

# Das Wesen der Gicht

Nepomuk Zöllner  
und Imingard Kamilli

**H**arnsäure ist im Plasma und anderen Gewebsflüssigkeiten, in die sie diffundiert, schwer löslich. Aus dem Löslichkeitsprodukt für Natriumurat bei einer Natriumkonzentration von 140 mval/l bei pH 7,4 und einer Körpertemperatur von 37 Grad Celsius ergibt sich eine Löslichkeit von 6,4 mg/dl. Oberhalb dieses Wertes fällt Harnsäure früher oder später (manchmal später, weil Harnsäure eine Neigung zur Bildung übersättigter Lösungen hat) aus; unterhalb dieser Konzentration fällt Harnsäure nicht aus. Von Hyperurikämie spricht man, wenn die Harnsäurekonzentration im Plasma über dem Löslichkeitsprodukt liegt. Die Hyperurikämie ist die Ursache der Gicht.

Die Frage nach dem Wesen der Gicht ist zunächst die Frage nach dem Zustandekommen der Hyperurikämie. Die Pathogenese des Befundes „Hyperurikämie“ ist aber nicht einheitlich. Wir kennen Enzymdefekte, die zu einer vermehrten Harnsäurebildung führen, renale Transportdefekte, welche die Ausscheidung der Harnsäure behindern, Stoffwechsel- und Nierenkrankheiten, bei denen Harnsäurebildung und (oder) Harnsäureausscheidung verändert sind, und wir kennen die vermehrte Harnsäurebildung im Zusammenhang mit proliferativen Krankheiten, speziell Leukämien und Polyzythämie. Auch ein vermehrter Zellumsatz bei einer Pneumonie kann vorübergehend zur Hyperurikämie führen.

Die Gicht ist ein wichtiges Modell für das Zusammenwirken von Genetik und Umwelt bei der Entstehung von Krankheiten. Die überwiegende Mehrheit der Patienten erkrankt, weil zu einem disponierenden Erbgut eine purinreiche Ernährung hinzukommt.

Die Wissenschaft von der Gicht begann vor über 300 Jahren mit der Nosologie. 1856 wurde die Hyperurikämie als die eigentliche Ursache der Gicht festgestellt. Die heutigen Theorien über die Ursachen der Hyperurikämie, die sowohl durch eine verminderte Harnsäureausscheidung als auch durch eine Erhöhung der Harnsäurebildung hervorgerufen werden kann, wurden Anfang bis Mitte dieses Jahrhunderts formuliert. Früher wurden unbehandelte Gichtiker durch Anfälle und Tophusbildung im mittleren Lebensalter invalide, und ihre Lebenserwartung war durch die Komplikationen begrenzt. Heute sind die Lebensaussichten korrekt behandelter Patienten (Plasmaharnsäure 5,5 bis 6,5 mg/dl) normal. Aus einem schweren Leiden, der Gicht ist eine der Therapie zugängliche Anomalie geworden.

Störungen des Purinstoffwechsels finden wir nicht nur bei der Gicht, sondern auch bei neuropsychiatrischen Leiden (Lesch-Nyhan-Syndrom, Catel-Schmidt-Syndrom), bei Steinleiden des Kindesalters (Adeninphosphoribosyltransferase-Mangel) und bei Muskelkrankheiten (Adenosin-5-Phosphatdeaminase-Mangel), und bei erblichen Immundefekten (zum Beispiel Adenosin-desaminase-Mangel). Die an diesen Raritäten erarbeiteten Einblicke in den Stoffwechsel eröffnen Türen zum Verständnis des Energiestoffwechsels, Onkologie und Immunologie. Auch wird die Rolle von Purinderivaten in der Regulierung des Intermediärstoffwechsels – ihrerseits die Voraussetzung für viele physiolo-

gische Größen, zum Beispiel die Weite der vaskulären Endstrombahn – immer deutlicher.

## Geschichtliches

Die Wissenschaft von der Gicht begann mit der Nosologie, das heißt ihrer genauen klinischen Beschreibung durch Thomas Sydenham (1624 bis 1689), der selbst lange an der Krankheit litt. Ein Jahrhundert später konnte Wollaston 1797 über die Isolierung von Harnsäure, die Scheele 1776 entdeckt hatte, aus einem Gichttophus (angeblich einem eigenen) berichten; damit wurde die Beziehung zwischen Harnsäure und Gicht erstmals beschrieben. Garrod wies weitere 50 Jahre später mit seinem Fadentest (Auskristallisierung von Harnsäure, 1856) nach, daß bei Gicht die Harnsäurekonzentration im Blut erhöht ist; so wurde die Hyperurikämie als das chemische Äquivalent der Gicht festgestellt.

Als erste moderne Theorie der Ursache der Hyperurikämie schlug Thannhauser 1929 eine Ausscheidungsschwäche für Harnsäure vor. Stetten und seine Mitarbeiter hielten, vornehmlich wegen falsch beurteilter Untersuchungen über die Harnsäure-Clearance (in 17), die Ausscheidungstheorie für verfehlt und stellten ihr eine Theorie der Überproduktion gegenüber, die ihrerseits auf einem ungenügend belegten, vermehrten Einbau von markiertem Glyzin in die Harnsäure beruhte (2). Schließlich stellte es sich heraus, daß beide Seiten recht hatten, und daß es sowohl Fälle gibt, die durch verminderte Ausscheidung hervorgerufen werden, als auch andere, bei denen eine primäre Erhöhung der Harnsäurebildung vorliegt: Seegmiller und Mitarbeiter (8) klärten einen Enzymdefekt auf (Hypox-

Medizinische Poliklinik (Vorstand: Prof. Dr. med. Nepomuk Zöllner) der Ludwig-Maximilians-Universität München

anthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase-Mangel), der zu vermehrter Harnsäurebildung führt, während die Mehrheit der Arbeitsgruppen (Zusammenfassung in 17) die Mechanismen der Harnsäureausscheidung und ihrer Störung bei der Gicht studierten. Heute wissen wir, daß die Hyperurikämie viele Ursachen haben kann (von denen viele, aber nicht alle, auch zur Uratrolithiasis führen).

