transport in idiopathic calcium nephrolithiasis.
Clin Sci 86: 239-243
- [27] BAGGIO B, GAMBARO G, ZAMBON S, MARCHINI F, BASSI A, BORDIN L, CLARI G, MANZATO E (1996)
Anomalous phospholipid n-6 polyunsaturated fatty acid composition in idiopathic calcium nephrolithiasis.
J Am Soc Nephrol 7(4): 613-20
- [28] BAGGIO B, GAMBARO G (1998)
Mechanisms of oxalate cellular transport in idiopathic calcium nephrolithiasis.
J Nephrol 11: 63-65
- [29] BAGGIO B, GAMBARO G (1999)
Abnormal arachidonic acid content of membrane phospholipids – the unifying hypothesis for the genesis of hypercalciuria and hyperoxaluria in idiopathic calcium nephrolithiasis.
Nephrol Dial Transplant 14: 553-555
- [30] BAGGIO B, PRIANTE G, BRUNATI AM, CLARI G, BORDIN L (1999)
Specific modulatory effect of arachidonic acid on human red blood cell oxalate transport: clinical implications in calcium oxalate nephrolithiasis.
J Am Soc Nephrol 10: S381-S384
- [31] BAGGIO B, BUDAKOVIC A, NASSUATO MA, VEZZOLI G, MANZATO E, LUISETTO G, ZANINOTTO M (2000)
Plasma phospholipid arachidonic acid content and calcium metabolism in idiopathic calcium nephrolithiasis.
Kidney Int 58(3):1278-84
- [32] BAGGIO B, BUDAKOVIC A, PRIANTE G, GAMBARO G, MANZATO E, KHAN S (2002)
Dietary fatty acid supplementation modulates the urinary excretion of calcium and oxalate in the rat.
Nephron 91: 486-491
- [33] BELITZ HD, GROSCH W (1992)
Lehrbuch der Lebensmittelchemie.
Springer-Verlag Berlin

- [34] BERLIN T, BJÖRKHEM J, COLLSTE L, HOLMBERG J, WIKSTRÖM H (1985)
Relation between hypercalciuria and vitamin D 3-status in renal stone formers. In: Schwille PO, Smith LH, Robertson WG, Vahlensiek W (eds) Urolithiasis and related clinical research. Plenum New York London pp 253-256
- [35] BIESALSKI HK (1999)
Fette.
In: Biesalski HK et al. (Hrsg.) Ernährungsmedizin 2. Aufl. Thieme Verlag Stuttgart
- [36] BLATHERWICK NR, LONG ML (1923)
Studies of urinary acidity. II. The increased acidity produced by eating prunes and cranberries.
J biol chem: 815-818
- [37] BODEL PT, COTRAN R, KASS EH (1959)
Cranberry juice and the antibacterial action of hippuric acid.
J Lab Clin Med 54: 881-888
- [38] BONGARTZ D, SCHNEIDER A, HESSE A (1997)
Test zur Einschätzung des Harnsteinbildungsrisikos.
TE Urol Nephrol 9: 360-362
- [39] BONGARTZ D, SCHNEIDER A, HESSE A (1999)
Direct measurement of the calcium oxalate nucleation with a laser probe.
Urol Res 27: 135-140
- [40] BORDIN L, PRIANTE G, MUSACCHIO E, GIUNCO S, TIBALDI E, CLARI G, BAGGIO B (2003)
Arachidonic acid-induced IL-6 expression is mediated by PKC alpha activation in osteoblastic cells.
Biochem 42(15): 4485-4491
- [41] BRÄNDLE E, HESSE A (1994)
Einfluss der glomerulären Filtrationsrate (GFR) auf die Calcium- und Oxalatausscheidung.
Z Urol Poster 2: 28-30
- [42] BRÄNDLE E, HAUTMANN R, ALKEN P, HESSE A, SCHAEFER R (1997)
Leitlinien zur Diagnostik und Therapie urologischer Erkrankungen.
Urologe A36: 578-593
- [43] BRESLAU NA, BRINKLEY L, HILL KD, PAK CY (1988)
Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism.
J Clin Endocrinol Metab 66(1): 140-6

- [44] BREWSTER D, JONES RS, PARKE DV (1978)
The metabolism of shikimate in the rat.
Biochem J 170(2): 257-64
- [45] BRINKLEY L, McGUIRE J, GREGORY J, PAK CYC (1981)
Bioavailability of oxalate in foods
Urology 17(6): 534-538.
- [46] BROWN CM, ACKERMANN DK, PURICH DL (1994)
EQUIL 93: a tool for experimental and clinical urolithiasis.
Urol Res 22: 119-126
- [47] BRUSILOV SW, VALLE DL, BATSHAW M (1979)
New pathways of nitrogen excretion in inborn errors of urea synthesis.
Lancet 2(8140): 452-4
- [48] BUCK AC (1983)
Renal prostaglandins and calcium excretion in urolithiasis.
J Int Med Res 11, Suppl. 2: 18 - 23
- [49] BUCK AC (1995)
Is there a place for fish-oils in calcium stone prevention?
6th European Symposium on Urolithiasis, 8. - 10.6.1995, Stockholm (Sweden)
- [50] BUCK AC, SAMPSON WF, LOTE CJ, BLACKLOCK NJ (1981)
The influence of renal prostaglandins on glomerular filtration rate (GFR) and calcium excretion in urolithiasis.
Br J Urol 53: 485 - 491
- [51] BUCK AC, DAVIES RL, LEAKER B, MOFFAT DB (1983a)
Inhibition of experimental nephrocalcinosis with a prostaglandin synthetase inhibitor.
Br J Urol 55: 603 - 608
- [52] BUCK AC, LOTE CJ, SAMPSON WF (1983b)
The influence of renal prostaglandins on urinary calcium excretion in idiopathic urolithiasis.
J Urol 129: 421 - 427
- [53] BUCK AC, DAVIES RL, HARRISON T (1991)
The protective role of eicosapentaenoic acid (EPA) in the pathogenesis of nephrolithiasis.
J Urol 146: 188 - 194

- [54] BURGESS NA, REYNOLDS TM, WILLIAMS N, PATHY A, SMITH S (1995)
Evaluation of four animal models of intrarenal calcium deposition and assessment of the influence of dietary supplementation with essential fatty acids on calcification.
Urol Res 23: 239-242
- [55] CALDWELL J, MOFFAT JR, SMITH RL (1976)
Post-mortem survival of hippuric acid formation in rat and human cadaver tissue samples.
Xenobiotica 6: 275-280
- [56] CASEZ JP, HUG C, ACKERMANN D, ZINGG E, JAEGER PH (1990)
Bone mineral density of lumbar spine, femoral neck and distal tibia in patients with calcium urolithiasis.
Eur Urol Suppl. 1 (18): 393 abstract 758
- [57] CATHCART-RAKE W, PORTER R, WHITTIER F, STEIN P, CAREY M, GRANTHAM J (1975)
Effect of diet on serum accumulation and renal excretion of aryl acids and secretory activity in normal and uremic man.
Am J Clin Nutr 28(10): 1110-5
- [58] CHAI W, LIEBMAN M, KYNAST-GALES SA, MASSEY LK (2004)
Oxalate absorption and endogenous oxalate synthesis from ascorbate in calcium oxalate stone formers and non-stone formers.
Am J Kidney Dis 44(6): 1060-9
- [59] CLEFFMANN G (1987)
Stoffwechselfysiologie der Tiere.
UTB Verlag Ulmer, Stuttgart
- [60] CLIFFORD MN, COPELAND EL, BLOXSIDGE JP, MITCHEL LA (2000)
Hippuric acid as a major excretion product associated with black tea consumption.
Xenobiotica 30(3): 317-26
- [61] COE FL, CANTERBURY JM, FIRPO JJ, REISS E (1973)
Evidence of secondary hyperparathyroidism in idiopathic hypercalciuria.
J Clin Invest 52: 134-137
- [62] COETZER H, CLAASSEN N, VAN PAPENDORP DH, KRUGER MC (1994)
Calcium transport by isolated brush border and basolateral membrane vesicles: role of essential fatty acid supplementation.
Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 50(5): 257-66

- [63] CUGHEY GE, MANTZIORIS E, GIBSON RA, CLELAND LG, JAMES MJ (1996)
The effect on human tumor factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in ω -3 fatty acids from vegetable oil or fish oil.
Am J Clin Nutr 63: 116-122
- [64] CURHAN GC, WALTER C, WILLET C, RIMM EB, STAMPFER MJ (1993)
A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones.
N Engl J Med 328(12): 833-838
- [65] CURHAN GC, WILLETT W, SPEIZER F, SIEGELMANN D, STAMPFER MJ (1997)
Comparison of dietary with supplemental calcium and with other nutrients as factors affecting the risk of kidney stones in women.
Ann Intern Med 126: 497-504
- [66] DACH (2000)
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ERNÄHRUNG, ÖSTERREICHISCHE GESELLSCHAFT FÜR ERNÄHRUNG, SCHWEIZERISCHE GESELLSCHAFT FÜR ERNÄHRUNGSFORSCHUNG, SCHWEIZERISCHE VEREINIGUNG FÜR ERNÄHRUNG (Hrsg.) (2000)
Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr.
Umschau Braus GmbH Verlagsgesellschaft Frankfurt am Main
- [67] DANIELSON BG (1985)
Renal stones - current viewpoints on etiology and management.
Scand J Urol Nephrol 19: 1 – 5
- [68] DANIELSON BG, FELLSTRÖM B, LITHELL H, LJUNGHALL S, VESSBY B (1981)
The effect of animal protein on the urinary excretion of citrate and acid base status.
Fortschr Urol Nephrol 17: 96-97
- [69] DAVIDSON J (1995)
Lipid metabolism.
Curr Opin Lipidol 6: U65-U66
- [70] DI SILVERIO F, RICCINTI GP, GRILLENZONI L, DE MARCO F (1997)
Incidence and recurrence of stones after ESWL.
Curr Opin Urol 7: 231-233
- [71] DÜSING R, STRUCK A, GÖBEL BO, WEISSER B, VETTER H (1990)
Effects of n-3 fatty acids on renal function and renal prostaglandin E metabolism.
Kidney Internat 38: 315-319

- [72] DUSSOL B und BERLAND Y (1998)
Urinary kidney stone inhibitors. What is the news?
Urol Int 60: 69-73
- [73] ELLIOT JS, EUSEBIO E (1965)
Calcium oxalate solubility: the effect of inorganic salts, urea, creatinine, and organic acids.
Invest Urol 3(1): 72-76
- [74] ELLIOT JS, RIBEIRO ME (1972)
The urinary excretion of citric, hippuric, and lactic acid in normal adults and in patients with calcium oxalate urinary calculus disease.
Invest Urol. 1972 Jul:10(1):102-6
- [75] ELMADFA I, AIGN W, MUSKAT E, FRITZSCHE D, CREMER HD (1992/93)
Die große GU Nährwert Tabelle.
Gräfe und Unzer
- [76] ENGELMANN B, STREICH S, SCHONTHIER UM, RICHTER WO, DUHMJ (1992)
Changes of membrane phospholipoid composition of human erythrocytes in hyperlipidemias I. Increased phosphatidylcholine and reduced sphingomyelin in patients with elevated levels of triacylglycerol-rich lipoproteins
Biochim Biophys Acta 1165: 32-37
- [77] EXTON JH (1994)
Phosphatidylcholine breakdown and signal transduction.
Biochim Biophys Acta 1212: 26-42
- [78] FELLSTROM B, DANIELSON BG, KARLSTROM B, LITHELL H, LJUNGHALL S, VESSBY B (1989)
Dietary habits in renal stone patients compared with healthy subjects.
Br J Urol 63(6): 575-80
- [79] FERNANDEZ-GARCIA E, MC GREGOR JU (1994)
Determination of organic acids during the fermentation and cold storage of yogurt.
J Dairy Sci 77: 2934 - 2939
- [80] FERRETTI A, SCHOENE NW, FLANAGAN VP (1981)
Identification and quantification of prostaglandin E₃ in renal medullary tissue of three strains of rats fed fish oil.
Lipids 16(11): 800-804

- [81] FINLAYSON B (1977)
Calcium stones: some physical and clinical aspects.
In: David DS (ed) Calcium metabolism in renal failure and nephrolithiasis.
John Wiley & Sons New York London Sidney Toronto pp 337 - 382
- [82] FINLAYSON B (1978)
Physicochemical aspects of urolithiasis.
Kidney Int 13: 344 – 360
- [83] FISCHER S (1989)
Dietary polyunsaturated fatty acids and eicosanoid formation in humans.
Adv Lip Res 23: 169-198
- [84] FISCHER S, VON SCHACKY C, SCHWEER H (1988)
Prostaglandins E₃ and E_{3α} are excreted in human urine after ingestion of n-3
polyunsaturated fatty acids.
Biochim Biophys Acta 963: 501-508
- [85] FRÖLICH JC, FEJES-TOTH (1982)
Renal prostaglandins
Klin Wochenschr 60: 1155-1164
- [86] FRÖLICH JC, WILSON TW, SWEETMAN BJ, SMIGEL M, NIES AS, CARR
K, THROCK WATSON J, OATES JA (1975)
Urinary prostaglandins. Identification and origin.
J Clin Invest 55: 763-770
- [87] GAMBARO G, BAGGIO B (1992)
Idiopathic calcium oxalate nephrolithiasis: a cellular disease.
Scan Microsc 6(1): 247-254
- [88] GAMBARO G, PETRARULO M, NARDELOTTO A, MARANGELLA M, BAG-
GIO B (1995)
Erythrocyte transmembrane flux and renal clearance of oxalate in idiopathic
calcium nephrolithiasis.
Kidney Int 48(5): 1549-52
- [89] GAMBARO G, MARCHINI F, PICCOLI A, NASSUATO MA, BILORA F, BAG-
GIO B (1996)
The abnormal red-cell oxalate transport is a risk factor for idiopathic calcium
nephrolithiasis: a prospective study.
J Am Soc Nephrol 7(4): 608-612

