

# Zeitschrift für Klinische Chemie und Klinische Biochemie

7. Jahrgang

Januar 1969

Heft 1 (S. 1—112)

Z. klin. Chem. u. klin. Biochem.

7. Jg., S. 1—3, Januar 1969

## Renale Ausscheidungsbedingungen von Eisen beim Menschen

*Untersuchungen über den Stoffwechsel von Spurenelementen, II. Mitteilung*

Von D. P. MERTZ, R. KOSCHNICK und G. WILK

*Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Freiburg i. Br. (Direktor: Prof. Dr. H. Sarre) und dem Chemischen Untersuchungsamt der Stadt Stuttgart (Direktor: Dr. K. Bebringer)*

(Eingegangen am 12. Juli 1968)

Die renale Ausscheidung von Eisen wird vom Diuresistyp bestimmt und ist bis zu einer Einschränkung der glomerulären Filtratrate auf wenigstens 38 ml/Min. und 1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche unabhängig von Veränderungen der Nierenhämodynamik. Die geringste Eisenausscheidung findet sich bei Antidiurese, wo bei einem mittleren Hamminutenvolumen von 0,98 ± 0,63 ml eine Ausscheidung von 0,1459 ± 0,1624 µg/Min., jeweils bezogen auf 1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche, gemessen wurde. Bei indifferentem Harnfluß (4,79 ± 2,52 ml/Min.) betrug die mittlere Eisenausscheidung 1,091 ± 0,894 µg/Min. Eine weitere Steigerung der Harneisenausscheidung wurde während osmotischer Diurese oder während Wasserdiurese beobachtet. Hierbei wurden entsprechend einem Harnzeitvolumen von 22,31 ± 6,59 ml/Min. 2,497 ± 1,411 µg Eisen/Min. eliminiert. Von einem bestimmten Grad der osmotischen Diurese oder Wasserdiurese ab ließ sich keine Abhängigkeit mehr zwischen Eisenausscheidung und Harnzeitvolumen nachweisen. Die Befunde werden im Hinblick auf die Aufrechterhaltung der Homöostase im Eisenstoffwechsel diskutiert.

*Conditions for the renal excretion of iron in humans. Studies on the metabolism of trace elements, II*

The renal excretion of iron is determined by the type of diuresis, and it is independent of changes in the haemodynamics of the kidney down to a glomerular filtration rate of at least 38 ml/min and 1.73 m<sup>2</sup> body area. The lowest iron excretion is found in antidiuresis, where an excretion of 0.1459 ± 0.1624 µg/min is found for an average urine production of 0.98 ± 0.63 ml/min each based on a body surface area of 1.73 m<sup>2</sup>. With an unaffected urine production (4.79 ± 2.52 ml/min) the average iron excretion is 1.091 ± 0.894 µg/min. A further increase in the urinary excretion of iron is observed during osmotic diuresis or water diuresis. In this case 2.497 ± 1.411 µg iron/min were eliminated for a urine production of 22.31 ± 6.59 ml/min. Above a certain degree of osmotic or water diuresis, there is no longer a dependence between iron excretion and the rate of urine production. The results are discussed with reference to the maintenance of the homeostasis of iron metabolism.

In einer vorausgegangenen Arbeit (1) untersuchten wir im Nüchternserum erwachsener Personen beiderlei Geschlechts die Konzentrationen von Kobalt, Nickel, Silber, Cadmium, Chrom, Molybdän und Mangan mittels Emissionsspektralanalyse. Bei einigen Spurenelementen, von denen Literaturangaben vorliegen, wichen die dabei gewonnenen Ergebnisse zum Teil erheblich von den sogenannten Normalwerten ab. In weiteren Untersuchungen befassen wir uns mit den renalen Ausscheidungsbedingungen von Spurenelementen, zunächst mit denjenigen von Eisen.

Die Ausscheidung von Eisen erfolgt über Harn, Stuhl, Schweiß, Abschilferung von Epithelien und durch Blutverlust. Der unvermeidliche Eisenverlust beim gesunden erwachsenen Mann beträgt 0,5 bis 1 mg pro Tag (2). Über den Darm werden etwa 0,5 mg, mit dem Urin 0,4 mg bei Männern bzw. 0,3 mg bei Frauen täglich ausgeschieden. Nach anderen Literaturangaben (3) beträgt der physiologische tägliche Eisenverlust 0,61 mg beim Mann, 1,22 mg bei der menstruierenden Frau und 0,64 mg bei der nicht menstruierenden Frau.