### Primäre und sekundäre Gicht

Häufigste Ursache der Hyperurikämie ist eine vererbliche Änderung der Mechanismen der renalen Harnsäureausscheidung in Verbindung mit reichlicher Purinzufuhr. Seltene Ursachen betreffen Enzymdefekte, die zu vermehrter Harnsäurebildung führen. Alle diese (familiären) Stoffwechseländerungen führen in einem Teil der Fälle zur Gicht, die dann als *primär* bezeichnet wird. Auch die primäre Gicht ist eine ätiologisch uneinheitliche Krankheit, die durch erhöhte Harnsäurekonzentration im Extrazellularraum entsteht.

Als *sekundäre* Gicht faßt man Fälle zusammen, bei denen die zugrundeliegende Hyperurikämie erkennbar durch Krankheiten zustandekommt, die primär nicht den Purinstoffwechsel betreffen, meist myeloproliferative Leiden mit vermehrter Harnsäurebildung (zum Beispiel Polyzythämie) oder Krankheiten mit verminderter renaler Harnsäureausscheidung (zum Beispiel Zystennieren) oder Therapie mit Saluretika (Tabelle).

Zu Beginn der Gicht ist die Hyperurikämie asymptomatisch, und bei manchen Menschen bleibt dies lebenslanglich so. Bilden sich kleinste Natriumuratkristalle in der Synovialis, so kommt es zum Gichtanfall. Urate können sich auch ohne Anfall ablagern, und es entstehen Tophi, in den Knochen meist in Gelenknähe, darüber hinaus in Knorpel, Schleimbeuteln oder Sehnencheiden. Bei vielen Patienten ist die Niere mitbeteiligt, auch Nierensteine sind häufig. Hypertonie ist nicht selten.

**Tabelle: Krankheiten oder Stoffwechselstörungen, die für eine sekundäre Gicht verantwortlich sein können**

#### 1. Vermehrte Harnsäurebildung aus exogenen Purinen

- Überernährung
- Bevorzugung nukleinsäure- beziehungsweise purinreicher Lebensmittel

#### 2. Vermehrte Harnsäurebildung aus endogenen Purinen

- Vermehrter Purinumsatz bei erhöhtem Zellkernumsatz:
  - Polyzythämie
  - Osteomyelosklerose mit myeloischer Metaplasie
  - akute Leukämien
  - chronische myeloische Leukämien
  - zytostatische Therapie und Bestrahlungen
  - Remission von Anämien, speziell Perniziosa und hämolytische Anämien
- Vermehrter Purinumsatz bei Störungen der Purinsynthese beziehungsweise des Nukleotidstoffwechsels:
  - Mangel an Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HGPR-Tase) (partiell oder komplett) bei primärer juveniler Gicht oder Lesch-Nyhan-Syndrom
  - Vermehrung der Phosphoribosylsynthetase
  - rasche Zufuhr von Fruktose, Sorbit oder Xylit
- Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels:
  - Mangel an Glukose-6-Phosphatase bei Glykogenose Typ I

#### 3. Verringerte Ausscheidungskapazität der Nieren

- Verringerung der funktionierenden Nephronen bei chronischen Nephropathien mannigfacher Genese
- Verminderung der Nierendurchblutung, zum Beispiel bei der Hypothyreose
- Bleinephropathie
- Störung der Tubulusfunktion (verminderte Sekretion und/oder vermehrte Rückresorption):
  - bei Hyperlaktatämie:
    - hohe Alkoholspiegel
    - Mangel an Glukose-6-Phosphatase
    - Schwangerschaftstoxikose
    - Sarkoidose
  - bei Hyperbetahydroxybutyratämie:
    - Fasten
    - Diabetische Ketoazidose
- Arzneimittel:
  - Salizylate in niedriger Dosis, Pyrazinamid
  - Saluretika
- Bartter-Syndrom

#### 4. Pathophysiologisch nicht zuzuordnende Hyperurikämien

- Down-Syndrom
- Psoriasis

### Feststellung und Ursachen der Hyperurikämie

Die Feststellung einer Hyperurikämie setzt eine zuverlässige Methode für die Harnsäurebestimmung

voraus. Harnsäurebestimmungen sollten für diagnostische Zwecke, besonders aber für die Beurteilung einer Therapie, grundsätzlich nur an morgens entnommenem Nüchternserum durchgeführt werden. Der physiologi-



sche Grund hierfür ist eine deutliche Tagesrhythmik. Außerdem hat man darauf zu achten, daß der Patient vor der Blutabnahme die Eßgewohnheiten, wie sie in den vorhergehenden Wochen und Monaten bestanden haben, beibehält. Dies bedeutet auch, daß der für den Patienten übliche Alkoholkonsum am Tag vor der Untersuchung nicht geändert und eine chronische Arzneimitteltherapie vor der Blutabnahme nicht abgesetzt werden darf. Ändert man nämlich eine dieser drei genannten Größen, so ändert man auch den Frühnüchternwert der Harnsäure und kann keine Rückschlüsse auf die Situation ziehen, in der sich der Patient zur Zeit seiner Untersuchung befindet.