- [90] GAMBARO G, BORDONI A, HRELIA S, BORDIN L, BIAGI P, SEMPLICINI A, CLARI G, MANZATO E, BAGGIO B (2000)
Dietary manipulation of delta-6-desaturase modifies phospholipid arachidonic acid levels and the urinary excretion of calcium and oxalate in the rat: insight in calcium lithogenesis.
J Lab Clin Med 135(1): 89-95
- [91] GANTER K, BONGARTZ D, HESSE A (1999)
Tamm-Horsfall protein excretion and its relation to citrate in urine of stone-forming patients.
Urology 53(3): 492-495
- [92] GERSTER H (1995)
The use of n-3 PUFAs (fish oil) in enteral nutrition.
Internat J Vit Nutr Res 65: 3-20
- [93] GERSTER H (1998)
Can adults adequately convert alpha-linolenic acid (18: 3 n-3) to eicosapentaenoic acid (20: 5 n-3) and docosahexaenoic acid (22:6 n-3)?
Internat J Vit Nutr Res 68: 159-173
- [94] GETTMAN MT, OGAN K, BRINKLEY LJ, ADAMS-HUET B, PAK CY, PEARLE MS (2005)
Effect of cranberry juice consumption on urinary stone risk factors.
J Urol 174 (2): 590-594
- [95] GISSI-PREVENZIONE INVESTIGATORS (1999)
Dietary supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: Results of the GISSI-Prevention trial.
Lancet 354: 447-455
- [96] GISSI-PREVENZIONE INVESTIGATORS (2002)
Early protection against sudden death by omega-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction.
Circulation 105: 1897-1903
- [97] GRASES F, GARCIA-FERRAGUT L, COST-BAUZA A, CONTE A, GARCIA-RAJA A (1997)
Simple test to evaluate the risk of urinary calcium stone formation.
Clin Chim Acta 263: 43-55
- [98] GUTZOW I, ATANASSOVA S, BUDEVSKY G (1991)
Kinetics of dissolution of Calcium Oxalate calculi in physiological solutions containing hippuric acid.
Cryst Res Technol 26 : 533-554

- [99] GUTZOW I, ATANASSOVA S, BUDEVSKY G, NEYKOV K (1993)
Solubility, inhibited growth and dissolution kinetics of calcium oxalate crystals in solutions, containing hippuric acid.
Urol Res 21: 181 – 185
- [100] HAHN A, STROHLE A, SCHMITT B, WATKINSON BN (2002)
Wirkstoffe funktioneller Lebensmittel in der Prävention der Arteriosklerose. Teil 1: Physiologische Grundlagen der Wirkung von Omega-3-Fettsäuren.
Ernährungs-Umschau 49: 172-177
- [101] HAUTMANN R (1980)
Entwicklung und Behandlung von Calciumoxalatsteinen.
Therapiewoche 30: 8162 – 8172
- [102] HAUTMANN R, LUTZEYER W (1987)
Der Calciumoxalatstein.
In: Vahlensieck W (Hrsg) Das Harnsteinleiden. Ursachen - Diagnose - Therapie.
Springer Berlin Heidelberg New York S 358 – 415
- [103] HENRIQUEZ-LA ROCHE C, RODRIGUEZ-ITURBE B, HERRERA J, PARRA G (1988)
Increased urinary excretion of prostaglandin E in patients with idiopathic hypercalciuria.
Clin Sci (Lond) 75(6) : 581-587
- [104] HENRIQUEZ-LA ROCHE , RODRIGUEZ-ITURBE B, PARRA G (1992)
Increased urinary excretion of prostaglandin E₂ in patients with idiopathic hypercalciuria is a primary phenomenon.
Clin Sci (Lond) 83:75-80
- [105] HESS B (2002)
Nutritional aspects of stone disease.
Endocrinol Metab Clin North Am 31(4): 1017-1030
- [106] HESSE A (1984)
Labordiagnostik beim Harnsteinleiden und Überwachung der Therapie mit Hilfe der Harnanalyse.
Ärztl Lab 30: 273-278
- [107] HESSE A (1988)
Zur Epidemiologie des Harnsteinleidens.
J Clin Chem Clin Biochem 26: 841 – 842
- [108] HESSE A (2002a)
Harnsteine. Teil 1: Epidemiologie, Labordiagnostik, Genetik und Infekte.
Urologe A 41: 496-508

- [109] HESSE A (2002b)
Harnsteine. Teil 2: Stoffwechseldefekte, Ernährungsfehler und Metaphylaxe.
Urologe A 41: 616-629
- [110] HESSE A, BACH D (1982)
Harnsteine: Pathobiochemie und klinisch-chemische Diagnostik.
Thieme Verlag, Stuttgart
- [111] HESSE A, CLASSEN A, KLOCKE K, VAHLENSIECK W (1985)
Untersuchungen zur Geschlechtsabhängigkeit der Ausscheidung von litho-
genen und inhibitorischen Substanzen im 24h-Harn von Gesunden und Cal-
ciumoxalatsteinpatienten. In: Harzmann R, Jacobi GH, Weißbach L (Hrsg)
Experimentelle Urologie. Springer Berlin Heidelberg New York S 129-135
- [112] HESSE A, WUZEL H, VAHLENSIECK W (1986)
The excretion of glycosaminoglycans in the urine of calcium-oxalate-stone pa-
tients and healthy persons.
Urol int 41: 81-87
- [113] HESSE A, JAHNEN A (1989)
Urolithiasis: Warum muss der Steinpatient viel trinken?
NBP 14: 8 – 10
- [114] HESSE A, NOLDE A, SCHARREL O, VAHLENSIECK W (1991)
Bonner Nachsorgeprogramm für Harnsteinpatienten – Erste Ergebnisse bei
849 Patienten.
Urologe B 31: 91-95
- [115] HESSE A, SIENER R, HEYNCK H, JAHNEN A (1993)
The influence of dietary factors on the risk of urinary stone formation.
Scan Micros 7 (3): 1119-1128
- [116] HESSE A, JAHNEN A, KLOCKE K, NOLDE A, SCHARREL O (1994)
Nachsorge bei Harnstein-Patienten.
Ein Leitfaden für die ärztliche Praxis.
Gustav Fischer Verlag Jena, Stuttgart
- [117] HESSE A, SIENER R (1997)
Current aspects of epidemiology and nutrition in urinary stone disease.
World J Urol 15: 165-171
- [118] HESSE A, SCHNEEBERGER W, ENGFELD S, VON UNRUH GE, SAUER-
BRUCH T (1999)
Intestinal hyperabsorption of oxalate in calcium oxalate stone formers:
application of a new test with [¹³C₂]oxalate.
J Am Soc Nephrol 10 Suppl 14: S329-33

- [119] HESSE A, HOPPE B (2000)
Genetik der Urolithiasis im Kindesalter.
In: Wullich B, Zang K (Hrsg.) Genetik von Krankheiten des Urogenitalsystems. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
- [120] HESSE A, BRÄNDLE E, WILBERT D, KÖHRMANN KU, ALKEN P (2002)
Aktuelle Daten zur Prävalenz und Inzidenz des Harnsteinleidens in Deutschland
Deutscher Urologenkongreß Wiesbaden
- [121] HIRAYAMA H, IKEGAMI K, SHIMOMURA T, SOEJIMA H, YAMAMOTO T (1988)
The possible role of prostaglandin E₂ in urinary stone formation.
J Urol 139(3): 549-51
- [122] HOFER S (1992)
Omega-3-Fettsäuren parenteral bei Schuppenflechte?
Deut Apotheker Zeitung 133: 2586-2587
- [123] HOFFMANN La ROCHE (1987)
Roche Lexikon Medizin.
Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore
- [124] HOLMES RP, ASSIMOS DG, GOODMAN HO (1998)
Genetic and dietary influences on urinary oxalate excretion.
Urol Res 26: 195-200
- [125] HOLMES RP, GOODMAN HO, ASSIMOS DG (2001)
Contribution of dietary oxalate to urinary oxalate excretion.
Kidney Int 59(1): 270-6
- [126] HOLTROP ME, COX CA, CLARCK MR, HOLIOCK MF, ANST CS (1981)
1,25-dihydroxy-cholecalciferol stimulates osteoclasts in rat bones in the absence of parathyroid hormone.
Endocrinol 108: 2293-2301
- [127] HÖNOW R, BONGARTZ D, HESSE A (1997)
An improved HPLC-enzyme-reactor method for the determination of oxalic acid in complex matrices.
Clin Chim Acta 261: 131-139
- [128] HÖRCHER U (1988)
Omega-3-Fettsäuren aus Fischöl zur Herzinfarkt-Prophylaxe.
Pharm Unserer Zeit 17: 81 – 87

- [129] HOUSER M, ZIMMERMAN B, DAVIDMAN M, SMITH C, SINAIKO A, FISH A (1984)
Idiopathic hypercalciuria associated with hyperreninemia and high urinary prostaglandin E.
Kidney Int 26(2): 176-82
- [130] HU FB, MANSON JE, WILLET WC (2001)
Types of dietary fat and risk of coronary heart disease : A critical review.
J Amer Coll Nutr 20: 5-19
- [131] HU FB, STAMPFER MJ, MANSON JE, RIMM E, COLDITZ GA, ROSNER BA, HENNEKENS CH, WILLETT WC (1997)
Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women.
New Engl. J. Med. 337: 1491-1499
- [132] HU, F. B.; STAMPFER, M.J; MANSON, JE. et al (1999)
Dietary intake of alpha-linolenic acid and risk of fatal ischemic heart disease among women.
Am J Clin Nutr 69: 890-897
- [133] IGARASHI P, GULYASSI P, STANFEL L, DEPNER T (1987)
Plasma hippurate in renal failure : high performance liquid chromatography method and clinical application.
Nephron 47: 290-294
- [134] IGUCHI M, KATAOKA K, KOHRI K, YACHIKU S, KURITA T (1984)
Nutritional risk factors in calcium stone disease in Japan.
Urol Int 39(1): 32-35
- [135] INOUE O, SEIJI K, NAKATSUKA H, WATANABE T, LEE B-K, LEE S-H, CHO K-S, IKEDA M (1988)
Relationship between exposure to toluene and excretion of urinary metabolite in Korean female solvent workers.
Ind Health 26: 147-152
- [136] ITO H, KOTAKE T, NOMURA K (1995)
Effect of ethyl icosapentate on urinary calcium excretion in calcium oxalate stone formers.
Urol Int 54: 208 – 213
- [137] JANSEN B, SIENER R, HESSE A (1999)
Oxalic acid excretion in calcium stone formers on acute calcium load.
8th European Symposium on Urolithiasis, June 9-12, Parma, Italy
Arch Ital Urol Androl 521(2): 91

- [138] JENNINGS ML, ADAME MF (1996)
Characterization of oxalate transport by the human erythrocyte band 3 protein.
J Gen Physiol 107(1): 145-59
- [139] KALBFLEISCH JM, LINDEMANN RD, GINN HE, SMITH WO (1963)
Effect of ethanol administration on urinary excretion of magnesium and other electrolytes in alcoholic and normal subjects.
J Clin Invest 42: 1471
- [140] KESSLER T, JANSEN B, HESSE A (2002)
Effect of blackcurrant-, cranberry- and plum juice consumption on risk factors associated with kidney stone formation.
Eur J Clin Nutr 56(10) :1 020-1023
- [141] KHAN HD, PANARIELLO VA, SAELI J, SAMPSON JR, SCHWARTZ E (1967)
Effect of cranberry juice on urine.
J Am Diet Assoc 51: 251-254
- [142] KHAN SR (1997)
Interactions between stone-forming calcific crystals and macromolecules.
Urol Int 59: 59-71
- [143] KARLSON P (1980)
Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler.
Thieme Verlag Stuttgart New York
- [144] KAWASHIMA Y, MIZUGUCHI H, KOZUKA H (1994)
Modulation by dietary oils and clofibric acid of arachidonic acid content in phosphatidylcholine in liver and kidney of rat. Effects on prostaglandin formation in kidney.
Biochim Biophys Acta 1210: 186-194
- [145] KINNEY AB, BLOUNT M (1979)
Effect of cranberry juice on urinary pH.
Nurs Res 28(5): 287-290
- [146] KINSELLA JE, LOKESH B, STONE RA (1990)
Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and amelioration of cardiovascular disease: possible mechanisms.
Am J Clin Nutr 52(1): 1-28
- [147] KLOER HU, LULEY C (1988)
Hypertriglyceridemia and omega-3 fatty acids.
Adv Exp Med Biol 243: 339-45