Im folgenden berichten wir über das Verhalten der renalen Eisenausscheidung während verschiedener Diuresezustände bei erwachsenen Versuchspersonen.

### Methodik

#### Untersuchungsgut

An 35 Männern und 17 Frauen im Alter zwischen 14 und 61 Jahren, deren Nierenfunktion entweder normal oder in unterschiedlichem Grade eingeschränkt war, wurde die renale Ausscheidung von Eisen während verschiedener Diuresezustände bestimmt. Bei 13 Versuchspersonen fand sich keine Störung der Herz-, Leber-, Nieren-, Kreislauf- und endokrinen Funktionen. 18 Patienten hatten eine chronische Glomerulonephritis, 14 eine chronisch rezidivierende Pyelonephritis, 8 eine essentielle Hypertonie, 2 ein nephrotisches Syndrom und je 1 Patient eine akute Glomerulonephritis bzw. eine primär chronische Polyarthrit.

#### Versuchsverfahren

Über die gesamte Versuchsdauer nahmen die Probanden, die zuvor 13 Stdn. gefastet hatten, eine bequeme Rückenlage ein. Vor Beginn einer Dauerinfusion von Clearance-Stoffen wurde in die Harnblase ein Dauerkatheter eingeführt, die Harnblase selbst am Ende jeder Periode mit Luft durchgeblasen. Serienmäßig wurden bei jeder Versuchsperson in Nüchternzustand die Clearance- und Ausscheidungswerte von Inulin, *p*-Aminohippursäure (PAH) und von Eisen in verschiedenen langen Perioden (siehe unten) nach Einstellung eines Fließgleichgewichtes der Clearancesubstanzen in ihren Verteilungsräumen bestimmt. Die Clearanceperioden setzten frühestens 60 Min. nach Beginn einer zweistufigen iv.-Infusion von 1 ml/Min. physiol. NaCl-Lösung, in der die Clearancestoffe gelöst waren, ein (4). Am Ende der Versuchsperioden wurden jedesmal Urinproben gewechselt und Blut-

proben abgenommen. Der Urin wurde durch Einführen eines Einmal-Plastik-Katheters in die Blase gewonnen und in spurenelementfreien Plastikgefäßen aufgefangen. Inulin bestimmten wir nach ROZ und Mitarbeiter (5), PAH nach der von Czok und Mitarbeitern (6) angegebenen Methode, Eisen nach dem von uns früher mitgeteilten spektrographischen Verfahren (7).

#### Versuche bei indifferentem Harnfluß

In diese Versuche waren 34 Patienten, und zwar 19 Männer und 15 Frauen, einbezogen. 7 Versuchspersonen waren gesund, 8 hatten eine chronische Glomerulonephritis, 11 eine chronisch rezidivierende Pyelonephritis, 5 eine essentielle Hypertonie, und bei je einem Probanden stellten wir entweder ein nephrotisches Syndrom, eine primär chronische Polyarthrit oder eine akute Glomerulonephritis fest. Indifferenten Harnfluß besteht immer dann, wenn die endogene Adiuretine-Aktivität während des Untersuchungsanges weder maximal noch minimal ist. Dabei bewegt sich das Harnzeitvolumen um 2 bis 6 ml/Min. Wir erzielten diese Voraussetzung, indem wir die Personen, die vorher 12 Std. gefastet hatten, 90 Min. vor Versuchsbeginn innerhalb von 15 bis 30 Min. 6 bis 10 ml Flüssigkeit/kg Körpergewicht trinken ließen. Zur Ausschaltung von Auswascheffekten oder Anreicherungen von Clearance-substanzen im „toten Raum“ der Niere mußten größere Änderungen des Hamflusses vermieden werden. Es wurde daher versucht, die in der ersten Versuchsstunde auftretende Grunddiurese im Bedarfsfall durch halbstündiges Trinken von 1 bis 3 ml Flüssigkeit/kg Körpergewicht möglichst konstant zu halten. Bei dieser Versuchsanordnung dauerten die Clearanceperioden stets 30 Min.

#### Versuche während Oligurie und Hydropenie

Diese Versuche wurden an 13 Männern durchgeführt. 3 hatten eine normale Nierenfunktion, bei 5 lag eine chronische Glomerulonephritis, bei 3 weiteren eine essentielle Hypertonie und bei nochmals 2 eine chronisch rezidivierende Pyelonephritis vor. Von 12 Uhr mittags des Versuchstages an erhielten die Versuchspersonen eine Trockenkost bei völligem Flüssigkeitsentzug und fasteten 12 Stdn. vor Versuchsbeginn. Am Abend des Vortages wurde jedem Patienten eine Ampulle Depot-Pitressin (in ölliger Lösung) mit 5 IE anti-diuretischen Hormon verabfolgt. Im anti-diuretischen Zustand beobachteten wir die Nierenfunktion über zwei Versuchsperioden von je 60 Min. Dauer.