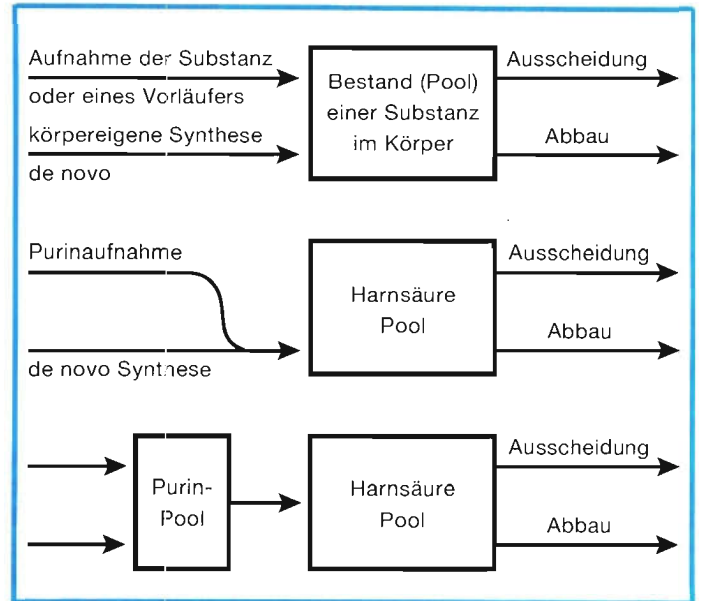
Stellt sich die Frage, ob eine Hyperurikämie exogen (das heißt durch Ernährung, Alkohol, Medikamente) oder endogen (das heißt krankheitsbedingt) ist, so kann man, falls dies klinisch nicht zu entscheiden ist, durch Verringerung der exogenen Faktoren eine Lösung finden. Dies ist allerdings nur selten notwendig. Gelegentlich lohnt es sich festzustellen, ob bei einer Nephropathie die Hyperurikämie auf die Nierenkrankheit oder die verwendeten Saluretika zurückzuführen ist (4, 13, 18).

## Das Fließgleichgewicht der Harnsäure

Harnsäure fließt durch den Körper wie Wasser durch einen Brunnen, Zuflüsse füllen das Becken, Abflüsse sorgen für die Leerung. Der Wasserspiegel im Brunnen ergibt sich aus der Größe der Zuflüsse und dem Querschnitt der Abflüsse. Er steigt und fällt, bis die Spiegelhöhe über den Abflüssen einen Druck erzeugt, der den Abfluß dem Zufluß gleich macht. Sind Zufluß und Abfluß gleich, so steht der Wasserspiegel still, es besteht ein Fließgleichgewicht, ein Steady state. Nimmt aus irgendeinem Grund ein Zufluß zu oder ab, so ändert sich die Spiegelhöhe, bis ein neues Fließgleichgewicht erreicht wird, und Analoges gilt, wenn einer der Abflüsse verändert wird.

Die Wassermenge (der Pool) im Brunnen spielt bei diesem Fließ-

Abbildung 1: Grundmodell eines „Stoffwechsellpools“ (oben) und Adaption des Modells an die Situation des Harnsäurestoffwechsel (Mitte und unten)



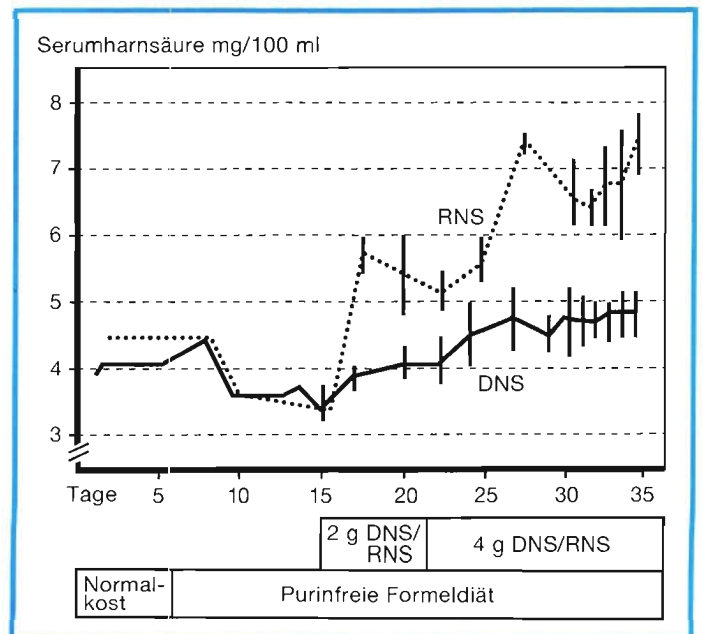
gleichgewicht eine Rolle, weil sie die Spiegelhöhe mitbestimmt. Von der Wassermenge im Becken hängt unter anderem aber auch ab, wie vollständig zufließendes Wasser sich mit dem vorhandenen mischt, ehe es den Abfluß erreicht (18) (Abbildung 1).

