

25 Fett- und Purinstoffwechselstörungen

F.U. Beil, E. Windler und U. Gresser

- 25.1 Fettstoffwechselstörungen**
F.U. Beil und E. Windler 722
- 25.1.1 Indikation zur Bestimmung der Blutfette – Anamnese und Befund 722
 - 25.1.1.1 Persönliche Anamnese 722
 - 25.1.1.2 Familienanamnese 722
 - 25.1.1.3 Klinischer Befund 722
 - 25.1.1.4 Pankreatitis 723
- 25.1.2 Laboruntersuchungen 723
 - 25.1.2.1 Vorbedingungen 723
 - 25.1.2.2 Diagnose einer Fettstoffwechselstörung 723
- 25.1.3 Weitere Diagnostik 724
- 25.1.3.1 Ernährungsanamnese 724
- 25.1.3.2 Begleiterkrankungen – Medikamentenanamnese 725
- 25.1.4 Behandlungsziele 725
 - 25.1.4.1 Gesamtrisikoprofil 725
 - 25.1.4.2 Erwarteter Nutzen 725
- 25.1.4.3 Prävention einer akuten Pankreatitis bei Hypertriglyzeridämie 725
- 25.2 Purinstoffwechselstörungen**
U. Gresser 726
- 25.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung 726
- 25.2.2 Laboruntersuchungen 727
- 25.2.3 Bildgebende Verfahren 728
 - 25.2.3.1 Sonographie 728
 - 25.2.3.2 Röntgen 728
 - 25.2.3.3 NMR und CT 728
- 25.2.4 Punktionen 729
- 25.2.5 Differentialdiagnostische Bewertung 729
- Literatur 729

25.1 Fettstoffwechselstörungen

F.U. Beil und E. Windler

Hyperlipoproteinämien und Dyslipoproteinämien sind wichtige ätiologische und pathogenetische Faktoren der Arteriosklerose, extreme Hypertriglyzeridämien können zu einer akuten Pankreatitis führen. Da sich verschiedene Hyperlipoproteinämien und Dyslipoproteinämien durch Ernährungsumstellung und Medikamente therapieren lassen, ist eine präzise Diagnose der Fettstoffwechselstörung sinnvoll.

25.1.1 Indikation zur Bestimmung der Blutfette – Anamnese und Befund

Die Therapie von Hyperlipoproteinämien hat zu eindrucksvollen klinischen Ergebnissen geführt: klini-

schen Ereignissen wie einem ersten Myokardinfarkt konnte vorgebeugt werden (Primärprävention), und bei symptomatischer Arteriosklerose konnten weitere Myokardinfarkte und andere kardiovaskuläre Ereignisse verhindert werden (Sekundärprävention). Die Bestimmung von Cholesterin und Triglyzeriden wird daher in der Regel im Rahmen einer *Vorsorgeuntersuchung* oder in zeitlichem Zusammenhang mit einem *kardiovaskulären Ereignis* (z. B. Myokardinfarkt) durchgeführt. Aber auch andere Gründe, die sich aus Anamnese oder klinischen Befunden ergeben, lassen die Überprüfung des Fettstoffwechsels sinnvoll erscheinen.

25.1.1.1 Persönliche Anamnese

Die Bestimmung der Blutfette sollte bei koronarer Herzkrankheit, peripherer Verschlusskrankheit, Karotisstenosen, TIA, apoplektischem Insult, Diabetes mellitus, Adipositas, arteriellem Hypertonus oder Zigarettenrauchen vorgenommen werden, um eine Gesamtrisikoabschätzung für Arteriosklerose zu ermöglichen.

25.1.1.2 Familienanamnese

Bei Fettstoffwechselstörungen in der Familie sowie positiver Familienanamnese für eine koronare Herzkrankheit, periphere Verschlusskrankheit, Karotisstenosen, TIA, apoplektischen Insult, oder Diabetes mellitus sollten die Blutfette bestimmt werden, um eine Gesamtrisikoabschätzung für Arteriosklerose zu ermöglichen.

25.1.1.3 Klinischer Befund

Neu aufgetretene oder erstmalig diagnostizierte Xanthome (z. B. tendinöse Xanthome der Achillessehnen bei akuter Achillessehnenruptur) und Xanthelasmen, frühzeitiger Arcus lipoides sowie androide Adipositas können ein Anlaß sein, die Blutfette zu bestimmen.

25.1.1.4

Pankreatitis

Die Bestimmung der Triglyzeride ist bei einer nicht bilär bedingten Pankreatitis indiziert, da extrem hohe Werte zur Pankreatitis führen können. Das gilt insbesondere für Kinder (seltene genetische Formen wie Lipoproteinlipasemangel) und Frauen (Östrogentherapie).