#### Versuche während osmotischer Diurese mit hypertoner Mannitlösung

Nach zwei 1stdg. Kontrollperioden während Hydropenie und Oligurie infundierten wir denselben Versuchspersonen intravenös 12proz. Mannitlösung in Mengen zwischen 15 und 25 ml/Min. Hierbei wurde darauf geachtet, individuell einen möglichst konstanten Diuresezustand herbeizuführen bzw. zu erhalten. 30 bis 45 Min. nach Start der Mannitinfusion begannen fortlaufende Perioden von 20 Min. Dauer.

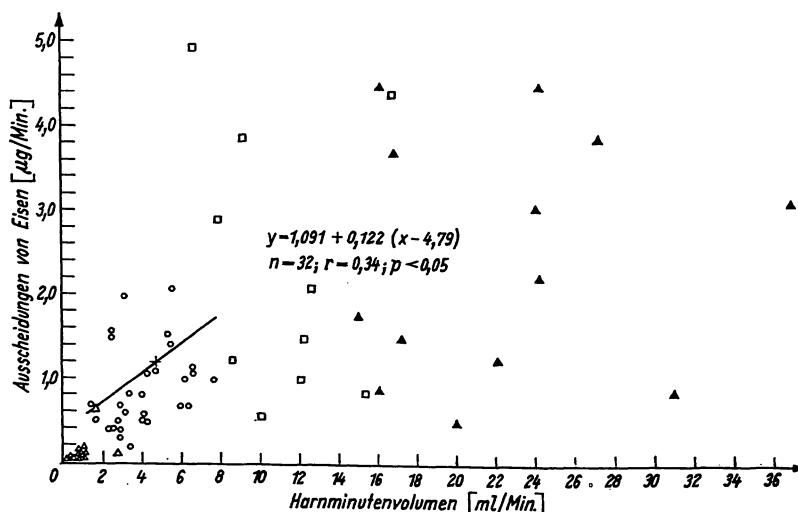


Abb. 1

Renale Ausscheidung von Eisen bezogen auf  $1,73 \text{ m}^2$  Körperoberfläche, in Abhängigkeit vom Harnminutenvolumen unter verschiedenen Diuresebedingungen. Regressionsgerade zwischen Harnminutenvolumen und der Eisenausscheidung bei indifferentem Harnfluß

- △ Antidiurese
- indifferenten Harnfluß
- Wasserdiurese
- ▲ osmotische Diurese

#### Wasserdiurese

Um den Grad der Harnkonzentrierung zu variieren, ließen wir 3 Männer und 2 Frauen (2 gesunde Personen, 2 Patienten mit chronischer Glomerulonephritis, 1 Patient mit nephrotischem Syndrom) während des Versuches trinken und setzten das Experiment nach Entstehung eines neuen Diuresezustandes fort. Am Morgen des Versuchstages tranken die nüchternen Versuchspersonen 60 Min. vor dem Start der Infusion der die Clearance-substanzen enthaltenden physiol. NaCl-Lösung innerhalb von 30 Min. 1 bis 1,5 l Flüssigkeit (17 bis 30 ml/kg Körpergewicht). Um die sich im Anschluß daran entwickelnde Wasserdiurese ohne allzu große Schwankungen aufrechtzuerhalten, nahmen die Probanden während der gesamten Versuchszeit in Abständen von 30 Min. je 3 bis 7 ml Flüssigkeit/kg Körpergewicht zu sich.

Grundsätzlich erhielten alle Patienten drei bis vier Tage vor der Untersuchung eine standardisierte Diät. Die tägliche Zufuhr von Natrium belief sich auf 40 bis 70 mVal, diejenige von hochwertigem Protein auf 0,5 bis 1,0 g/kg Körpergewicht. Die Kost war vitaminreich und kalorisch ausreichend. Die Kaliumzufuhr wurde nicht beschränkt.

Alle Clearance-Werte und die Ausscheidungsraten für Eisen sind auf  $1,73 \text{ m}^2$  Körperoberfläche bezogen. — Die statistische Auswertung der Meßergebnisse erfolgte nach der t-Verteilung (STUDENT).