Harnsäure entsteht immer und fast ausschließlich durch die Oxidation von Purinen, sie hat im Körper zwei verschiedene Vorläufer: die Nahrungspurine einerseits, die körpereigene Purinsynthese andererseits. Die körpereigene Bildung nimmt zu, wenn zum Beispiel der Zellumsatz bei einer akuten Leukämie zunimmt. Werden die Nah-

runbspurine (bei normaler Energiezufuhr) auf Null reduziert, so entspricht die Harnsäureausscheidung der körpereigenen Purinsynthese. Dies wird als „endogene Uratquote“ bezeichnet.

Harnsäure wird renal (75 Prozent) und enteral (25 Prozent) ausgeschieden. Die renale Ausscheidung, im Tierversuch recht gut aufgeklärt, besteht aus Filtration, Rückresorption und Sekretion, deren Zusammenspiel bewirkt, daß um so mehr Harnsäure renal ausgeschieden wird, je höher die Serumharnsäurekonzentration ist. Die verschiedenen Komponenten der enteralen

Abbildung 2: Verhalten der mittleren Serumharnsäurespiegel (mit Standardabweichung des Mittelwertes) bei Zufuhr von RNS und DNS (nach Zöllner et al. 1972)

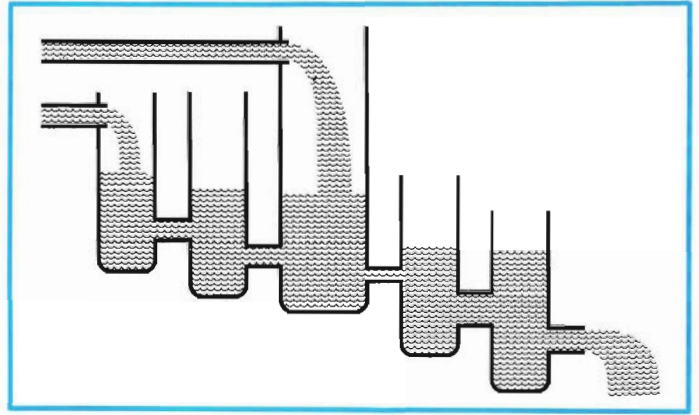


Ausscheidung und ihre Mechanismen sind weniger gut bekannt, aber auch hier kann als gesichert gelten, daß die ausscheidenden Organe um so mehr ausscheiden, je höher die Harnsäurepiegel sind.

Jedes Modell eines Stoffwechselfpools sieht auch einen Abbau vor. Aber einen körpereigenen Abbau der Harnsäure (abgesehen von mengenmäßig unbedeutenden biochemischen Oxidationen durch Sauerstoffradikale) gibt es beim Menschen nicht. Dies vereinfacht manche Probleme des Harnsäureumsatzes.

Hyperurikämie kommt bei normalen Ausscheidungsmechanismen zustande, wenn die Harnsäurebildung zunimmt. Bei jedem Gesunden kann eine Hyperurikämie erzeugt werden, wenn genügend resorbierbare Purinquellen (zum Beispiel Fleisch, Fisch, Hülsenfrüchte) der Nahrung zugeführt werden (Abbildung 2). Fügt man der Nahrung Purine zu, so steigt der Harnsäureplasmaspiegel stärker als bei Gesunden an, verringert man die Purinzufuhr sehr stark, so kann auch bei eingeschränkter Harnsäureausscheidung der Harnsäurespiegel unter die Normgrenze sinken. Letztlich lassen

Abbildung 3: System von Fließgleichgewichten mit zwei Zuflüssen und mehreren miteinander verbundenen Behältern



sich die therapeutischen Möglichkeiten ablesen, nämlich Verringerung der Zufuhr zum Pool durch Reduktion der Nahrungspurine oder Hemmung der Xanthinoxidase einerseits, Verbesserung der Ausscheidung durch Urikosurika andererseits.

Nichts spricht dafür, daß zwischen Purinzufuhr beziehungsweise Purinsynthese oder Harnsäurebildung einerseits und Harnsäureausscheidung andererseits ein Regelmechanismus eingeschaltet ist. Der Spiegel der Harnsäure wird nicht wie zum Beispiel der der Glukose geregelt, er resultiert. Daran ändert sich nichts, auch wenn unsere der Ver-

einfachung dienenden Modelle zu den Fließgleichgewichten der Harnsäure etwas anderes simulieren. (Abbildung 3).

### Die Harnsäureablagerung

Das Löslichkeitsprodukt von Natriumurat in wäßriger Lösung beträgt  $4,9 \cdot 10^{-5}$  M. Bei einer Uratkonzentration von 6,4 mg/100 ml (380  $\mu\text{mol/l}$ ) ist das Plasma gesättigt. Ob einer Bindung von Harnsäure an Plasmaproteine dabei eine Bedeutung zukommt, ist fraglich. Selbst wenn man eine solche Eiweißbindung mit fünf Prozent veranschlagt, und mehr kommt nicht in Frage, dann bedeutet eine Harnsäurekonzentration von 7 mg/100 ml Plasma eine obere Grenze, deren Überschreitung zur Ausfällung von Urat führen muß. Aus übersättigten Lösungen fällt (bei pH 7,4) früher oder später Urat aus, als Aggregate mehr oder minder großer Kristalle, aber auch als Mikrokristalle.

Die Ausfällung von Uraten als Mikrokristalle ist die Voraussetzung für den Gichtanfall; die Ablagerung von Kristallen in Knorpel, Knochen oder Niere führt zur Tophusbildung und zur chronischen Gicht. In der Niere ist die Nephrolithiasis Folge der Harnsäurepräzipitation in den Tubuli oder den ableitenden Harnwegen. In allen Geweben nimmt das Risiko einer klinischen Manifestation der Gicht mit steigender Harnsäurekonzentration im Serum zu.