- [148] KOHJIMOTO Y, KENNINGTON L, SCHEID CR, HONEYMAN TW (1999)
Role of phospholipase A2 in the cytotoxic effects of oxalate in cultured renal epithelial cells.
Kidney Int 56(4): 1432-1441
- [149] KROKAN HE, BJERVE KS, MØRKE E (1993)
The enteral bioavailability of eicosapentaenoic acid docosahexaenoic acid is as good from ethyl esters as from glyceryl esters in spite of lower hydrolytic rates by pancreatic lipase in vitro.
Biochim Biophys Acta 1168: 59-67
- [150] LAMINSKI NA, MEYERS AM, KRUGER M, SONNEKUS MI, MARGOLIUS P (1991)
Hyperoxaluria in patients with recurrent calcium oxalate calculi: dietary and other risk factors
Br J Urol 68: 454-458
- [151] LAUBE N; SCHNEIDER A; HESSE A (2000)
A new approach to calculate the risk of calcium oxalate crystallization from unprepared native urines.
Urol Res 28: 274-280
- [152] LAUBE N, JANSEN B, SCHNEIDER A, STEFFES HJ, HESSE A (2001)
Hippuric acid as a modifier of calcium oxalate crystallisation.
Clin Chem Lab Med 39(3): 218-222
- [153] LAUBE N, JANSEN B, HESSE A (2002)
Citric acid or citrates in urine: which should we focus on in the prevention of calcium oxalate crystals and stones?
Urol Res 30: 336-341
- [154] LAUBE N, SCHMIDT M, HESSE A (2003)
Überwachung des Behandlungserfolgs der Calciumoxalatsteinmetaphylaxe mit dem Bonn-Risk-Index.
Urologe A 42: 243-249
- [155] LEMANN J JR, PIERING WF, LENNON EJ (1969)
Possible role of carbohydrate-induced calciuria in calcium oxalate kidney-stone formation.
N Engl J Med 280(5), 232-237
- [156] LEMANN J JR, PLEUSS JA, HORNICK L, HOFFMAN RG (1995)
Dietary NaCl-restriction prevents the calciuria of KCl-deprivation and blunts the calciuria of KHCO₃-deprivation in healthy adults.
Kidney Int 47(3): 899-906

- [157] LEVINE M, CONRY-CANTILENA C, WANG Y, WELCH RW, WASHKO PW, DHARIWAL KR, PARK JB, LAZAREV A, GRAUMLICH JF, KING J, CANTILENA LR (1996)
Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: Evidence for a recommended dietary allowance.
Proc Nat Acad Sci USA 93: 3704-3709
- [158] LIEBICH HM, BUBECK JI, PICKERT A, WAHL G, SCHEITER A (1990)
Hippuric acid and 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropionic acid in serum and urine. Analytical approaches and clinical relevance in kidney diseases.
J Chromatogr 500: 615-627
- [159] LIGHT I, GURSEL E, ZINNSER HH (1973)
Urinary ionized calcium in urolithiasis.
Urol 1(1): 67-70
- [160] LISCOVITCH M, CANTLEY LC (1994)
Lipid second messengers.
Cell 77: 329-334
- [161] LÖFFLER G, PETRIDES PE (1988)
Physiologische Chemie.
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
- [162] LULEY, WIELAND H, GRÜNDWALD J (1990)
Bioavailability of Omega-3-fatty acids: ethylester preparations are as suitable as triglyceride preparations.
Akt Ernähr-Med 15: 123-125
- [163] MARSILI RT, OSTAPENKO H, SIMMONS RE, GREEN DE (1981)
High performance liquid chromatographic determination of organic acids in dairy products.
J food science 46: 52-57
- [164] MASSEY LK, LIEBMAN M, KYNAST-GALES SA (2005)
Ascorbate increases human oxaluria and kidney stone risk.
J Nutr 135(7): 1673-7
- [165] MATTHÄUS B, BRUHL L (2003)
Quality of cold-pressed edible rapeseed oil in Germany.
Nahrung 47(6): 413-419
- [166] McHARG T, RODGERS A, CHARLTON K (2003)
Influence of cranberry juice on the urinary risk factors for calcium oxalate kidney stone formation.
BJU international 92(7): 765-768

- [167] MESSA P, LONDERO D, MASSARINO F, PAGANIN L, MIONI G, ZATTONI F, CANNELLA G (2000)
Abnormal arachidonic acid content of red blood cell membranes and main lithogenic factors in stone formers.
Nephrol Dial Transplant 15(9): 1388-93
- [168] MOLONY DA, REEVES WB, ANDREOLI TE (1989)
Na:K:2Cl cotransport and the thick ascending limb.
Kidney Int 36: 418-426
- [169] MORGAN LJ, LIEBMAN M, BROUGHTON KS (1994)
Caffeine-induced hypercalciuria and renal prostaglandins: effect of aspirin and n-3 polyunsaturated fatty acids.
Am J Clin Nutr 60: 362-368
- [170] MOTOLA JA, URIVETSKY M, MOLIA L, SMITH AD (1992)
Transmembrane oxalate exchange: its relationship to idiopathic calcium oxalate nephrolithiasis.
J Urol 147(3): 549-52
- [171] MULDOWNNEY FP, FREANEY R, MOONEY MF (1982)
Importance of dietary sodium in the hypercalciuria syndrome.
Kidney Int 22: 292-296
- [172] MULDER TP, RIETVELD AG, AMELSVOORT JM (2005)
Consumption of both black tea and green tea results in an increase in the excretion of hippuric acid into urine.
Am J Clin Nutr; 81 (suppl): 256-60
- [173] NAYA Y, ITO H, MASAI M, YAMAGUCHI K (2000)
Effect of dietary intake on urinary oxalate excretion in calcium oxalate stone formers in their forties.
Eur Urol 37: 140-144
- [174] NAYA Y, ITO H, MASAI M, YAMAGUCHI K (2002)
Association of dietary fatty acids with urinary oxalate excretion in calcium oxalate stone-formers in their fourth decade.
BJU International 89: 842-846
- [175] NOLDE A, HESSE A, SCHARREI O, VAHLENSIECK W (1993)
Modellprogramm zur Nachsorge bei rezidivierenden Harnsteinpatienten.
Urologe B 33: 148-154
- [176] NORRDIN RW, JEE SS, HIGH WB (1990)
The role of prostaglandins in bone in vivo.
Prostaglandins Leukot 41: 139-149

- [177] NYHAN WL (1978)
Nonketotic hyperglycinemia. In: Stanburry JB, Wyngarden JB, Fredrickson DS (eds) The metabolic basis of inherited disease. New York: McGraw-Hill pp 518-527
- [178] OGATA M, (1981)
Studies on the toxicity of toluene.
Jpn J Ind Health 23: 3-32
- [179] OGATA M, TAGUCHI T (1988)
Simultaneous determination of urinary creatinine and metabolites of toluene, xylene, styrene, ethylbenzene and phenol by automated high performance liquid chromatography.
Int Arch Occup Environ Health 61(1-2): 131-40
- [180] OLTJOF MR, HOLLMAN PCH, BUIJSMAN MNCP, van AMELSVOORT JMM, KATAN MB (2003)
Chlorogenic acid, quercetin-3-rutinoside and black tea phenols are extensively metabolized in humans.
Am Soc Nutr Sci: 1806-1814
- [181] OSBORNE CA, BARTGES JW, LILICH JP, POLZIN DJ, ALLEN TA (2000)
Canine urolithiasis. In: Hand MS, Thatcher CD, Remillard RL, Rondebush P (eds). Small animal clinical nutrition. Marcelline Missouri: Walsworth Publishing Company 605-688
- [182] PACIFICI R (1997)
Idiopathic hypercalciuria and osteoporosis-distinct clinical manifestations of increased cytokine-induced bone resorption?
J Clin Endocrinol Metab 82: 29-31
- [183] PACIFICI GM, MOGAVERO S, GIULIANA L, RANE A (1991)
Coniugation of benzoic acid with glycine in the human fetal and adult liver and kidney.
Dev Pharm Ther 17: 52-65
- [184] PAK CYC, KAPLAN RA, BONE H et al. (1975)
A simple test for the diagnosis of absorptive, resorbative and renal hypercalciurias.
N Engl J Med 292: 497
- [185] PARIVAR F, LOW RK, STOLLER ML (1996)
The influence of diet on urinary stone disease.
J Urol 155(2): 432-40

- [186] PARKE DV, LEWIS DF (1992)
Safety aspects of food preservatives.
Food Addit Contam 9(5): 561-77
- [187] PELECH SL, VANCE DE (1989)
Signal transduction via phosphatidylcholine cycles.
Trends Biochem Sci 14: 28-30
- [188] PENDSE AK, SINGH PP (1986)
The etiology of urolithiasis in Udaipur (western part of India).
Urol Res 14(2): 59-62
- [189] QUICK AJ (1931)
The conjugation of benzoic acid in man.
J Biol Chem XCII(1): 65-85
- [190] QUICK AJ (1940)
The hippuric acid test as a mean for determining hepatic function.
Acta med Scand CIV (I-II): 216-220
- [191] RAISZ LG, ALANDER CB, SIMMONS HA (1989).
Effects of prostaglandin E3 and eicosapentaenoic acid on rat bone in organ culture.
Prostaglandins 37(5): 615-25
- [192] REICHEL H, RITZ E (1995)
Endocrine regulation of calcium metabolism.
Urologe A 34(2): 169-180
- [193] ROBERTSON WG (1976)
Urinary excretion, In: Nordin BEC (ed): Calcium, phosphate and magnesium metabolism. Churchill Livingstone, Edinburgh-London-New York 113-161
- [194] ROBERTSON WG, PEACOCK M, HEYBURN PJ, SPEED R, HANES F (1978)
The role of affluence and diet in the genesis of calcium-containing stones.
Fortschr Urol Nephrol 11: 5-11
- [195] ROBERTSON WG, PEACOCK M, HODGKINSON A (1979a)
Dietary changes and the incidence of urinary calculi in the U.K. between 1958 and 1976.
J Chron Dis 32: 496-476

- [196] ROBERTSON WG, HEYBURN PJ, PEACOCK M, HANES FA, SWAMINATHAN R (1979b)
The effect of high animal protein intake on the risk of calcium stone-formation in the urinary tract.
Clin Sci 57: 285-288
- [197] ROBERTSON WG, PEACOCK M, HEYBURN PJ, HANES F (1980)
Epidemiological risk factors in calcium stone disease.
Scand J Urol Nephrol (Suppl) 53: 15 – 28
- [198] ROBERTSON WG, PEACOCK M (1982)
The pattern of urinary stone disease in Leeds and in the United Kingdom in relation to animal protein intake during the period 1960-1980.
Urol Int 37: 394-399
- [199] ROBERTSON WG, PEACOCK M (1983)
Review of risk factors in calcium oxalate urolithiasis.
World J Urol 1: 114 - 118
- [200] ROTHWELL PJN, GREEN R, BLACKLOCK KAVANAGH JP (1993)
Does fish oil benefit stone formers?
J Urol 150: 1391-1394
- [201] RYALL R (1996)
Glycosaminoglycans, proteins, and stone formation: adult themes and child's play.
Pediatr Nephrol 10: 656-666
- [202] SAKHAE K, HARVEY JA, PADALINO PK, WHITSON P, PAK CYC (1993)
The potential role of salt abuse on the risk for kidney stone formation.
J Urol 150: 310 – 315
- [203] SCHACHTER A, SAFIRESCU G, PANAITESCU G (1956)
Study of the seasonal and periodic appearance of pain in ulcerous disease.
Med Interna (Bucur) 8(7):1005-1015
- [204] SCHLEMMER CK, COETZER H, CLAASSEN N, KRUGER MC, RADEMEYER C, VAN JAARVELD, SMUTS CM (1998)
Ectopic calcification of rat aortas and kidneys is reduced with n-3 fatty acid supplementation.
Prostaglandins, Leukotrienes, Essential fatty acid 59(3): 221-227
- [205] SCHMITT B, STRÖHLE A, WATKINSON BM, HAHN A (2002)
Wirkstoffe funktioneller Lebensmittel in der Prävention der Arteriosklerose.
Teil 2: ω -3-Fettsäuren – Versorgungssituation und Zufuhrempfehlung.
Ernährungs-Umschau 49: 223-226

- [206] SCHWEER H, SEYBERTH HW, SCHUBERT R (1986)
Determination of prostaglandin E2, prostaglandin F2 alpha and 6-oxo-Prostaglandin F1 alpha in urine by gas chromatography/mass spectrometry and gas chromatography/tandem mass spectrometry: a comparison.
Biomed Environ Mass Spectrom 13(11): 611-619
- [207] SEEDORFF M, OLSEN E (1990)
Exposure to organic solvents-I. A survey on the use of solvents.
Ann Occup Hyg 34: 371-378
- [208] SEIDLER A, HÖNOW R, HESSE A, SIENER R (2005)
The effect of storage on the ascorbate and oxalate content of orange juice.
11th European Symposium on Urolithiasis, Coburg (Germany), 16.-18. Juni 2005.
Urol Res 33: 129.
- [209] SELLMAYER A, WITZGALL H, LORENZ R, WEBER PC (1996)
N-3-Fettsäuren: Natürliche Antiarrhythmika?
Dt Ärzteblatt 93(35/35): C1531-C1534
- [210] SEYBERTH HW, RASCHER W, SCHWEER H, KUHL PG, MEHLS O, SCHARER K (1985)
Congenital hypokalemia with hypercalciuria in preterm infants: a hyperprostaglandinuric tubular syndrome different from Bartter Syndrom.
J Pediat 107: 694-701
- [211] SIENER R, HESSE A (2002)
The effect of different diets on urine composition and the risk of calcium oxalate crystallisation in healthy subjects
Eur Urol 42: 289-296
- [212] SIENER R, GLATZ S, NICOLAY C, HESSE A (2004)
The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation.
Obes Res 12(1): 106-13
- [213] SIENER R, SCHADE N, NICOLAY C, VON UNRUH GE, HESSE A (2005)
The efficacy of dietary intervention on urinary risk factors for stone formation in recurrent calcium oxalate stone patients.
J Urol 173(5): 1601-5
- [214] SINGER P, WIRTH M (2002)
Günstiger Einfluss von ω -3-Fettsäuren auf Herzrhythmusstörungen.
Ernährungs-Umschau 49: 178-181