25.1.2

Laboruntersuchungen

25.1.2.1

Vorbedingungen

Die Bestimmung der Blutfette sollte im Stoffwechselgleichgewicht vorgenommen werden. Daher sind Cholesterinbestimmungen bei konsumierenden Erkrankungen, während der Dauer und Rekonvaleszenz von schweren Erkrankungen einschließlich Infekten, im Anschluß an größere Operationen und mehr als 24 h nach akutem Myokardinfarkt nur beschränkt zu verwerten.

Die Erstbestimmung der Blutfette sollte im Nüchternzustand nach 12stündiger Nahrungskarenz erfolgen. Bei erhöhten Triglyzeridwerten kann im Einzelfall eine 12stündige Alkoholkarenz unzureichend sein.

Sind bei den Erstuntersuchungen normale Triglyzeridwerte erhoben worden, kann das Plasmacholesterin bei Kontrolluntersuchungen auch postprandial bestimmt werden, da die Nahrungsaufnahme unter diesen Umständen die Cholesterinwerte kurzfristig nicht beeinflusst.

Beim sitzenden Patienten werden etwa 5% höhere Werte bestimmt als beim liegenden Patienten; daher sind für Kontrolluntersuchungen gleiche Abnahmebedingungen zu fordern.

Die Diagnose einer Fettstoffwechselstörung sollte sich aufgrund der beschriebenen Störgrößen auf zumindest 2 Untersuchungen innerhalb von 4 Wochen stützen.

25.1.2.2

Diagnose einer Fettstoffwechselstörung

Routinediagnostik

Zur Beurteilung einer Fettstoffwechselstörung sollten zunächst *Plasmacholesterin*, *HDL-Cholesterin* und *Plasmatriglyzeride* bestimmt werden, wobei dann durch die Friedewald-Formel (anwendbar bei Plasmatriglyzeridwerten <400 mg/dl) das *LDL-Cholesterin* berechnet werden kann (s. Teil A, Kap. 2 „Laboruntersuchungen und Funktionstests“).

Erweiterte Diagnostik

Neue immunologische Methoden, Lipoproteinelektrophorese und die aufwendigere Ultrazentrifugation

können zur Bestimmung des LDL-Cholesterins auch bei Plasmatriglyzeridwerten >400 mg/dl herangezogen werden; sie können zur Bestimmung der Hyperlipoproteinämie Typ III genutzt werden, falls eine Bestimmung des Apoprotein-E-Polymorphismus nicht verfügbar ist.

Die Bestimmung von Lipoprotein(a) ist für die Therapieentscheidung in der Primärprävention als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen sinnvoll. Bei bestehender koronarer Herzkrankheit ist die Bestimmung nicht erforderlich, da die Zielwerte dann unabhängig von der Höhe des Lipoprotein(a) sind. Quantitative Messungen der Apolipoproteine sind für die Routinediagnostik entbehrlich, da sie keine zusätzliche Information für die Therapieentscheidung liefern.

Genetische Diagnostik

Bei stark erhöhten Cholesterinwerten (Gesamtcholesterin >400 mg/dl, LDL-Cholesterin >300 mg/dl, normale Triglyzeridwerte) besteht fast immer eine monogene Fettstoffwechselstörung. Diese kann durch einen *LDL- (Apo-B-E-)Rezeptordefekt* oder einen *Apolipoprotein-B-100-Defekt* (Mutationen im Apolipoprotein-B-Gen, z. B. die Arg3500Trp-Mutation) bedingt sein. Beide Formen der Fettstoffwechselstörung sprechen etwa gleich gut auf eine Lipidsenkertherapie an, so daß aus klinischer Sicht bei stark erhöhtem LDL-Cholesterin auf eine Genotypisierung verzichtet werden kann.

Bei grenzwertigen Cholesterinwerten (z. B. Cholesterinwerten um 300 mg/dl) und vor einer primärpräventiven Lipidtherapie bei Kindern und jungen Erwachsenen wird eine genetische Diagnostik angeraten, da bei monogenetischen Formen die Cholesterinerhöhung seit Geburt besteht und durch die lebenslange Cholesterinexposition ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko relativ zu anderen Hypercholesterinämien besteht.

Falls die Bestimmung des *Apoprotein-E-Polymorphismus* im Plasma (Elektrophorese plus Immunoblot) nicht verfügbar ist, kann der Apo-E-Genotyp bestimmt werden, um eine präzise Diagnose der familiären Hyperlipoproteinämie Typ III zu ermöglichen.