Bereits in der Mitte des vorigen Jahrhunderts vermutete Garrod, daß der Gichtanfall durch die Ausfällung von Natriumurat ausgelöst wird. His

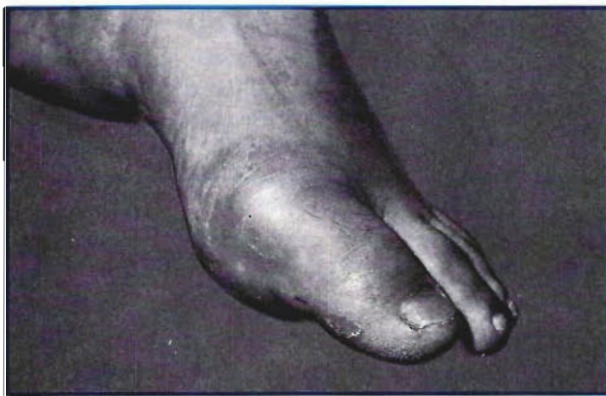


Abbildung 4: Gichtanfall am Großzehengrundgelenk bei einem 36-jährigen Mann (Vater des Patienten ebenfalls an Gicht leidend)



Abbildung 5: Gelenknaher subkutaner Tophus



(6) und Freudweiler (3) gelang im Tierversuch die Provokation eines gichtähnlichen Anfalls durch intraartikuläre Injektion von Uratkristallen. Weitgehend in Vergessenheit geraten, erlebten diese Befunde ihre Renaissance, als McCarty und Hollander (9) in der Synovialflüssigkeit während des Gichtanfalls Natriumurate unter dem Polarisationsmikroskop als negativ doppelbrechende Kristalle nachweisen konnten. In einem eindrucksvollen Selbstversuch bewies McCarty (10) die Auslösung des Gichtanfalls durch Injektion von Uratkristallen in das Gelenk.

Dem akuten Gichtanfall vergleichbar, wurden entzündliche Reaktionen auch durch andere Kristalle (Kalziumoxalat, Kalziumpyrophosphat, Natriumurat, Steroide) einer kritischen Größe von 0,5 bis 8,0 µm hervorgerufen. Vielleicht spielt auch die Art der Kristalle eine Rolle, denn Kristalle wie Diamantstaub können ebensowenig eine Arthritis auslösen wie amorphe Urate. Dennoch wird heute der Gichtanfall in eine Gruppe mit anderen „kristallinduzierten Arthritiden“ eingeordnet, wahrscheinlich zu Unrecht.

Der Uratmikrokristall ist für den Gichtanfall verantwortlich; nun stellt sich die Frage nach seiner Herkunft. Weder im Serum noch im Interstitium fallen Urate mikrokristallin aus, nicht einmal bei Abkühlung auf Zimmertemperatur. Aus Beobachtungen von Hämoblastosen weiß man, daß es Monate bis Jahre dauert, ehe der Hyperurikämie Gichtanfälle folgen, und aus der Beobachtung von Gichtpatienten ist bekannt, daß trotz fortbestehender Hyperurikämie zwischen den Gichtanfällen beschwerdefreie Pausen die Regel sind. In der Tat gibt es in Gichtikerfamilien Personen, die trotz nachgewiesener Hyperurikämie von einem Gichtanfall verschont bleiben.

Agudelo und Schuhmacher (1) haben bereits zwei Tage nach dem ersten Gichtanfall in der Synovia kleine Tophi gefunden, Einzelbeobachtungen, die der Bestätigung bedürfen. Werden Sie bestätigt, so ergäbe sich, daß die Harnsäureablagerung im Interstitium dem Gichtanfall vorausgehen kann oder muß. Berücksichtigt man weiterhin, daß To-

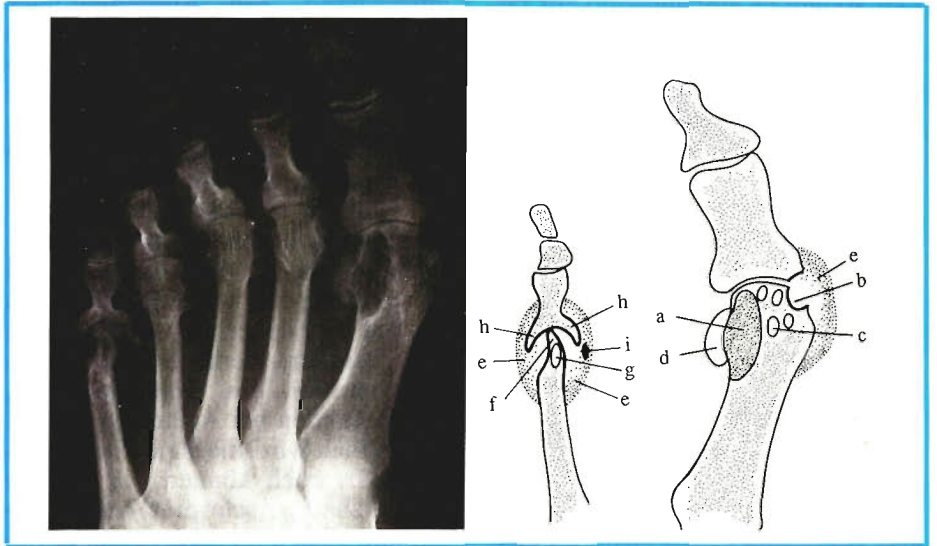


Abbildung 6: Großer, bis in die Diaphyse reichender Knochentophus im Metatarsale 1 (a), randständige Gelenkusur (b), kleine intraossäre Zysten (c), laterales Sesambein unversehrt (d). Weichteiltophus medialwärts (e). Mutilierende Arthritis urica des Grundgelenks des 5. Zehens mit stütförmiger Zerstörung des Metatarsale (f), Zyste (g), überhängenden Knochenrändern der Basis der Grundphalangen (h) und Verkalkung (i) im Weichteiltophus (e)