- [215] SINGER P, WIRTH M (2003)
Omega-3-Fettsäuren marinen und pflanzlichen Ursprungs: Versuch einer Bilanz.
Ernährungs-Umschau 50: 296-304
- [216] SIQUEIRA MEPB, PAIVA MJN (2002)
Hippuric acid in urine: reference values.
Rev Saúde Publica 36(6): 723-7
- [217] SISCOVICK DS, RAGHUNATHAN TE, KING I ; WEINMANN S, WICKLUND KG (1995)
Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated acids and the risk of primary cardiac arrest.
JAMA 274: 1363-1367
- [218] SISCOVICK DS, RAGHUNATHAN TE, KING I ; WEINMANN S, BOVBJERG VE (2000)
Dietary intake of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest
Am J Clin Nutr 71(Suppl): 208S-212S
- [219] SØRENSEN S, HANSEN K, BAK S, JUSTESEN SJ (1990)
An unidentified macromolecular inhibitory constituent of calcium oxalate crystal growth in human urine.
Urol Res 18: 373-379
- [220] SOUCI SW, FACHMANN W, KRAUT H (2006)
Die Zusammensetzung der Lebensmittel, Nährwert-Tabellen
Medpharm Online Datenbank
- [221] STEFFES HJ ; ATANASSOVA S, HESSE A (1997)
Comparison of urinary hippuric acid excretion between normal adults and-CaOx stone formers in Germany and Bulgaria. In: JUNGERS P, DAUDON M (eds). Renal stone disease. Paris Elsevier: 155
- [222] STEFFES HJ, HESSE A (1998)
Welche Rolle spielt Hippursäure beim Kalziumoxalatsteinleiden ?
Urologe A 37, Suppl. 1/98: 108
- [223] STROHMAIER WL, SEEGER RD, OSSWALD H, BICHLER KH (1994)
Reduction of vitamin D induced stone formation by calcium.
Urol Res 22(5): 301-3
- [224] STROHMAIER WL (2000)
Volkswirtschaftliche Aspekte des Harnsteinleidens und der Harnsteinmetaphylaxe.
Urologe A 39: 166-170

- [225] SUGITA M, AIKAWA H, SUZUKI K, YAMASAKI T, MINOWA H, ETOH R, KASUGA H (1988)
Urinary hippuric acid excretion in everyday life.
Tokai J Exp Clin Med 13(4-5): 185-190
- [226] SZADKOWSKI D, BORKAMP A, LEHNERT G (1980)
Excretion of hippuric acid depending on circadian rhythm and nutritional effects.
Int Arch Occup Environ Health 45(2): 141-152
- [227] TANG Y, GROVER PK, MORITZ RL, SIMPSON RJ, RYALL RL (1995)
Is nephrocalcin related to the urinary derivative (bikunin) of inter- α -trypsin inhibitor?
Br J Urol 75: 425-430
- [228] TASSILE D, AFFOLTER B, BAUMANN JM, SIEGRIST HP, KELLER HJ (1995)
Automated and computer-controlled method for the measurement of the crystallization of calcium oxalate monohydrate in urine.
Urol Res 23: 407-411
- [229] TEMELLINI A, MOGAVERO S, GIULIANOTTI PC, PIETRABISSA A, MOSCA F, PACIFICI GM (1993)
Conjugation of benzoic acid with glycine in human liver and kidney: a study on the interindividual variability.
Xenobiotica 23(12): 1427-1433
- [230] TERRIS MK, ISSA MM, TACKER JR (2001)
Dietary supplementation with cranberry concentrate tablets may increase the risk of nephrolithiasis
Urology 57(1): 26-29.
- [231] TISELIUS H-G (1997a)
Risk formulas in calcium oxalate urolithiasis.
World J Urol 15:176-185
- [232] TISELIUS HG (1997b)
Macromolecular substances – their role in urolithiasis.
Curr Opin Urol 7: 234-239
- [233] TISELIUS HG, ACKERMANN D, ALKEN P, BUCK C, CONORT P, GALLUCCI M (2001)
Guidelines on Urolithiasis.
Eur Urol 40: 362-371

- [234] TRINCHIERI A (1996)
Epidemiology of urolithiasis.
Arch It Urol LXVIII: 203-249
- [235] TRINCHIERI A, MANDRESSI A, LUONGO P, LONGO G, PISANI E (1991)
The influence of diet on urinary risk factors for stones in healthy subjects and idiopathic renal calcium stone formers.
Br J Urol 67(3): 230-6
- [236] TRINCHIERI A, ZANETTI G, CURRO A, LIZZANO R (2001)
Effect of potential renal acid load of foods on calcium metabolism of renal calcium stone formers.
Eur Urol 39 Suppl 2, 33-6, discussion 36-7
- [237] TSCHÖPE W, KNEBEL L, FRAGEDAKIS S, RITZ E (1990)
Oxalatausscheidung nach oraler Glycinbelastung.
Akt Urol 21: 316-319
- [238] TULLOCH I, SMELLIE WSA, BUCK AC (1994)
Evening primrose oil reduces urinary calcium excretion in both normal and hypercalciuric rats.
Urol Res 22: 227-230
- [239] VON UNRUH GE, VOSS S, SAUERBRUCH T, HESSE A (2003)
Reference range for gastrointestinal oxalate absorption measured with a standardized [¹³C₂]oxalate absorption test.
J Urol 169(2): 687-90
- [240] VAHLENSIECK W (1987)
Epidemiologie und Kausalfaktoren.
In: Vahlensieck W (Hrsg) Das Harnsteinleiden. Ursachen - Diagnose - Therapie.
Springer Berlin Heidelberg New York S 1 - 35
- [241] VAHLENSIECK W, BACH D, HESSE A (1982)
Incidence, prevalence and mortality of urolithiasis in the German Federal Republic.
Urol Res 10: 161-164
- [242] VAHLENSIECK W, HESSE A, SCHÄFER RM (1986)
Epidemiologische Studien der Inzidenz, Prävalenz und Mortalität des Harnsteinrisikos in der Bundesrepublik Deutschland 1979 - 1984.
Fortschr Urol Nephrol 25: 1-4

- [243] VAN SUMERE CF, TEUCHY H, PE H, VERBEKE R, BEKAERT J (1969)
Quantitative investigation on the hippuric acid formation in healthy and diseased individuals.
Clin Chim Acta 26(1): 85-88
- [244] VOSS S, HESSE A, ZIMMERMANN DJ, SAUERBRUCH T, VON UNRUH GE (2006)
Intestinal oxalate absorption is higher in idiopathic calcium oxalate stone formers than in healthy controls: measurements with the [¹³C₂]oxalate absorption test.
J Urol 175(5): 1711-1715
- [245] VOSS S, ZIMMERMANN DJ, HESSE A, VON UNRUH GE (2004)
The effect of oral administration of calcium and magnesium on intestinal oxalate absorption in humans.
Isotopes Environ Health Stud 40(3): 199-205
- [246] WATROUS DA, ANDREWS BS (1989)
The metabolism and immunology of bone.
Semin Arthritis Rheum 19(1): 45-65
- [247] WEISINGER JR, ALONZO E, BELLORIN-FONT E, BLASINI AM, RODRIGUEZ MA, PAZ-MARTINEZ V, MARTINIS R (1996)
Possible role of cytokines on the bone mineral loss in idiopathic hypercalciuria. Kidney Int 49: 244-250
- [248] WEISINGER JR (1996)
New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria: The role of bone. Kidney Int 49:1507-1518
- [249] WEISS LA, BARRETT-CONNOR E, VON MÜHLEN D (2005)
Ratio of n-6 to n-3 fatty acids and bone mineral density in older adults: the Rancho Bernardo Study
Am J Clin Nutr 81: 934-8
- [250] WERNESS PG, BROWN CM, SMITH LH, FINLAYSON B (1985)
Equil2: A basic computer program for the calculation of urinary saturation.
J Urol 134: 1242-1244
- [251] WIESEND B (1989)
Omega-3-Fettsäuren in Fischölkapseln.
Pharm Z 134: 26-34
- [252] WILLIAMS HE (1976)
Oxalic acid: Absorption, excretion and metabolism.
In: Fleisch H, Robertson WG, Smith LH, Vahlensieck W (eds) Urolithiasis research. Plenum Press New York London pp 181-188

- [253] WILLIAMS HE, SMITH LH (1975)
Primary hyperoxalutia.
In: Stanbury PB, Wyngaarden PB, Frederickson DS (eds): The metabolic basis of inherited disease. McGraw-Hill New York pp 196-219
- [254] WOLFRAM G (1989)
Bedeutung der ω -3 Fettsäuren in der Ernährung des Menschen.
Ernährungs-Umschau 36: 319-330
- [255] WU H, ELLIOTT HC Jr (1961)
Urinary excretion of hippuric acid by man.
J Appl Physiol 16: 53-56
- [256] YASUI T, TANAKA H, FUJITA K, IGUCHI M, KOHRI K (2001)
Effects of eicosapentaenoic acid on urinary calcium excretion in calcium stone formers.
Eur Urol 39: 580-585
- [257] ZECHNER O, LATAL D, PFLÜGER H, SCHREIBER V (1981)
Nutritional risk factors in urinary stone disease.
J Urol 125: 51
- [258] ZECHNER O, SCHREIBER V (1984)
The role of affluence in recurrent stone formation.
In: Smith LH, Robertson WG, Finlayson B (eds) Urolithiasis clinical and basic research. Plenum Press New York London pp 309-313
- [259] ZIDEK W (1995)
In: Biesalski et al. (Hrsg.) Ernährungsmedizin. Thieme Verlag, Stuttgart S 58-76
- [260] ZIMMERMAN L, JÖRNVALL H, BERGSTRÖM J (1990)
Phenylacetylglutamine and hippuric acid in uremic and healthy subjects.
Nephron 55: 265-271
- [261] ZIMMERMANN DJ, VOSS S, VON UNRUH GE, HESSE A (2005)
Importance of magnesium in absorption and excretion of oxalate.
Urol Int 74: 262-267

Speiseplan Studie I

Täglich werden die gleichen Speisen und Getränke aufgenommen.
Es darf nichts ausgelassen und nichts zusätzlich aufgenommen werden.

Frühstück	2 Brötchen á 50g 10g Margarine 25g Erdbeerkonfitüre 30g Fleischwurst
Zwischenmahlzeit	1 Müsliriegel á 25g 1 Banane á 150g
Mittagessen	110g gegrillte Hähnchenkeule „Königin-Art“ in 100g cremiger Soße mit Sahne verfeinert 120g Grüne Bohnen „naturell“ 150g Hörnchennudeln 100g Möhrensalat
Zwischenmahlzeit	1 Apfel á 150g 150g Fruchtojoghurt 3.5% Fett
Abendessen	2 Scheiben Weizenvollkornbrot 10g Margarine 30g Salami 17g Frischkäse 1 Tomate á 50g 1 Apfel á 150g
Spätmahlzeit	1 Scheibe Weizenvollkornbrot 5g Margarine 17g Frischkäse 1 Tomate á 50g
Getränke	1l Früchtetee 1l Wasser (wird partiell gegen Saft ausgetauscht) 400ml Kaffee 100ml Milch 3.5% Fett

Zeitplan für Speisen und Getränke der Studie I (Kontrollphase)

Zeit	Getränk	Mahlzeit	Fraktion	Belastungstag 4
8.00	200 ml Kaffee 50 ml Milch 250 ml Wasser (Königsteiner)	Frühstück	8.00-11.00	
10.00		Zwischenmahlzeit		
11.00	250 ml Wasser (Königsteiner) 250 ml Früchtetee		11.00-14.00	
12.00		Mittagessen		
14.00	250 ml Wasser (Königsteiner) 200 ml Kaffee 50 ml Milch		14.00-17.00	
17.00	250 ml Wasser (Königsteiner) 250 ml Früchtetee	Zwischenmahlzeit	17.00-20.00	
20.00	250 ml Früchtetee	Abendessen	20.00-23.00	
23.00	250 ml Früchtetee	Spätmahlzeit	23.00-8.00	

Zeitplan für Speisen und Getränke der Studie I (Belastungsphasen)

Zeit	Getränk	Mahlzeit	Fraktion	Belastungstag 4
8.00	200 ml Kaffee 50 ml Milch 250ml Wasser (Königsteiner)	Frühstück	8.00-11.00	
10.00		Zwischenmahlzeit		
11.00	250ml Früchtetee		11.00-14.00	250ml Saft-Wasser-Mix
12.00		Mittagessen		
14.00	200 ml Kaffee 50 ml Milch		14.00-17.00	250ml Saft-Wasser-Mix
17.00	250 ml Früchtetee	Zwischenmahlzeit	17.00-20.00	250ml Saft-Wasser-Mix
20.00	250 ml Früchtetee	Abendessen	20.00-23.00	Anleitung: Den Saft (330ml) mit dem Königsteiner Wasser auf 750ml auffüllen. Dies entspricht dem Volumen einer normalen Sprudelflasche. Das Saft-Wasser-Gemisch ist dann, wie angegeben zu trinken.
23.00	250 ml Früchtetee	Spätmahlzeit	23.00-8.00	