#### Ergebnisse und Diskussion

Aus Abbildung 1 ergibt sich, daß die renale Ausscheidung von Eisen bei indifferentem Harnfluß eine geringe, aber statistisch signifikante Abhängigkeit vom Harnzeitvolumen aufweist. Bei einem mittleren Harnminutenvolumen von  $4,79 \pm 2,52 \text{ ml}$  betrug die renale Eisenausscheidung  $1,091 \pm 0,894 \mu\text{g/Min.}$  bezogen auf  $1,73 \text{ m}^2$  Körperoberfläche. Eine Tendenz zur Abhängigkeit der Eisenausscheidung vom Harnzeitvolumen ist auch im Zustand der Antidiurese nachweisbar. Bei einem mittleren Harnzeitvolumen von  $0,98 \pm 0,63 \text{ ml/Min.}$  und  $1,73 \text{ m}^2$  Körperoberfläche werden nur noch  $0,1459 \pm 0,1624 \mu\text{g Eisen/Min.}$  und  $1,73 \text{ m}^2$  Körperoberfläche ausgeschieden. Eine Steigerung der Harneisenausscheidung ist durch osmotische Diurese zu erreichen. Bei einem mittleren Harnzeitvolumen von  $22,31 \pm 6,59 \text{ ml/Min.}$  wurden bei Mannit-Diurese  $2,497 \pm 1,411 \mu\text{g Eisen/Min.}$  und  $1,73 \text{ m}^2$  Körperoberfläche eliminiert. Ähnlich hohe Eisenausscheidungswerte erzielten wir während Wasserdiurese (im Mittel

2,208  $\mu\text{g}/\text{Min.}$ ). Von einem bestimmten Diuresegrad ab läßt sich jedoch unabhängig davon, ob es sich um osmotische Diurese oder um Wasserdiurese handelt, keine Abhängigkeit mehr zwischen Eisenausscheidung und Harnzeitvolumen nachweisen. Die Differenzen der während Antidiurese, indifferenten Harnfluß und osmotische Diurese erzielten Mittelwerte für Eisenausscheidung und Harnzeitvolumen sind hochsignifikant unterschiedlich ( $P < 0,001$ ).

Nach den Abbildungen 2 und 3 verändern sich die renalen Ausscheidungs- und Clearance-Werte von Eisen unabhängig von den korrespondierenden Meßwerten für die Inulin- und PAH-Clearance. Bis zu einer Einschränkung der glomerulären Filtratrate auf 38 ml/Min. ist die Eliminierung von Eisen sicher nicht eingeschränkt.

Aus den vorliegenden Befunden ergibt sich ganz eindeutig eine lose lineare Beziehung zwischen renaler

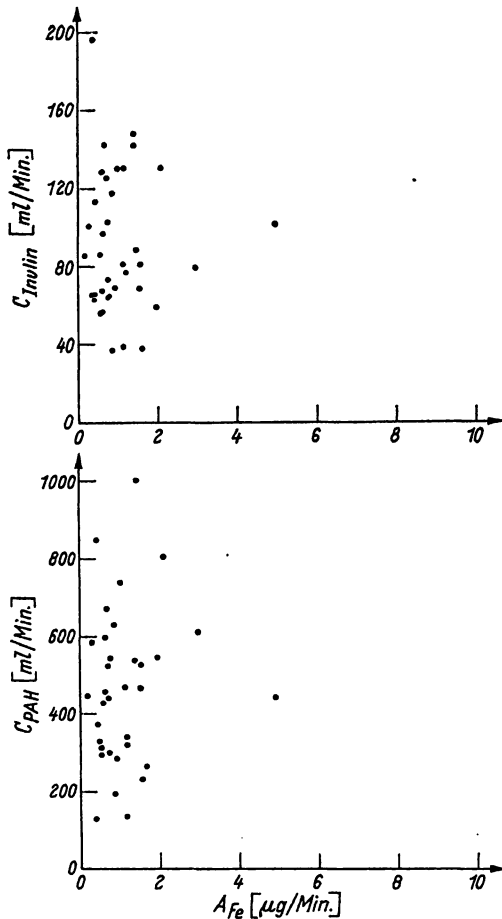


Abb. 2

Verhalten der renalen Ausscheidung von Eisen ( $A_{\text{Fe}}$ ) im Vergleich zu den Clearancewerten von Inulin ( $C_{\text{Inulin}}$ ) und PAH ( $C_{\text{PAH}}$ ) bei indifferentem Harnfluß, bezogen auf  $1,73 \text{ m}^2$  Körperoberfläche