Routineklassifikation

Die Bestimmung der *Parameter Cholesterin*, *LDL-Cholesterin*, *HDL-Cholesterin* und *Triglyzeride* erlaubt eine praxisnahe Klassifikation der Fettstoffwechselstörungen unabhängig von der zugrunde liegenden genetischen oder ernährungsbedingten Ursache in eine

Hypercholesterinämie: LDL-Cholesterin erhöht;
gemischte (kombinierte) Hyperlipidämie: LDL-Cholesterin erhöht und Triglyzeride erhöht;
Hypertriglyzeridämie: Triglyzeride erhöht.

Tabelle 25-1. Charakterisierung der Lipoproteinklassen

Lipoproteinklasse	Lipidelektroporese	Zusammensetzung [%] Cholesterin	Triglyzeride	Apolipoproteine	Einteilung der Hyperlipoproteinämien nach Fredrickson
Chylomikronen d < 0,95 g/ml	Auftragsstelle	3	90	B-48, C, E	Typ I
Very-low-density-Lipoproteine (VLDL) d < 1,006 g/ml	Prä-β-Position	15	65	B-100, C, E	Typ IV
Intermediate-density-Lipoproteine (IDL) d 1,006–1,019 g/ml	β-Position (abnorme Dichte)	34	26	B-100, C, E	Typ III
Low-density-Lipoproteine (LDL) d 1,019–1,063 g/ml	β-Position	45	5	B-100, apo (a)	Typ II
High-density-Lipoproteine (HDL) d 1,063–1,21 g/ml	α-Position	20	5	A-I, A-II, C	

Tabelle 25-2. Primäre Hyper-, Dys- und Hypolipoproteinämien

Fettstoffwechselstörung	Erhöhte Lipoproteinfraktion	Erhöhte Serumlipide	Einteilung nach Fredrickson	Erbgang	Häufigkeit	Arteriosklerose-risiko
Polygene Hypercholesterinämie	LDL	Cholesterin	Typ IIa	Polygen	Sehr häufig	Hoch
Kombinierte Hyperlipidämie	LDL oder VLDL oder LDL plus VLDL	Cholesterin oder Triglyzeride oder Cholesterin plus Triglyzeride	Typ IIa oder Typ IV oder Typ IIb	Dominant	1:300	Hoch
Familiäre Hypercholesterinämie	LDL	Cholesterin	Typ IIa	Dominant	Heterozygot 1:500, homozygot 1:1000000	Sehr hoch, extrem hoch
Familiärer Apo-B-100-Defekt	LDL	Cholesterin	Typ IIa	Dominant	Heterozygot 1:600	Hoch
Familiäre Dysbetalipoproteinämie Typ III	Chylomikronen- und VLDL-Remnants	Cholesterin und Triglyzeride	Typ III	Rezessiv	1:5000	Hoch
Familiäre Hypertriglyzeridämie	VLDL oder VLDL und Chylomikronen	Triglyzeride	Typ IV oder Typ V	Dominant	1:500	Sehr gering
Familiärer Lipoproteinlipase- oder Apo-C-II Defizienz	Chylomikronen	Triglyzeride	Typ I	Rezessiv	Sehr selten	Keines

Da noch häufig die Klassifikation der Hyperlipoproteinämien nach Fredrickson verwendet wird, aber oft genetische Informationen vorhanden sind, wird zur Orientierung auf die Tabellen 25-1 und 25-2 verwiesen.

Diese einfachen Lipidparameter erlauben die Festlegung der Therapieziele, wobei das *LDL-Cholesterin* das primäre Zielkriterium ist, während *HDL-Cholesterin* und *Triglyzeride* sekundäre Ziele sind.

25.1.3

Weitere Diagnostik

25.1.3.1

Ernährungsanamnese

Fettstoffwechselstörungen entwickeln sich, von seltenen monogenen Hyperlipoproteinämien abgesehen, in der Regel aus Interaktionen zwischen genetischen Faktoren, Ernährung, anderen Erkrankungen und Pharmaka (Medikamente mit Einfluß auf den Lipidstoffwechsel). Daher sollten zunächst die modifizierbaren Faktoren identifiziert und möglichst korrigiert werden. Dazu zählt zuerst eine detaillierte Ernährungsanamnese, um wesentliche Abweichungen von Ernährungsempfehlungen zu erkennen (Tabelle 25-3).