Nährwertzusammensetzung⁹ der Studie I

Hauptbestandteile		Kontrollphase	Preiselbeersaft ¹⁰	Pflaumengetränk ¹⁰
Alkohol	g	0,00		
Ballaststoffe gesamt	g	43,80		
Eiweiß	g	90,50		90,63
Fett	g	84,48		
Kilojoule		9885,67	9993,18	10664,23
Kilokalorien		2363,95	2479,45	2548,75
Kohlenhydrate	g	303,70	328,12	349,90
Aminosäuren				
Phenylalanin	mg	3781,79		
Fettsäuren				
einfach unges. Fettsäuren	g	28,81		
Ges. Fettsäuren	g	32,04		
mehrf. unges. Fettsäuren	g	17,78		
Mineralstoffe einschl. Spuren				
Calcium	mg	703,39	712,23	870,63
Eisen	mg	17,39		
Jodid	µg	134,48		
Kalium	mg	4068,50	4286,37	4913,91
Magnesium	mg	445,06	456,12	492,80
Natrium	mg	2642,95	2655,18	2670,36
Phosphor	mg	1474,70		
Zink	mg	12,99		
Vitamine				
Folsäure	µg	296,22		
Retinoläquivalent	µg	2326,95		
Vitamin A Retinol	mg	0,40		
Vitamin B1	mg	1,37		
Vitamin B2	mg	1,56		
Vitamin B6	mg	2,58		
Vitamin C	mg	126,90		
Vitamin D	µg	0,96		
Vitamin E Aktiv.	mg	12,92		
Sterine				
Cholesterin	mg	276,57		
Sonstiges				
Harnsäure	mg	619,40		
Oxalsäure ¹¹	mg	54,00	59,00	62,82
Benzoessäure ¹¹	mg	k. Angaben	180,00	n. nachweisbar

⁹ Alle Lebensmittel ausser den verabreichten Wässern und Testsäften berechnet in Prodi 5.1.0.0 Basis (Nutri-Science GmbH Freiburg, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart), Wässer aus Herstellerangaben, Testsäfte aus Herstellerangaben und eigenen Analysen, keine Daten verfügbar (sowohl Prodi, Literatur, Hersteller zu Vitaminen, Harnsäure, Sterinen, Eisen, Jodid, Phosphor und Zink, Fettsäuren, Aminosäuren für Wässer und Testsäfte

¹⁰ Angaben nur der Daten, die sich durch Verabreichung geändert haben, soweit verfügbar

¹¹ eigene Analyse (s. Tab. 3)

Speiseplan: Studie II und Studie IV

Täglich werden die gleichen Speisen und Getränke aufgenommen.
Es darf nichts ausgelassen und nichts zusätzlich aufgenommen werden.

Studie II: In den Belastungsphasen werden 330 ml Wasser durch
330 ml Pflaumengetränk ersetzt bzw. Na-Benzoesäure zusätzlich verabreicht

Studie IV: In den Belastungsphasen werden zusätzlich 3 x tgl. 1 Fischölkapsel zu den
Mahlzeiten verabreicht

Frühstück	2 Brötchen á 50g (jeden Morgen besorgen; für Sonntag samstageinkaufen)
	15g Margarine
	40g Erdbeerkonfitüre
Zwischenmahlzeit	1 Apfel á 150g
	1 Banane á 150g
Mittagessen	110g gegrillte Hähnchenkeule „Königin-Art“ in
	100g cremiger Soße mit Sahne verfeinert
	120g grüne Bohnen „naturell“
	150g Spätzle
	100g Möhrensalat
Zwischenmahlzeit	1 Apfel á 150g
	125g Fruchtjoghurt 3.5% Fett
Abendessen	2 Scheiben Roggenvollkornbrot
	10g Margarine
	35g Gouda, jung
	17g Frischkäse
	1 Tomate á 75g
Spätmahlzeit	1 Scheibe Roggenvollkornbrot
	5g Margarine
	17g Frischkäse
	1 Tomate á 75 g
Getränke	1,5l Haaner Felsenquelle
	400ml Früchtetee
	400ml Kaffee
	100ml Milch 3.5% Fett
	300ml Apfelsaft

Nährwertzusammensetzung¹² der Studien II und IV

Hauptbestandteile		Kontrollphasen	Pflaumengetränk ¹³	Na-Benzooat ¹³	Fischöl ¹³
Alkohol	g	0,60			
Ballaststoffe gesamt	g	37,49			
Eiweiß	g	86,56	86,69		87,31
Fett	g	77,63			80,63
Kilojoule		9656,82	10420,71		9779,29
Kilokalorien		2305,75	2490,55		2337,25
Kohlenhydrate	g	307,37	353,57		
Aminosäuren					
Phenylalanin	mg	3732,89			
Fettsäuren					
einfach unges. Fettsäu-	g	21,91			
Ges. Fettsäuren	g	31,99			
mehrf. unges. Fettsäu-	g	17,93			19,43
Mineralstoffe einschl. Spuren					
Calcium	mg	1038,70	1185,43		
Eisen	mg	16,55			
Jodid	µg	121,13			
Kalium	mg	3999,85	4845,23		
Magnesium	mg	407,04	451,58		
Natrium	mg	2199,10	2221,73	2438,41	
Phosphor	mg	1432,90			
Zink	mg	11,85			
Vitamine					
Folsäure	µg	301,17			
Retinoläquivalent	µg	2514,70			
Vitamin A Retinol	mg	0,56			
Vitamin B1	mg	0,92			
Vitamin B2	mg	1,55			
Vitamin B6	mg	2,47			
Vitamin C	mg	139,45			
Vitamin D	µg	2,29			
Vitamin E Aktiv.	mg	14,09			20,09
Sterine					
Cholesterin	mg	342,82			
Sonstiges					
Harnsäure	mg	556,75			
Oxalsäure ¹⁴	mg	57,00	65,82		
Benzoessäure ¹⁴	mg	k. Angaben	n. nachweisbar	1260,69	

¹² Alle Lebensmittel ausser dem verabreichten Wasser und Testsaft berechnet in Prodi 5.1.0.0 Basis (Nutri-Science GmbH Freiburg, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart), Wasser und Fischöl aus Herstellerangaben, Testsaft aus Herstellerangaben und eigenen Analysen, keine Daten verfügbar (sowohl Prodi 5, Literatur, Hersteller zu Vitaminen, Harnsäure, Sterinen, Eisen, Jodid, Phosphor und Zink, Fettsäuren, Aminosäuren für Wasser, Fischöl und Testsaft

¹³ Angaben nur der Daten, die sich durch Verabreichung geändert haben, soweit verfügbar

¹⁴ eigene Analyse (s. Tab. 3)

Speiseplan Studie III

Das 1. Frühstück, das Abendessen und die Getränke sind jeden Tag gleich und werden daher nur einmal aufgeführt. Das 2. Frühstück und das Mittagessen variieren an den verschiedenen Tagen und sind für jeden Tag extra aufgeführt. In der 2. Woche wiederholt sich der Plan. Während der Belastungsphase werden 330 ml des Wassers durch 330 ml Pflaumengetränk ersetzt

1. Frühstück: 300 ml Kaffee coffeinfrei
1 Brötchen
50 g Vollkornbrot
20 g Butter
25 g Marmelade
20 g Frischkäse

Abendessen: 300 ml Früchtetee (Pfefferminz oder Hagebutte)
100 g Vollkornbrot
20 g Butter
30 g Frischwurstaufschnitt
17 g Frischkäse
20 g Edamer 30% Fett i.d.Tr.

Weitere Getränke: Über den Tag verteilt trinken!
0.8 l Früchtetee (oder wahlweise Hagebutte, Kamille)
0.5 l Apfelsaft (= ½ Packung)
0.75 l Mineralwasser (= 1 Flasche)

Montag:

2. Frühstück: 150 g Fruchtojoghurt
250 g Banane

Mittagessen: Kalbsfricasse
Kohlrabi
Reis
Frischobst

Dienstag:

2. Frühstück: 150 g Fruchtojoghurt
130 g Banane

Mittagessen: Schweinebraten
Rotkohl
Kartoffeln
Frischobst

Mittwoch:

2. Frühstück: 150 g Fruchtojoghurt
130 g Banane

Mittagessen: Sauerbraten
Mischgemüse
Kartoffeln
Frischobst

Donnerstag und Sonntag:

2. Frühstück: 150 g Fruchtojoghurt
250 g Banane

Mittagessen: Hähnchenbrust
Blumenkohl mit Soße
Reis
Frischobst

Freitag:

2. Frühstück: 150 g Fruchtojoghurt
130 g Banane

Mittagessen: Rindfleisch gekocht
Rosenkohl
Kartoffeln
Frischobst

Samstag:

2. Frühstück: 150 g Fruchtojoghurt
250 g Banane

Mittagessen: Kalbsbraten
Mischgemüse
Reis
Frischobst

Nährwertzusammensetzung¹⁵ der Studie III

Hauptbestandteile		Kontrollphase	Pflaumengetränk ¹⁶
Alkohol	g	1,00	
Ballaststoffe gesamt	g	28,22	
Eiweiß	g	75,82	75,95
Fett	g	84,31	
Kilojoule		9638,61	10405,44
Kilokalorien		2302,10	2486,90
Kohlenhydrate	g	301,87	348,07
Aminosäuren			
Phenylalanin	mg	3180,57	
Fettsäuren			
einfach unges. Fettsäuren	g	27,08	
Ges. Fettsäuren	g	41,42	
mehrf. unges. Fettsäuren	g	8,42	
Mineralstoffe einschl. Spuren			
Calcium	mg	775,35	922,08
Eisen	mg	15,37	
Jodid	µg	113,94	
Kalium	mg	3869,25	4714,63
Magnesium	mg	429,92	474,46
Natrium	mg	2096,80	2119,43
Phosphor	mg	1379,60	
Zink	mg	14,88	
Vitamine			
Folsäure	µg	234,11	
Retinoläquivalent	µg	813,85	
Vitamin A Retinol	mg	0,47	
Vitamin B1	mg	0,86	
Vitamin B2	mg	1,39	
Vitamin B6	mg	2,13	
Vitamin C	mg	147,26	
Vitamin D	µg	0,96	
Vitamin E Aktiv.	mg	9,98	
Sterine			
Cholesterin	mg	287,01	
Sonstiges			
Harnsäure	mg	625,70	
Oxalsäure ¹⁷	mg	50,00	58,82
Benzoessäure ¹⁷	mg	k. Angaben	n. nachweisbar

¹⁵ Alle Lebensmittel ausser dem verabreichten Wasser und Testsaft berechnet in Prodi 5.1.0.0 Basis (Nutri-Science GmbH Freiburg, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart), Wasser aus Herstellerangaben, Testsaft aus Herstellerangaben und eigenen Analysen, keine Daten verfügbar (sowohl Prodi, Literatur, Hersteller zu Vitaminen, Harnsäure, Sterinen, Eisen, Jodid, Phosphor und Zink, Fettsäuren, Aminosäuren für Wasser und Testsaft

¹⁶ Angaben nur der Daten, die sich durch Verabreichung geändert haben, soweit verfügbar

¹⁷ eigene Analyse (s. Tab. 3)

Datenblatt Studie I: Phase I: Kontrollphase (n=12)

24-h-Daten, Fraktionsdaten, Ausscheidungswerte in mmol/d respektive mmol/Fraktion, Angaben in der Reihenfolge: Mittelwert \pm SEM; Ausscheidungswerte an Tag 4 jeweils durch Addition der Fraktionen errechnet