phi an vielen Orten entstehen können, an denen es nie zu einem Gichtanfall kommt (zum Beispiel Ohr), aber auch in Gelenken, die erst viel später Gichtanfälle durchmachen, so ist es wahrscheinlich, daß zuerst der Tophus entsteht. Offen bliebe die Frage, ob die Harnsäurekristalle in den Gelenken aus solchen Tophi stammen, beziehungsweise durch welche Mechanismen Mikrokristalle von Harnsäure aus diesen Tophi freigesetzt werden.

## Der Gichtanfall

Verschiedene Hypothesen sind zur Frage der Mikrokristallbildung aufgestellt worden. Einige Autoren gehen davon aus, daß eine nächtliche Abkühlung die Kristallbildung begünstigt, um so mehr, als die Temperatur in den peripheren Gelenken deutlich niedriger als die Kerntemperatur im Körper ist. Die Temperatur in einem gesunden Sprunggelenk soll etwa 29 Grad Celsius betragen, eine Temperatur, bei der das Löslichkeitsprodukt des Natriumurats unter 4,5 mg/dl (berechnet als Urat) liegen soll. Es ist dennoch wenig wahrscheinlich, daß die Temperatur eines Gelenks der entscheidende auslösende Faktor ist, da es sich

beim Gichtanfall um ein monoartikuläres Leiden handelt, was schwerlich mit einer Temperaturhypothese allein vereinbar ist. Auch Mikrotraumen können schlecht die entscheidende Rolle bei der Entstehung eines Anfalls spielen. Wenn man bedenkt, wie häufig Gichtanfälle nach kulinarischen Exzessen oder bei bettlägerigen Patienten im Gefolge von Operationen auftreten, ist das Mikrotrauma als Ursache unwahrscheinlich. Eine weitere häufig geäußerte Hypothese nimmt eine lokale pH-Verschiebung an. Die wahrscheinlichste Hypothese bleibt, daß kleine Mengen von Uratkristallen aus der Synovialis in das Gelenk übertreten, wo sie nicht aufgelöst werden, wenn die Harnsäurekonzentration in der Gelenkflüssigkeit durch äußere Einflüsse, zum Beispiel ein Festmahl, gleichzeitig ansteigt (Abbildung 4).

Die Mikrokristalle von Uraten können einen Gichtanfall auslösen, wenn Granulozyten anwesend sind. Wenn Hunde leukopenisch gemacht werden, bleibt die Injektion von Mikrokristallen in ihrem Gelenk ohne Folge. Die zur akuten gichtigen Arthritis führenden Ereignisse beginnen also wahrscheinlich mit der Phagozytose von Mikrokristallen durch Granulozyten. In kürzester

Zeit kommt es anschließend zur Gefäßweiterung, zum Ödem, zu einer Zunahme des intraartikulären Druckes und zur Einwanderung weiterer Leukozyten. Nachdem die Leukozyten Uratkristalle phagozytiert haben, werden Faktoren (Zytokine: Interleukine und Tumornekrosefaktor) freigesetzt, die zu einer hochentzündlichen fieberhaften Reaktion mit Leukozytose und Vermehrung der Alpha<sub>2</sub>-Globuline führen (11).

## Die chronische Gicht

Die chronische Gicht ist durch die Bildung von Tophi gekennzeichnet. Tophi sind häufig sichtbar, gelegentlich kann ein Tophus nur radiologisch nachgewiesen werden. Der Tophus besteht aus weißem Material, teils bröckelig, teils halbflüssig. Er setzt sich zusammen aus Natriumuratkristallen und amorphen Uraten. Histologisch ist der Tophus von bindegewebigen Strängen durchzogen, die, zum Beispiel nach Allopurinolbehandlung, zurückbleiben, wenn die Harnsäure wieder aufgelöst ist. Ungeklärt ist, wie im Bereich eines Knochentophus die knöcherne Substanz abgebaut oder wiederaufgebaut wird (*Abbildungen 5, 6*).

Bei der chronischen Gicht werden Harnsäureablagerungen vor allem in artikulärem und anderen Knorpel, in Sehenscheiden und Synovia, in epiphysärem Knochen, in der Subkutis und im interstitiellen Gewebe der Nieren gefunden. Diese Ablagerungen sind eine unmittelbare Folge der eingeschränkten Löslichkeit der Harnsäure in der extrazellulären Flüssigkeit. Eine langandauernde Hyperurikämie führt also unabhängig von ihrer Genese zur Uratablagerung und zu Tophi.

Es ist nur eine Frage der Zeit, bis jeder Mensch mit erhöhter Harnsäure im Serum eine Gicht mit Tophusbildung bekommt. Wird Serum von Gichtpatienten und von Gesunden längere Zeit mit Natriumuratkristallen inkubiert, kommt es bei hoher Harnsäurekonzentration zur weiteren Auskristallisation.