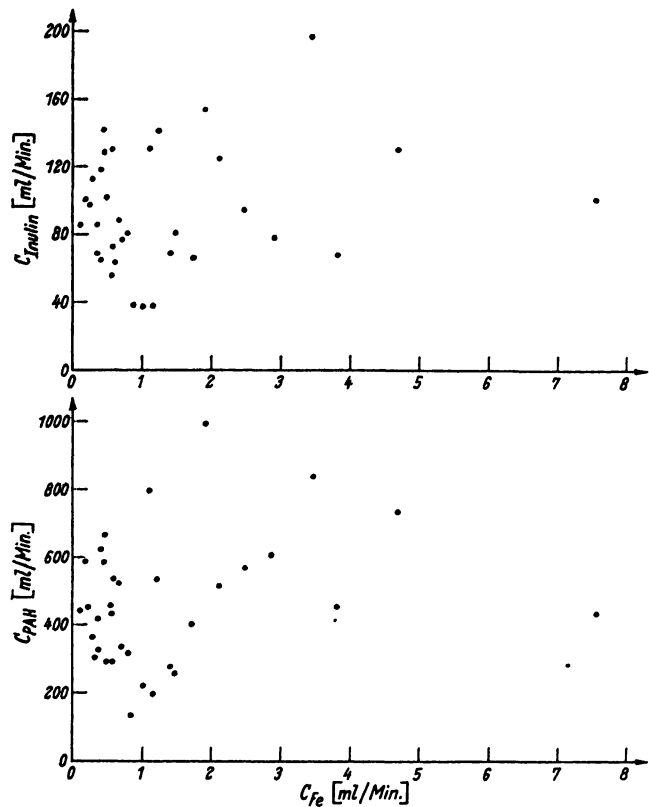


Abb. 3

Verhalten der renalen Clearancewerte von Eisen ( $C_{\text{Fe}}$ ) und Inulin ( $C_{\text{Inulin}}$ ) bzw. PAH ( $C_{\text{PAH}}$ ) bei indifferentem Harnfluß, bezogen auf  $1,73 \text{ m}^2$  Körperoberfläche

Eisenausscheidung und Harnzeitvolumen. Gegenüber Oligurie nimmt die Exkretion von Eisen bei starker Wasserdiurese im Mittel um den 17fachen Betrag zu. Das Fehlen eines Unterschiedes der Eisenausscheidung zwischen osmotischer Diurese und Wasserdiurese läßt vermuten, daß Reabsorptionsvorgänge im Bereich des proximalen Tubulusabschnittes hinsichtlich der Ausscheidungscharakteristik von Eisen keine besondere Rolle spielen.

Normalerweise ist die Regulation des Wasserstoffwechsels auf einen minimalen Wasseraustausch abgestimmt (8). Wenn für gewöhnlich ein nahezu maximal konzentrierter Harn ausgeschieden wird, dann entsprechen unsere Ergebnisse den eingangs zitierten Werten über den täglichen Eisenverlust mit dem Harn. Die Abhängigkeit der renalen Eisenausscheidung vom Diuresetyp kann sich unter Bedingungen, die mit einem dauernden erhöhten Harnvolumen einhergehen (wie Zwangspolyurie bei chronischer Niereninsuffizienz, Diabetes insipidus centralis oder renalis), als echter Störfaktor hinsichtlich der Aufrechterhaltung der Homöostase im Eisenstoffwechsel auswirken.

### Literatur

1. MERTZ, D. P., R. KOSCHNICK, G. WILK und K. PFEILSTICKER, diese Z. 6, 171 (1968). — 2. MOORE, C. V. und R. DUBACH, Resorption, conservation, elimination and physiological iron losses. In: Eisenstoffwechsel. G. Thieme, Stuttgart (1959). — 3. FINCK, C. A., J. clin. Invest. 38, 392 (1959). — 4. MERTZ, D. P., Ärztl. Forsch. 11, 8 (1957). — 5. ROE, J. H., J. H. EPSTEIN und N. P.

GOLDSTEIN, J. biol. Chemistry 179, 839 (1949). — 6. CZOK, G., W. KREIENBERG und D. P. MERTZ, Klin. Wschr. 30, 229 (1952). — 7. MERTZ, D. P., R. KOSCHNICK, G. WILK und K. PFEILSTICKER, diese Z. 6, 171, (1968). — 8. RADFORD, E. P. jun., Amer. J. Physiol. 196, 1098 (1959).

Prof. Dr. D. P. Mertz, Med. Univ. Poliklinik  
78 Freiburg i. Brsg., Hermann-Herder-Str. 6