Harnparameter	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4 Fraktion 1	Tag 4 Fraktion 2	Tag 4 Fraktion 3	Tag 4 Fraktion 4	Tag 4 Fraktion 5	Tag 4 Fraktion 5, n=11	Tag 4 Fraktion 6	Tag 4	Tag 4 n=11	Tag 5
Vol (l)	2,200 \pm 0,186	2,546 \pm 0,131	2,610 \pm 0,161	0,219 \pm 0,029	0,445 \pm 0,074	0,554 \pm 0,065	0,688 \pm 0,090	0,378 \pm 0,053	0,388 \pm 0,057	0,480 \pm 0,049	2,764 \pm 0,131	2,794 \pm 0,140	2,207 \pm 0,166
pH-Wert	6,26 \pm 0,089	6,45 \pm 0,097	6,42 \pm 0,086	6,51 \pm 0,182	6,85 \pm 0,157	6,60 \pm 0,115	6,24 \pm 0,120	6,32 \pm 0,166	6,40 \pm 0,157	5,96 \pm 0,101			6,35 \pm 0,083
sG	1,010 \pm 0,0011	1,008 \pm 0,0005	1,009 \pm 0,0006	1,013 \pm 0,001	1,010 \pm 0,0015	1,008 \pm 0,0011	1,006 \pm 0,0015	1,009 \pm 0,0019	1,007 \pm 0,0014	1,011 \pm 0,0013			1,010 \pm 0,0008
Na (mmol)	177,2 \pm 13,52	207,9 \pm 14,62	215,2 \pm 14,59	26,4 \pm 3,58	36,2 \pm 4,06	47,2 \pm 3,93	36,3 \pm 3,93	31,0 \pm 4,26	32,5 \pm 4,63	37,4 \pm 3,36	215,3 \pm 8,67	211,82 \pm 8,67	178,2 \pm 9,47
K (mmol)	75,0 \pm 5,41	80,4 \pm 6,12	77,4 \pm 4,59	13,0 \pm 1,31	22,4 \pm 1,58	17,2 \pm 1,43	9,7 \pm 1,01	7,6 \pm 1,24	6,7 \pm 0,94	13,6 \pm 2,12	83,5 \pm 4,43	80,9 \pm 3,98	76,1 \pm 4,55
Ca (mmol)	4,50 \pm 0,395	4,76 \pm 0,309	5,35 \pm 0,333	0,86 \pm 0,135	0,71 \pm 0,067	0,92 \pm 0,093	0,90 \pm 0,170	0,84 \pm 0,086	0,83 \pm 0,093	1,08 \pm 0,010	5,30 \pm 0,433	5,01 \pm 0,354	4,63 \pm 0,287
Mg (mmol)	5,37 \pm 0,452	6,35 \pm 0,619	7,09 \pm 0,425	0,82 \pm 0,098	0,70 \pm 0,094	0,94 \pm 0,098	1,01 \pm 0,122	1,09 \pm 0,119	1,08 \pm 0,129	1,96 \pm 0,167	6,51 \pm 0,419	6,50 \pm 0,459	6,35 \pm 0,454
Cl (mmol)	174,3 \pm 15,16	202,2 \pm 15,48	201,3 \pm 12,33	30,9 \pm 3,48	43,3 \pm 3,51	47,6 \pm 3,85	32,2 \pm 3,54	26,7 \pm 3,80	26,96 \pm 4,15	31,1 \pm 3,91	211,7 \pm 8,37	207,2 \pm 7,77	171,7 \pm 8,44
NH ₄ (mmol)	31,6 \pm 2,94	33,1 \pm 3,30	31,2 \pm 2,49	3,0 \pm 0,30	3,2 \pm 0,35	4,9 \pm 0,54	3,7 \pm 0,37	3,3 \pm 0,45	3,5 \pm 0,43	8,6 \pm 0,89	26,9 \pm 1,41	27,1 \pm 1,52	29,7 \pm 1,76
SO ₄ (mmol)	18,9 \pm 1,03	18,9 \pm 1,27	21,4 \pm 1,13	2,7 \pm 0,22	2,7 \pm 0,21	4,4 \pm 0,54	3,7 \pm 0,43	3,5 \pm 0,52	3,1 \pm 0,24	6,2 \pm 0,36	23,2 \pm 1,32	22,4 \pm 1,12	20,3 \pm 0,97
PO ₄ (mmol)	32,8 \pm 1,72	32,5 \pm 2,25	35,4 \pm 2,39	2,3 \pm 0,30	3,1 \pm 0,39	5,3 \pm 0,45	5,7 \pm 0,77	5,4 \pm 1,05	4,4 \pm 0,42	11,6 \pm 1,01	33,4 \pm 1,65	32,5 \pm 1,55	31,6 \pm 2,11
Krea (mmol)	16,21 \pm 0,928	15,75 \pm 0,922	18,44 \pm 0,877	2,36 \pm 0,265	2,14 \pm 0,144	2,77 \pm 0,307	2,62 \pm 0,454	2,79 \pm 0,563	2,27 \pm 0,228	5,42 \pm 0,209	18,10 \pm 1,319	17,07 \pm 0,912	15,80 \pm 0,622
HS (mmol)	3,91 \pm 0,213	3,75 \pm 0,359	4,12 \pm 0,250	0,59 \pm 0,086	0,76 \pm 0,074	0,87 \pm 0,083	0,65 \pm 0,070	0,56 \pm 0,051	0,55 \pm 0,053	0,90 \pm 0,067	4,34 \pm 0,230	4,24 \pm 0,227	3,44 \pm 0,171

Harnparameter	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4 Fraktion 1	Tag 4 Fraktion 2	Tag 4 Fraktion 3	Tag 4 Fraktion 4	Tag 4 Fraktion 5	Tag 4 Fraktion 5, n=11	Tag 4 Fraktion 6	Tag 4	Tag 4 n=11	Tag 5
OxS (mmol)	0,368 ± 0,0259	0,344 ± 0,0180	0,374 ± 0,0291	0,043 ± 0,0043	0,050 ± 0,0042	0,065 ± 0,0056	0,057 ± 0,0119	0,047 ± 0,0074	0,040 ± 0,0034	0,105 ± 0,0082	0,367 ± 0,0290	0,346 ± 0,0219	0,344 ± 0,0248
CS (mmol)	2,726 ± 0,3988	3,035 ± 0,4028	3,295 ± 0,4056	0,501 ± 0,0666	0,565 ± 0,0744	0,563 ± 0,0699	0,424 ± 0,0887	0,466 ± 0,0606	0,437 ± 0,0580	0,602 ± 0,1085	3,170 ± 0,3866	2,962 ± 0,357	3,109 ± 0,3727
HA (mmol)	4,38 ± 0,877	4,46 ± 0,514	5,15 ± 0,957	0,61 ± 0,093	0,39 ± 0,089	0,81 ± 0,216	1,14 ± 0,473	0,86 ± 0,196	0,68 ± 0,083	1,64 ± 0,196	5,44 ± 1,022	4,57 ± 0,582	5,16 ± 0,900
RS CaOx	3,79 ± 0,457	2,88 ± 0,028	3,30 ± 0,444	5,74 ± 0,602	2,71 ± 0,482	2,77 ± 0,461	3,00 ± 1,049	3,45 ± 0,666	2,95 ± 0,477	4,62 ± 0,578			3,53 ± 0,436
RS Bru	0,893 ± 0,1469	0,821 ± 0,0552	0,929 ± 0,0464	1,270 ± 0,2626	0,686 ± 0,1378	0,771 ± 0,1253	0,521 ± 0,1416	0,858 ± 0,0833	0,875 ± 0,0893	0,841 ± 0,1142			0,895 ± 0,0595
RS HS	0,959 ± 0,2598	0,583 ± 0,1838	0,640 ± 0,1451	1,110 ± 0,4376	0,512 ± 0,2116	0,516 ± 0,1828	1,000 ± 0,3922	1,270 ± 0,4828	0,928 ± 0,3705	1,800 ± 0,4346			0,670 ± 0,1288
RS Stru	0,108 ± 0,0411	0,105 ± 0,0199	0,097 ± 0,0171	0,227 ± 0,0801	0,228 ± 0,1402	0,102 ± 0,0320	0,019 ± 0,0064	0,104 ± 0,0500	0,113 ± 0,0482	0,092 ± 0,0312			0,105 ± 0,0254

Datenblatt Studie I: Phase II: Pflaumengetränk (n=12)

24-h-Daten, Fraktionsdaten, Ausscheidungswerte in mmol/d respektive mmol/Fraktion, Angaben in der Reihenfolge: Mittelwert ± SEM; Signifikanzniveau p an Tag 4 und 5 (dieses jeweils zum korrespondierenden Tag/Fraktion der Kontrollphase), Ausscheidungswerte an Tag 4 jeweils durch Addition der Fraktionen errechnet (n=12 ;ausser Fraktion 5 Tag 4 und Tag 4: hier n=11),

Harnparameter	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4 Fraktion 1	Tag 4 Fraktion 2	Tag 4 Fraktion 3	Tag 4 Fraktion 4	Tag 4 Fraktion 5	Tag 4 Fraktion 6	Tag 4	Tag 5
Vol (l)	2,217 ± 0,1586	2,425 ± 0,1482	2,254 ± 0,1556	0,258 ± 0,0330 p=0,222	0,473 ± 0,0637 p=0,875	0,379 ± 0,0583 p=0,065	0,484 ± 0,0589 p=0,025	0,278 ± 0,0597 p=0,075	0,406 ± 0,0485 p=0,374	2,307 ± 0,1351 p=0,003	2,123 ± 0,1449 p=0,929
pH-Wert	6,15 ± 0,114	6,22 ± 0,100	6,26 ± 0,105	6,34 ± 0,149 p=0,045	6,67 ± 0,189 p=0,136	6,32 ± 0,107 p=0,050	5,93 ± 0,146 p=0,060	5,80 ± 0,172 p=0,003	5,80 ± 0,139 p=0,155		6,27 ± 0,097 p=0,239
sG	1,010 ± 0,0007	1,009 ± 0,0006	1,010 ± 0,0008	1,012 ± 0,0021 p=0,505	1,009 ± 0,0012 p=0,342	1,010 ± 0,0015 p=0,582	1,009 ± 0,0018 p=0,102	1,011 ± 0,0014 p=0,028	1,014 ± 0,0016 p=0,007		1,010 ± 0,0009 p=0,788
Na (mmol)	208,7 ± 14,24	192,0 ± 12,17	192,3 ± 14,79	23,5 ± 3,38 p=0,583	38,9 ± 5,67 p=0,754	32,7 ± 4,72 p=0,023	33,1 ± 2,46 p=0,583	23,5 ± 2,57 p=0,050	32,9 ± 4,46 p=0,158	187,2 ± 11,02 p=0,021	167,5 ± 12,32 p=0,388
K (mmol)	85,1 ± 6,26	93,3 ± 6,34	87,1 ± 3,63	13,4 ± 1,93 p=0,875	25,4 ± 2,18 p=0,480	17,5 ± 1,73 p=0,814	14,5 ± 2,11 p=0,012	8,5 ± 0,84 p=0,050	15,7 ± 2,82 p=0,433	89,8 ± 4,90 p=0,182	80,9 ± 3,78 p=0,388
Ca (mmol)	4,93 ± 0,257	5,05 ± 0,363	5,10 ± 0,412	0,86 ± 0,130 p=0,784	0,92 ± 0,140 p=0,209	0,74 ± 0,086 p=0,209	0,94 ± 0,113 p=0,480	0,85 ± 0,120 p=0,859	1,04 ± 0,110 p=0,754	5,22 ± 0,451 p=0,594	4,72 ± 0,300 p=0,754
Mg (mmol)	5,06 ± 0,437	6,20 ± 0,585	6,29 ± 0,394	0,86 ± 0,107 p=0,480	0,85 ± 0,121 p=0,272	0,80 ± 0,108 p=0,272	1,13 ± 0,145 p=0,084	1,04 ± 0,102 p=0,838	1,78 ± 0,079 p=0,239	6,30 ± 0,370 p=0,657	6,40 ± 0,470 p=0,583
Cl (mmol)	215,8 ± 18,73	196,8 ± 10,52	186,5 ± 12,40	27,6 ± 3,72 p=0,388	47,6 ± 6,00 p=0,814	35,5 ± 4,62 p=0,071	30,5 ± 2,19 p=0,754	18,8 ± 2,10 p=0,062	26,8 ± 4,55 p=0,117	187,1 ± 9,80 p=0,050	160,1 ± 10,91 p=0,327
NH ₄ (mmol)	35,7 ± 4,40	36,2 ± 2,87	33,51 ± 2,76	4,3 ± 0,29 p=0,003	4,3 ± 0,60 p=0,239	4,7 ± 0,55 p=0,814	5,9 ± 0,88 p=0,006	4,4 ± 0,56 p=0,213	9,1 ± 1,31 p=0,937	32,8 ± 2,37 p=0,021	38,8 ± 5,01 p=0,136

Harnparameter	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4 Fraktion 1	Tag 4 Fraktion 2	Tag 4 Fraktion 3	Tag 4 Fraktion 4	Tag 4 Fraktion 5	Tag 4 Fraktion 6	Tag 4	Tag 5
SO ₄ (mmol)	19,4 ± 1,00	18,6 ± 0,92	18,7 ± 1,14	2,3 ± 0,26 p=0,136	2,8 ± 0,34 p=0,695	2,9 ± 0,29 p=0,041	4,0 ± 0,74 p=0,814	2,9 ± 0,28 p=0,477	5,6 ± 0,35 p=0,308	19,6 ± 0,90 p=0,013	17,4 ± 1,01 p=0,028
PO ₄ (mmol)	30,4 ± 2,29	32,8 ± 1,43	30,1 ± 1,31	2,0 ± 0,25 p=0,272	3,6 ± 0,58 p=0,814	4,6 ± 0,44 p=0,347	6,4 ± 1,10 p=0,182	4,6 ± 0,50 p=0,859	10,0 ± 0,74 p=0,060	30,7 ± 1,13 p=0,155	30,2 ± 2,17 p=0,937
Krea (mmol)	14,48 ± 0,835	16,65 ± 0,765	16,40 ± 0,722	2,23 ± 0,257 p=0,754	2,48 ± 0,202 p=0,433	2,16 ± 0,244 p=0,272	3,10 ± 0,861 p=0,239	2,08 ± 0,196 p=0,213	5,08 ± 0,336 p=0,583	15,91 ± 0,706 p=0,155	15,13 ± 0,760 p=0,433
HS (mmol)	3,50 ± 0,178	3,93 ± 0,186	3,77 ± 0,233	0,53 ± 0,063 p=0,239	0,71 ± 0,083 p=0,182	0,54 ± 0,052 p=0,004	0,56 ± 0,106 p=0,239	0,43 ± 0,039 p=0,091	0,86 ± 0,091 p=0,583	3,43 ± 0,195 p=0,003	3,51 ± 0,273 p=0,814
OxS (mmol)	0,337 ± 0,0229	0,391 ± 0,0216	0,380 ± 0,0163	0,038 ± 0,0037 p=0,308	0,063 ± 0,0063 p=0,019	0,062 ± 0,0069 p=1,000	0,070 ± 0,0116 p=0,008	0,049 ± 0,0023 p=0,075	0,107 ± 0,0084 p=0,937	0,371 ± 0,0174 p=0,424	0,400 ± 0,0342 p=0,084
CS (mmol)	2,966 ± 0,4367	3,162 ± 0,4258	3,148 ± 0,3902	0,464 ± 0,0688 p=0,388	0,667 ± 0,0803 p=0,084	0,488 ± 0,0629 p=0,480	0,519 ± 0,0939 p=0,480	0,387 ± 0,0645 p=0,374	0,555 ± 0,0783 p=0,875	2,925 ± 0,3699 p=0,929	3,175 ± 0,3499 p=0,814
HA (mmol)	11,24 ± 1,966 p=0,050	19,05 ± 1,893 p=0,002	17,88 ± 1,397 p=0,002	1,77 ± 0,273 p=0,004	1,68 ± 0,409 p=0,002	2,71 ± 0,508 p=0,003	3,47 ± 0,485 p=0,005	3,88 ± 0,663 p=0,003	5,15 ± 0,768 p=0,002	18,45 ± 1,744 p=0,003	19,38 ± 1,832 p=0,002
RS CaOx	3,47 ± 0,257	3,88 ± 0,562	4,03 ± 0,465	5,32 ± 0,972 p=0,583	3,50 ± 0,639 p=0,117	3,94 ± 0,647 p=0,308	4,11 ± 0,916 p=0,117	5,87 ± 0,757 p=0,013	5,97 ± 0,735 p=0,182		4,39 ± 0,672 p=0,084
RS Bru	0,748 ± 0,1185	0,721 ± 0,0611	0,819 ± 0,1003	1,030 ± 0,2717 p=0,239	0,584 ± 0,0907 p=0,583	0,738 ± 0,0880 p=0,875	0,546 ± 0,1596 p=0,937	0,776 ± 0,0152 p=0,594	0,815 ± 0,1565 p=0,754		0,861 ± 0,0943 p=0,814
RS HS	0,949 ± 0,1673	1,040 ± 0,3061	0,935 ± 0,2214	1,280 ± 0,4928 p=0,695	0,716 ± 0,2872 p=0,209	0,905 ± 0,2711 p=0,060	1,650 ± 0,6290 p=0,136	2,70 ± 0,664 p=0,008	2,670 ± 0,5378 p=0,209		0,880 ± 0,2364 p=0,875
RS Stru	0,059 ± 0,0174	0,064 ± 0,0136	0,083 ± 0,0221	0,244 ± 0,1129 p=0,638	0,159 ± 0,0678 p=0,638	0,121 ± 0,0772 p=0,638	0,049 ± 0,0259 p=0,583	0,037 ± 0,0115 p=0,091	0,123 ± 0,0561 p=0,875		0,157 ± 0,0703 p=0,308