Auffällig ist die Affinität der Harnsäurekristalle zum Knorpel; zahlreiche Autoren haben darauf

hingewiesen. Mit Ausnahme der Niere wurden Urate nur selten in „parenchymatösen“ Organen nachgewiesen. Da aber der Hauptanteil der Harnsäure über die Nieren ausgeschieden wird, nimmt dieses Organ eine Sonderstellung ein.

Klinisch äußert sich die chronische Gicht durch Arthralgien zwischen den einzelnen Anfällen, die sich zunehmend verschlechtern, bis endlich eine dauernde Gelenkkrankheit resultiert, deren Substrat, eine Degeneration des Gelenkknorpels, den Befunden bei Arthrosen ähnelt. Allmählich wird die Krankheit polyartikulär, auch können die Anfälle schmerzhafter, schwerer beherrschbar und auch über längere Dauer fieberhaft sein. Bei anderen Patienten werden Anfälle leichter und seltener; manchmal verschwinden sie trotz persistierender Gelenkschmerzen. Extraartikuläre Manifestationen häufen sich, vor allem Bursitiden. Eine eindeutige Diagnose kann in diesem Spätstadium nur noch aus der sorgfältigen Anamnese gestellt werden.

Manche Autoren glauben, daß eine primäre polyartikuläre Gicht häufig sei. Die Mehrheit der zuverlässigen Kliniker stellt dies in Abrede und schließt sich Böni (in 18) an, der bei allen seinen Fällen mit chronischer Gicht ein Vorstadium mit akuten Anfällen finden konnte, gleichfalls Gamp (in 18), der unter 160 Fällen mit Gicht nur einen Verlauf gesehen hat, der einer primär chronischen Gicht entsprechen könnte. Da bekanntermaßen eine Tophusbildung auch ohne vorangehende Gichtanfälle stattfinden kann, ist anzunehmen, daß sich gelegentlich eine tophöse Gicht ohne vorangehende Anfälle entwickelt. Wir halten eine solche Verlaufsform jedoch für extrem selten.

Nach Hench (5) erreicht die Hälfte aller Patienten zehn Jahre nach dem ersten Gichtanfall das Stadium der chronischen Gicht, nach 20 Jahren sind es 70 Prozent. Die tophöse Gicht ist die Regelform der chronischen Gicht, auch wenn ein klinisch relevanter Tophus schon vor dem ersten Gichtanfall entstanden sein kann. Sie ist, im Sinne der Stoffwechselbilanz gesehen, ein Ausdruck

der Unfähigkeit des Körpers, Urate ebenso schnell auszuschcheiden, wie sie gebildet werden.

Einmal bestehende Tophi wachsen durch Anlagerung kristalliner Urate. Während für die Neubildung eines Tophus Anlässe der unterschiedlichsten Art notwendig sind, wächst jeder einmal gebildete Tophus durch weitere An- und Ablagerung von Uraten. Dies erklärt auch, warum bei der generellen Situation einer Übersättigung der interstitiellen Flüssigkeit mit Uraten Tophi lokalisiert auftreten. Die Tophusbildung verläuft nahezu unbemerkt, weil die Tophi selber schmerzlos sind. Nur von Zeit zu Zeit stellt der Patient fest, daß ein subkutaner Tophus zugenommen hat, ein Schleimbeutel größer geworden ist, auch klagt er gelegentlich über dumpfe Schmerzen in betroffenen Gelenken.

Tophusartige Ablagerungen können in Sehenscheiden und Sehnenansätzen (12, 14) auftreten und zu schmerzhaften Bewegungseinschränkungen führen. Uratablagerungen sind gelegentlich sogar für ein Karpaltunnelsyndrom (15) und in ganz seltenen Fällen für Querschnittsläsionen (15), (16) verantwortlich. Beides haben wir beobachtet; es kann sich also nicht um eine extreme Seltenheit handeln.

Unbehandelte Gichtiker wurden früher durch Anfälle und Tophusbildung im mittleren Lebensalter invalide; ihre Lebenserwartung war durch die Komplikationen der Hypertonie und der Infekte der Harnwege mit Niereninsuffizienz begrenzt. Heute sind die Lebensaussichten korrekt behandelter Patienten so gut wie normal. Aus einem schweren Leiden, der Gicht, ist eine der Therapie zugängliche Anomalie geworden (7).

Dt. Ärztebl. 89 (1992) A<sub>1</sub>-3563-3573  
[Heft 43]

### Literatur (Auswahl)

Gresser, U.; Zöllner, N.: Urates Deposition in Man and its Clinical Consequences. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1991)

Kamilli, I.; Gresser, U.: Hyperurikämie – wird durch moderne Therapie die Lebenserwartung verbessert? Versicherungsmedizin 42 (1990) 142-148

Kelley, W. N.; Rosenbloom, F. M.; Henderson, I. F.; Seegmüller, I. E.: A specific enzyme defect in gout associated with overproduction of uric acid. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 57 (1967) 1735

Palella, T. D.; Fox, I. H.: Hyperuricemia and gout. In: Scriver, C. R.; Beaudet, A. L.; Sly, W. S.; Valle, D.: *The metabolic basis of inherited disease* 1. 6th ed. Mc Graw-Hill, New York (1989) 965-1006

Wallmüller, Strycker, A.; Walther, B.; Gröbner, W.; Zöllner, N.: 2 seltene Neurologische Komplikationen bei Gicht. *Verhdt. der deutschen Gesellschaft für Rheumatologie* 7 (1980) 34-38

Zöllner, N.: Moderne Gichtprobleme, Ätiologie, Pathogenese, Klinik. In: Heilmeyer, R.; Schoen, R.; de Rudder, B.: *Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde*. NF 14. Bd., Springer Verlag Heidelberg, New York (1960) 321-389

Zöllner, N.: *Hyperurikämie, Gicht und andere Störungen des Purinhaushaltes*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1990) 2. Auflage

Das ausführliche Literaturverzeichnis, dem die in Klammern genannten Zahlen entsprechen, befindet sich im Sonderdruck, anzufragen über die Verfasser.