Datenblatt Studie I: Phase III Preiselbeersaft (n=12)

24-h-Daten, Fraktionsdaten, Ausscheidungswerte in mmol/d respektive mmol/Fraktion, Angaben in der Reihenfolge: Mittelwert \pm SEM; Signifikanzniveau p an Tag 4 und 5 (dieses jeweils zum korrespondierenden Tag/Fraktion der Kontrollphase), Ausscheidungswerte an Tag 4 jeweils durch Addition der Fraktionen errechnet

Harnparameter	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4 Fraktion 1	Tag 4 Fraktion 2	Tag 4 Fraktion 3	Tag 4 Fraktion 4	Tag 4 Fraktion 5	Tag 4 Fraktion 6	Tag 4	Tag 5
Vol (l)	2,475 \pm 0,1861	2,404 \pm 0,1316	2,477 \pm 0,1216	0,241 \pm 0,0370 p=0,365	0,407 \pm 0,0587 p=0,432	0,505 \pm 0,0581 p=0,456	0,714 \pm 0,0752 p=0,859	0,267 \pm 0,0334 p=0,075	0,473 \pm 0,0612 p=0,722	2,607 \pm 0,1224 p=0,117	2,175 \pm 0,1800 p=0,906
pH-Wert	6,36 \pm 0,079	6,22 \pm 0,074	6,35 \pm 0,070	6,36 \pm 0,148 p=0,239	6,74 \pm 0,153 p=0,638	6,31 \pm 0,252 p=0,084	6,15 \pm 0,140 p=0,433	5,94 \pm 0,189 p=0,034	5,83 \pm 0,127 p=0,084		6,18 \pm 0,095 p=0,034
sG	1,009 \pm 0,0010	1,009 \pm 0,0006	1,009 \pm 0,0005	1,014 \pm 0,0015 p=0,118	1,009 \pm 0,0014 p=0,153	1,008 \pm 0,0013 p=0,878	1,004 \pm 0,0004 p=0,307	1,012 \pm 0,0010 p=0,109	1,012 \pm 0,0012 p=0,422		1,009 \pm 0,0008 p=0,204
Na (mmol)	198,4 \pm 10,80	190,1 \pm 9,29	195,3 \pm 10,49	24,9 \pm 3,06 p=0,969	29,3 \pm 2,50 p=0,084	38,3 \pm 4,09 p=0,060	34,6 \pm 4,05 p=0,754	28,9 \pm 2,62 p=0,433	31,4 \pm 2,28 p=0,272	187,4 \pm 8,81 p=0,034	167,2 \pm 9,56 p=0,388
K (mmol)	79,4 \pm 5,77	79,5 \pm 3,54	79,7 \pm 3,00	12,3 \pm 1,22 p=0,695	18,3 \pm 1,49 p=0,084	17,0 \pm 1,41 p=0,875	8,2 \pm 0,92 p=0,209	9,7 \pm 1,45 p=0,110	11,3 \pm 0,98 p=0,875	76,8 \pm 3,04 p=0,136	67,1 \pm 3,50 p=0,060
Ca (mmol)	4,67 \pm 0,430	4,74 \pm 0,412	5,00 \pm 0,348	0,77 \pm 0,103 p=0,814	0,67 \pm 0,064 p=0,695	0,80 \pm 0,103 p=0,136	0,86 \pm 0,105 p=0,754	0,76 \pm 0,078 p=0,255	0,99 \pm 0,103 p=0,790	4,85 \pm 0,393 p=0,289	4,47 \pm 0,386 p=0,937
Mg (mmol)	5,33 \pm 0,582	6,21 \pm 0,500	6,68 \pm 0,507	0,82 \pm 0,088 p=0,814	0,68 \pm 0,068 p=0,937	0,97 \pm 0,127 p=0,875	1,05 \pm 0,123 p=0,638	1,086 \pm 0,113 p=0,657	1,95 \pm 0,019 p=0,875	6,55 \pm 0,489 p=0,583	6,31 \pm 0,626 p=0,695
Cl (mmol)	196,9 \pm 11,00	187,3 \pm 9,21	188,3 \pm 9,78	28,3 \pm 3,45 p=0,530	35,4 \pm 2,31 p=0,071	40,8 \pm 2,87 p=0,117	30,9 \pm 3,84 p=0,814	23,8 \pm 1,99 p=0,480	24,6 \pm 1,80 p=0,158	183,7 \pm 8,07 p=0,034	163,4 \pm 9,03 p=0,530
NH ₄ (mmol)	29,9 \pm 3,11	33,9 \pm 2,05	33,28 \pm 2,34	3,8 \pm 0,52 p=0,136	4,1 \pm 0,67 p=0,480	5,7 \pm 0,48 p=0,239	5,4 \pm 0,62 p=0,010	4,1 \pm 0,40 p=0,136	8,6 \pm 1,27 p=0,583	31,7 \pm 2,17 p=0,028	32,4 \pm 2,82 p=0,347

Harnparameter	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4 Fraktion 1	Tag 4 Fraktion 2	Tag 4 Fraktion 3	Tag 4 Fraktion 4	Tag 4 Fraktion 5	Tag 4 Fraktion 6	Tag 4	Tag 5
SO ₄ (mmol)	18,4 ± 1,26	19,8 ± 0,82	20,8 ± 0,94	2,7 ± 0,23 p=0,814	2,6 ± 0,18 p=1,000	3,6 ± 0,27 p=0,117	3,2 ± 0,24 p=0,583	3,6 ± 0,61 p=1,000	5,7 ± 0,35 p=0,028	21,4 ± 1,08 p=0,060	18,1 ± 0,97 p=0,028
PO ₄ (mmol)	31,2 ± 2,84	32,7 ± 2,03	32,0 ± 1,46	2,6 ± 0,33 p=0,530	2,8 ± 0,33 p=0,814	5,1 ± 0,35 p=0,695	5,4 ± 0,78 p=0,695	6,1 ± 1,29 p=0,272	11,2 ± 0,94 p=0,480	33,2 ± 1,42 p=0,695	28,9 ± 1,82 p=0,347
Krea (mmol)	14,18 ± 0,089	16,92 ± 0,416	18,04 ± 0,919	2,64 ± 0,169 p=0,308	2,35 ± 0,269 p=0,875	2,57 ± 0,207 p=0,844	2,11 ± 0,260 p=0,182	2,37 ± 0,201 p=0,480	5,19 ± 0,347 p=0,530	17,12 ± 0,953 p=0,388	15,13 ± 0,703 p=0,388
HS (mmol)	3,68 ± 0,236	3,88 ± 0,250	4,12 ± 0,253	0,58 ± 0,064 p=0,937	0,68 ± 0,046 p=0,480	0,80 ± 0,075 p=0,272	0,65 ± 0,072 p=0,814	0,61 ± 0,093 p=0,814	0,86 ± 0,068 p=0,530	4,19 ± 0,274 p=0,209	3,45 ± 0,212 p=1,000
OxS (mmol)	0,366 ± 0,0244	0,420 ± 0,0158	0,408 ± 0,0127	0,046 ± 0,0034 p=0,388	0,053 ± 0,0043 p=0,308	0,070 ± 0,0061 p=0,388	0,054 ± 0,0025 p=0,480	0,064 ± 0,0131 p=0,010	0,109 ± 0,0059 p=0,388	0,395 ± 0,0210 p=0,117	0,392 ± 0,0235 p=0,050
CS (mmol)	2,865 ± 0,3742	2,975 ± 0,3191	3,189 ± 0,3493	0,494 ± 0,0718 p=0,695	0,556 ± 0,0688 p=0,814	0,552 ± 0,0530 p=0,937	0,480 ± 0,0831 p=0,638	0,483 ± 0,0664 p=0,814	0,518 ± 0,0677 p=0,583	3,083 ± 0,3525 p=0,583	2,780 ± 0,2961 p=0,136
HA (mmol)	8,93 ± 1,410 p=0,041	14,75 ± 1,001 p=0,002	13,85 ± 0,994 p=0,002	1,40 ± 0,218 p=0,006	1,13 ± 0,240 p=0,002	2,05 ± 0,298 p=0,004	2,39 ± 0,298 p=0,034	2,62 ± 0,321 p=0,003	4,55 ± 0,615 p=0,005	14,14 ± 1,038 p=0,003	13,67 ± 1,540 p=0,005
RS CaOx	3,30 ± 0,403	3,70 ± 0,239	3,56 ± 0,306	5,67 ± 0,767 p=0,937	3,07 ± 0,529 p=0,388	3,01 ± 0,480 p=0,583	2,03 ± 0,434 p=0,695	5,31 ± 0,682 p=0,034	5,10 ± 0,651 p=0,388		4,15 ± 0,513 p=0,209
RS Bru	0,818 ± 0,0116	0,714 ± 0,0769	0,822 ± 0,7296	1,110 ± 0,2228 p=0,695	0,645 ± 0,1125 p=0,433	0,641 ± 0,1307 p=0,272	0,379 ± 0,0849 p=0,182	0,916 ± 0,1774 p=0,638	0,781 ± 0,1645 p=0,084		0,792 ± 0,0827 p=0,239
RS HS	0,625 ± 0,1391	0,816 ± 0,1518	0,647 ± 0,1047	1,550 ± 0,6408 p=0,239	0,631 ± 0,3347 p=0,239	0,927 ± 0,2929 p=0,209	0,763 ± 0,2341 p=0,754	2,680 ± 0,7110 p=0,034	2,230 ± 0,4122 p=0,117		0,987 ± 0,2074 p=0,028
RS Stru	0,075 ± 0,0178	0,081 ± 0,0317	0,092 ± 0,0203	0,29 ± 0,123 p=0,875	0,179 ± 0,0750 p=0,875	0,128 ± 0,0777 p=0,209	0,031 ± 0,0169 p=0,347	0,123 ± 0,0599 p=0,875	0,064 ± 0,0183 p=0,182		0,075 ± 0,0203 p=0,084

Datenblatt Studie II (n=6)

24-h-Daten, Angaben in der Reihenfolge: Mittelwert \pm SEM; Signifikanzniveau p an Belastungstag 3 (korrespondierend zum Kontrolltag 3)

Harnparameter	Kontrollphase Tag 3	Pflaumengetränk Tag 3	Na-Benzoesäure Tag 3	Harnparameter	Kontrollphase Tag 3	Pflaumengetränk Tag 3	Na-Benzoesäure Tag 3
Vol (l)	2,966 \pm 0,0986	2,779 \pm 0,0932 p=0,173	2,605 \pm 0,1451 p=0,028	CS (mmol/d)	3,256 \pm 0,5172	3,292 \pm 0,6933 p=0,917	3,181 \pm 0,6530 p=0,917
pH-Wert	6,43 \pm 0,079	6,05 \pm 0,102 p=0,046	6,45 \pm 0,124 p=0,753	HA (mmol/d)	5,47 \pm 0,770	27,78 \pm 1,212 p=0,028	14,71 \pm 0,886 p=0,028
sG	1,004 \pm 0,0006	1,006 \pm 0,0011 p=0,042	1,006 \pm 0,0012 p=0,042	RS CaOx	2,09 \pm 0,380	3,00 \pm 0,766 p=0,116	2,49 \pm 0,525 p=0,028
Na (mmol/d)	133,5 \pm 18,75	133,4 \pm 6,69 p=0,600	155,5 \pm 15,28 p=0,249	BRI	0,810 \pm 0,3411	0,821 \pm 0,2870 p=0,753	0,999 \pm 0,2981 p=0,345
K (mmol/d)	72,3 \pm 5,20	84,7 \pm 8,96 p=0,345	78,2 \pm 7,92 p=0,173	RS Bru	0,568 \pm 0,1559	0,444 \pm 0,1164 p=0,046	0,767 \pm 0,2823 p=0,600
Ca (mmol/d)	3,74 \pm 0,639	4,65 \pm 1,068 p=0,173	4,08 \pm 0,818 p=0,249	RS HS	0,387 \pm 0,0522	1,020 \pm 0,2967 p=0,046	0,454 \pm 0,1346 p=0,917
Mg (mmol/d)	5,36 \pm 0,313	6,11 \pm 0,653 p=0,249	5,27 \pm 0,618 p=0,463				
Cl (mmol/d)	139,8 \pm 13,34	146,6 \pm 10,67 p=0,463	154,6 \pm 12,90 p=0,345				
NH ₄ (mmol/d)	30,7 \pm 3,57	37,4 \pm 3,69 p=0,028	27,6 \pm 4,73 p=0,249				
SO ₄ (mmol/d)	19,4 \pm 1,44	20,2 \pm 2,88 p=0,753	19,1 \pm 2,38 p=0,917				
PO ₄ (mmol/d)	29,9 \pm 2,26	31,9 \pm 3,03 p=0,600	30,2 \pm 3,60 p=0,753				
Krea (mmol/d)	12,74 \pm 1,081	14,13 \pm 1,451 p=0,116	12,42 \pm 0,910 p=0,463				
HS (mmol/d)	3,62 \pm 0,171	3,80 \pm 0,344 p=0,917	3,48 \pm 0,314 p=0,345				
OxS (mmol/d)	0,331 \pm 0,0170	0,362 \pm 0,0273 p=0,075	0,313 \pm 0,0165 p=0,249				

Datenblatt Studie III (n=17)

24-h-Daten, Angaben in der Reihenfolge: Mittelwert \pm SEM; Signifikanzniveau p an Belastungstag 3 (korrespondierend zum Kontrolltag)

<i>Harnparameter</i>	<i>Kontrolltag</i>	<i>Pflaumengetränk Tag 1</i>	<i>Pflaumengetränk Tag 2</i>	<i>Pflaumengetränk Tag 3</i>
Vol (l)	2,528 \pm 0,0956	2,421 \pm 0,1305	2,433 \pm 0,0746	2,656 \pm 0,0839 p=0,381
pH-Wert	6,26 \pm 0,088	6,18 \pm 0,088	6,19 \pm 0,071	6,38 \pm 0,056 p=0,356
sG	1,006 \pm 0,0003	1,006 \pm 0,0006	1,006 \pm 0,0004	1,008 \pm 0,0030 p=0,507
Na (mmol/d)	97,5 \pm 9,99	102,8 \pm 6,64	100,2 \pm 5,30	106,3 \pm 5,28 p=0,210
K (mmol/d)	61,9 \pm 2,83	73,3 \pm 2,93	73,2 \pm 2,96	83,5 \pm 3,45 p=0,000
Ca (mmol/d)	6,17 \pm 0,849	6,19 \pm 0,802	6,20 \pm 0,956	6,24 \pm 0,729 p=0,332
Mg (mmol/d)	4,48 \pm 0,199	4,63 \pm 0,322	5,37 \pm 0,346	5,34 \pm 0,345 p=0,013
Cl (mmol/d)	100,4 \pm 9,23	106,3 \pm 6,35	96,9 \pm 5,88	103,4 \pm 5,66 p=0,586
NH ₄ (mmol/d)	24,8 \pm 2,57	24,1 \pm 2,27	22,7 \pm 2,16	22,3 \pm 2,22 p=0,149
SO ₄ (mmol/d)	15,6 \pm 1,06	15,9 \pm 0,66	13,9 \pm 0,77	14,9 \pm 0,97 p=0,193
PO ₄ (mmol/d)	27,0 \pm 1,32	26,2 \pm 1,57	26,2 \pm 1,26	27,2 \pm 1,57 p=0,981
Krea (mmol/d)	13,72 \pm 0,713	13,72 \pm 0,698	13,56 \pm 0,821	13,57 \pm 0,679 p=0,868
HS (mmol/d)	3,30 \pm 0,139	2,86 \pm 0,101	2,79 \pm 0,079	3,19 \pm 0,169 p=0,068
OxS (mmol/d)	0,342 \pm 0,0202	0,359 \pm 0,0213	0,367 \pm 0,0216	0,379 \pm 0,0274 p=0,031

<i>Harnparameter</i>	<i>Kontrolltag</i>	<i>Pflaumengetränk Tag 1</i>	<i>Pflaumengetränk Tag 2</i>	<i>Pflaumengetränk Tag 3</i>
CS (mmol/d)	3,123 ± 0,3311	3,318 ± 0,3631	3,503 ± 0,3364	3,861 ± 0,3298 p=0,001
HA (mmol/d)	4,03 ± 0,557	13,33 ± 1,983	18,91 ± 1,747	18,82 ± 1,205 p=0,000
RS CaOx	4,67 ± 0,787	5,13 ± 0,655	4,94 ± 0,750	4,34 ± 0,559 p=0,943
RS CaOx (n=8)	5,19 ± 1,578	5,17 ± 1,090	5,56 ± 1,504	4,65 ± 0,958 p=0,674
BRI (n=8)	4,269 ± 2,4132			2,826 ± 1,2611 p=0,263
RS Bru	0,985 ± 0,2027	0,969 ± 0,2103	0,901 ± 0,2023	1,020 ± 0,1841 p=0,868
RS HS	0,819 ± 0,2634	0,865 ± 0,2208	0,673 ± 0,1065	0,461 ± 0,0800 p=0,227
RS Stru	0,036 ± 0,0067	0,036 ± 0,0112	0,032 ± 0,0100	0,043 ± 0,0105 p=0,906

Datenblatt Studie IV (n=15)

24-h-Daten, Angaben in der Reihenfolge: Mittelwert \pm SEM; Signifikanzniveau p an Tag F5 und F30 korrespondierend zu Tag K5

Harnparameter	Kontrollphase					Belastungsphase									
	K1	K2	K3	K4	K5	F1	F2	F3	F4	F5	F26	F27	F28	F29	F30
Vol (l)	2,885 0,2077	2,945 0,1231	2,841 0,1690	2,723 0,1267	2,783 0,1073	2,838 0,1589	2,766 0,1019	2,982 0,1050	2,843 0,0831	2,753 0,0777	3,014 0,1242	2,813 0,0899	2,832 0,1009	2,730 0,1323	2,919 0,1364
										0,733					0,572
pH-Wert	6,26 0,064	6,30 0,067	6,35 0,092	6,34 0,080	6,39 0,066	6,44 0,063	6,42 0,053	6,41 0,084	6,39 0,054	6,41 0,061	6,37 0,072	6,26 0,065	6,39 0,061	6,33 0,087	6,42 0,071
										0,629					0,730
sG	1,006 0,0008	1,006 0,0006	1,006 0,0008	1,005 0,0006	1,005 0,0006	1,005 0,0006	1,004 0,0003	1,005 0,0004	1,004 0,0002	1,005 0,0004	1,006 0,0008	1,005 0,0004	1,005 0,0004	1,005 0,0004	1,006 0,0007
										0,753					0,645
Na (mmol/d)	189,4 16,38	186,5 10,55	177,8 12,37	168,9 8,88	175,7 6,30	188,7 8,74	162,5 8,01	187,8 8,12	165,4 6,26	163,0 7,42	192,5 15,08	172,5 10,27	168,0 7,00	161,4 7,24	170,4 9,27
										0,256					0,394
K (mmol/d)	88,1 5,20	81,4 5,18	76,7 4,39	73,3 3,63	74,4 2,90	78,7 3,62	73,0 3,80	74,1 2,47	71,1 3,28	72,5 3,74	85,5 3,70	76,6 3,82	74,1 3,45	77,1 3,75	71,1 3,54
										0,427					0,433
Ca (mmol/d)	4,20 0,423	4,60 0,430	4,14 0,357	3,89 0,347	4,00 0,324	3,98 0,350	3,91 0,421	4,23 0,388	3,93 0,368	3,84 0,386	4,45 0,459	4,28 0,404	4,03 0,373	3,83 0,382	3,90 0,341
										0,363					0,570
Mg (mmol/d)	4,61 0,301	5,50 0,544	5,53 0,433	5,56 0,357	5,36 0,263	5,41 0,398	5,17 0,346	5,29 0,272	5,00 0,318	4,97 0,341	5,09 0,429	5,19 0,324	5,23 0,356	5,07 0,342	5,31 0,267
										0,112					0,776
Cl (mmol/d)	182,5 12,63	176,3 8,55	164,3 11,02	157,5 7,89	166,2 4,85	177,6 6,48	155,5 7,37	178,7 9,50	158,7 6,26	155,7 5,79	192,8 12,80	164,3 9,48	164,3 6,22	160,0 7,60	165,2 8,13
										0,233					0,650
NH ₄ (mmol/d)	34,5 3,64	33,3 2,45	32,3 2,24	31,0 2,18	30,9 2,31	28,9 2,37	29,1 1,54	31,0 2,14	29,8 1,78	29,6 2,05	33,0 2,45	32,9 2,54	31,5 2,46	29,6 1,76	30,0 1,67
										0,650					0,691

Harnparameter	Kontrollphase					Belastungsphase									
	K1	K2	K3	K4	K5	F1	F2	F3	F4	F5	F26	F27	F28	F29	F30
SO ₄ (mmol/d)	21,2 1,02	20,4 0,85	19,6 0,79	19,2 0,79	19,9 0,62	18,6 1,06	19,2 0,82	19,3 0,88	19,0 0,78	19,5 0,79	22,0 1,31	19,2 0,75	19,9 0,86	19,6 0,68	19,5 0,76
										0,427					0,955
PO ₄ (mmol/d)	31,5 2,11	31,3 1,35	30,7 1,55	30,0 1,10	28,4 1,24	28,2 1,67	26,6 1,43	28,0 1,32	26,4 1,12	26,7 1,18	30,3 1,81	29,5 1,33	29,2 1,32	28,8 1,42	28,6 1,13
										0,061					0,778
Krea (mmol/d)	14,19 0,732	13,56 0,752	13,70 0,814	13,22 0,718	13,03 0,807	13,06 0,840	13,46 0,594	13,56 0,956	13,19 0,627	13,47 0,770	14,49 1,043	13,91 0,821	13,82 0,687	14,11 0,766	13,75 0,737
										0,532					0,191
HS (mmol/d)	3,87 0,180	3,84 0,133	3,84 0,197	3,64 0,155	3,63 0,120	3,62 0,138	3,56 0,145	3,82 0,171	3,54 0,129	3,53 0,149	3,81 0,122	3,74 0,112	3,71 0,127	3,74 0,156	3,68 0,110
										0,233					0,609
OxS (mmol/d)	0,303 0,0193	0,278 0,0214	0,288 0,0221	0,286 0,0226	0,277 0,0239	0,277 0,0207	0,284 0,0207	0,279 0,0241	0,276 0,0242	0,275 0,0208	0,301 0,0289	0,259 0,0203	0,252 0,0227	0,252 0,0237	0,238 0,0242
										0,820				0,027	0,006
CS (mmol/d)	3,064 0,4219	2,949 0,3776	2,849 0,3040	2,956 0,3195	3,072 0,3691	3,226 0,3609	2,937 0,3353	3,203 0,3454	3,101 0,3377	3,129 0,3640	3,266 0,4398	3,098 0,4469	3,098 0,3838	2,980 0,3422	3,149 0,3906
										0,427					0,307
PGE ₂ ng/h/1,73 m ² (n=11)					11,9 1,27	10,2 1,22				11,3 1,15					10,6 1,34
						0,142				0,689					0,286
RS CaOx	2,35 0,482	2,02 0,256	2,13 0,325	2,05 0,294	2,01 0,325	1,99 0,323	1,99 0,234	1,89 0,280	1,84 0,221	1,90 0,263	2,03 0,324	1,94 0,287	1,82 0,294	1,85 0,291	1,55 0,217
										0,820					0,023
RS Bru	0,516 0,0746	0,639 0,1033	0,593 0,0823	0,581 0,0866	0,544 0,0584	0,576 0,0692	0,558 0,0805	0,543 0,0784	0,509 0,0698	0,524 0,0762	0,533 0,0703	0,492 0,0564	0,569 0,0815	0,508 0,0595	0,517 0,0565
										0,496					0,334
RS HS	0,782 0,1927	0,612 0,1099	0,822 0,3991	0,594 0,1117	0,505 0,1044	0,449 0,0762	0,416 0,0468	0,502 0,1354	0,447 0,0548	0,437 0,0599	0,542 0,1119	0,641 0,0871	0,482 0,0779	0,657 0,1562	0,492 0,0975
										0,570					0,609
RS Stru	0,036 0,0087	0,048 0,0110	0,049 0,0068	0,060 0,0117	0,052 0,0079	0,053 0,0083	0,052 0,0077	0,054 0,0117	0,044 0,0076	0,053 0,0099	0,043 0,0095	0,036 0,0073	0,050 0,0077	0,048 0,0090	0,053 0,0107
										0,910					0,776

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. Hesse danke ich sehr herzlich für die Überlassung dieses spannenden Themas und besonders für das in mich gesetzte Vertrauen.

Herrn Prof. Dr. Stehle danke ich sehr herzlich für die Übernahme des Korreferats und das sehr konstruktive und hilfreiche Gespräch.

Frau PD Dr. Siener danke ich herzlich für die sehr gute Einarbeitung in die Thematik des Harnsteinleidens und die kompetente fachliche Betreuung dieser Arbeit.

Herr PD Dr. Laube hat mich immer wieder „getreten“ und mir unglaublich viel Input durch unsere fachlichen und privaten Diskussionen gegeben. Mein allergrößter Dank lieber Norbert!!

Frau Dr. Glatz hat mich durch schwere Zeiten begleitet, auch ihr ganz lieben Dank.

Auch dem restlichen Team der Experimentellen Urologie: Danke für die gemeinsame Zeit!

Last but not least: Meiner Familie, die den Glauben an mich nicht verlor, danke ich besonders.