**Anschrift für die Verfasser:**

Prof. Dr. med. Nepomuk Zöllner  
Dr. med. Irmgard Kamilli  
Medizinische Poliklinik der  
Universität München  
Pettenkoflerstraße 8 a  
W-8000 München 2

**FÜR SIE REFERIERT**

## Therapie der tiefen Beinvenenthrombose: Niedermolekulares und gewöhnliches Heparin im Vergleich

Die Standardtherapie einer akuten Thrombose der tiefen Beinvenen ist eine Dauerinfusion von Heparin mit anschließender oraler Antikoagulation. In den letzten Jahren wurden niedermolekulare Heparinpräparate mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 4000 bis 5000 Dalton entwickelt. Pharmakokinetischen Studien zufolge ist die Bioverfügbarkeit dieser Heparine nach subkutaner Injektion hoch. Auch haben sie eine längere Halbwertszeit als nicht fraktionierte Heparine. Tierversuche zeigten, daß die antithrombotische Wirkung von niedermolekularen Heparinen vergleichbar bis besser als die der herkömmlichen ist, wobei weniger Hämorrhagien festgestellt wurden.

Da die Ergebnisse verschiedener klinischer Studien diese Befunde nicht durchgehend bestätigt hatten, wurden die Wirkungen in einer großangelegten, multizentrischen Doppelblindstudie verglichen. 432 Patienten, bei denen eine Thrombose der tiefen Beinvenen nachgewiesen wurde, wurden entweder mit einer einmaligen subkutanen Injektion fraktionierter Heparine behandelt oder bekamen eine Dauerinfusion

der hochmolekularen Präparate. Danach wurden alle Patienten mindestens drei Monate lang mit einem Kumarinpräparat antikoaguliert.

Sechs der Patienten mit niedermolekularem Heparin und 15 aus der mit hochmolekularem behandelten Gruppe erlitten weitere Episoden symptomatischer Thromboembolien. Bei einem Patienten mit niedermolekularem Heparin und 11 der anderen Gruppe traten größere Blutungen auf, die Anzahl der kleinen Blutungen war nahezu identisch. Das Risiko schwerwiegender Zwischenfälle wurde demnach um 91 Prozent gesenkt. Zehn Patienten, die mit der neuen Therapie behandelt wurden, verstarben, verglichen mit 21 Patienten aus der Standardtherapiegruppe. Das Sterblichkeitsrisiko wurde damit um 51 Prozent gesenkt. Daher wird niedermolekulares Heparin als mindestens genau so sicher und effektiv wie herkömmliches intravenöses Heparin angesehen. Zusätzlich ist die Anwendung einfacher, da statt einer Dauerinfusion nur einmal pro Tag eine Subkutaninjektion gegeben werden muß. Es würde auch ermöglichen, daß Patienten, die eine unkomplizierte

Thrombose der tiefen Beinvenen erleiden, außerhalb der Klinik behandelt werden können. silk

Hull, R. D. et al.: Subcutaneous Low-Molecular-Weight Heparin Compared with Continuous Intravenous Heparin in the Treatment of Proximal-Vein Thrombosis. *N. England Journ. Med.* 326 (1992) 969-982

Dr. Hull, University of Calgary, Department of Medicine, 3330 Hospital Drive NW, Calgary, AB T2N 4N1, Canada

## Gastrointestinale Nebenwirkungen unter NSAR

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) führen bei jedem Zweiten zu Magenunverträglichkeitserscheinungen, die von einer leichten Dyspepsie bis zu Blutung und Perforation reichen.

Die Autoren haben eine Literaturrecherche der Jahre 1975 bis 1990 durchgeführt (Medline) und dabei 16 Studien ausgewertet, die sich mit der Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika und gastrointestinalen Nebenwirkungen befaßt hatten. Dabei konnten folgende Daten, die odds ratio betreffend, gewonnen werden: Insgesamt war das Risiko für gastrointestinale Erscheinungen um den Faktor 2,74 erhöht. Alter über 60 Jahre (5,52), positive Ulkusanamnese (4,76) und Kombinationstherapie NSAR mit Kortikosteroiden (1,83) erwiesen sich als besonders risikobeladen, Geschlechtsunterschiede fanden sich hingegen nicht. Während der ersten vier Wochen der NSAR-Einnahme lag es bei 8,0 und nahm dann kontinuierlich ab (zwischen 1- und 3monatige Exposition 3,31; länger als 3monatige Einnahme 1,92).

Zusammenfassend läßt sich festhalten, daß unter der Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika das Risiko, ernstere gastrointestinale Nebenwirkungen zu entwickeln, etwa dreimal größer ist als ohne die entsprechende Medikamenten-Einnahme. W

Gabriel, S. F., L. Jaakkimainen, C. Bombardier: Risk for Serious Gastrointestinal Complications Related to Use of Nonsteroidal-Anti-inflammatory Drugs. A Meta-analysis. *Annals of Intern. Med.* 115; 787-796, 1991.

Mayo Clinic and Mayo Foundation Rochester, Minnesota, USA.