Tabelle 25-3. Ernährungsempfehlungen

Nahrungsbestandteile	Energie [%] ^a
Kohlenhydrate ^b	50–60
Protein	10–20
Fett	30
Gesättigte Fettsäuren (FS)	Bis zu 10
Einfach ungesättigte FS	10–15
Mehrfach ungesättigte FS (n-3 und n-6)	Bis zu 10
Ballaststoffe ^c	Rund 35 g/Tag
Cholesterin	< 300 mg/Tag

^a Anteil an Gesamtenergiezufuhr (ohne Alkohol).^b Komplexe Kohlenhydrate bevorzugt.^c Hauptquellen Obst und Gemüse.

25.1.3.2

Begleiterkrankungen – Medikamentenanamnese

Die häufigste Ursache für sekundäre Fettstoffwechselstörungen sind übermäßiger Alkoholkonsum und ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus. Weitere Ursachen bzw. aggravierende Faktoren für eine sekundäre Hyperlipoproteinämie sind der Tabelle 25-4 zu entnehmen.

25.1.4

Behandlungsziele

25.1.4.1

Gesamtrisikoprofil

Die Fettstoffwechselstörung sollte in ein Gesamtrisikoprofil des Patienten für kardiovaskuläre Erkrankungen einbezogen werden, das eine Vielzahl anderer Risikofaktoren einschließt. Dazu zählen *modifizierbare Risi-*

kofaktoren wie arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Zigarettenrauchen, Adipositas und *nicht modifizierbare Faktoren* wie kardiovaskuläre Erkrankungen, positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen (Männer vor dem 55. Lebensjahr, Frauen vor dem 65. Lebensjahr), männliches Geschlecht, Alter, Frauen in der Menopause, Thrombophilie.

25.1.4.2

Erwarteter Nutzen

Der von einer lipidsenkenden Therapie zu erwartende Nutzen bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen ist u. a. von der Höhe des Cholesterinspiegels, der absoluten Senkung des Cholesterinspiegels, dem erreichten Cholesterinspiegel und der Häufigkeit des zu verhindernden klinischen Ereignisses abhängig.

Es ist bemerkenswert, daß unter Beachtung dieser Prinzipien die Empfehlungen europäischer und amerikanischer Fachgesellschaften weitgehend übereinstimmen. Dies gilt im besonderen für die anzustrebenden Therapieziele bei Hochrisikopatienten mit bereits manifestester koronarer Herzkrankheit. In Anlehnung an diese Empfehlungen und aus didaktischen und praktischen Gründen wurden die empfohlenen Richtwerte auf- bzw. abgerundet (Tabelle 25-5).

25.1.4.3

Prävention einer akuten Pankreatitis bei Hypertriglyzeridämie

Bei familiärer Lipoproteinlipasedefizienz kann es bereits im Kindesalter zu schweren Pankreatitiden

Tabelle 25-4. Sekundäre Hyper- und Hypolipoproteinämien

Ursachen	Chylomikronen	VLDL	Chylomikronen/VLDL-Remnants	LDL	HDL
Alkoholabusus	↑↑	↑↑	↑↑	↓↓	↑↑↓↓
Diabetes mellitus	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↓↓
Östrogene	↑↑	↑↑	↑↑	↓↓	↑↑
Glukokortikoide (Cushing-Syndrom)	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↓↓↑↑
Thiazide	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↓↓
β-Rezeptorenblocker	↑↑	↑↑	↑↑		↓↓
Hypothyreose	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↓↓
Hyperthyreose		↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
Niereninsuffizienz	↑↑	↑↑	↑↑		↓↓
Nephrotisches Syndrom				↑↑	
Nikotin					↓↓
Cholestase				Lp(x)	
Gammopathien	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↓↓
Lymphom				↓↓	↓↓
Akute intermittierende Porphyrrie				↑↑	
Anorexia nervosa				↑↑	

Substanz	Primärprävention – ohne Risikofaktoren	– mit weiteren Risiko- faktoren ^a	Sekundärprävention
Gesamtcholesterin [mg/dl] [mmol/l]	<240 <6	<200 <5	<180 <4,5
LDL-Cholesterin [mg/dl] [mmol/l]	<160 <4,5	<130 <3,5	<100 <2,5
HDL-Cholesterin [mg/dl] [mmol/l]	>35 (m.), >45 (w.) >0,9 (m.), >1,1 (w.)	>35 (m.), >45 (w.) >0,9 (m.), >1,1 (w.)	>35 (m.), >45 (w.) >0,9 (m.), >1,1 (w.)
Triglyzeride [mg/dl] [mmol/l]	<150 <2	<150 <2	<150 <2

^a Hypertonus, Diabetes mellitus, Zigarettenrauchen, Adipositas, Thrombophilie, hohes Lp(a), positive Familienanamnese für frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen, familiäre Hypercholesterinämie u. a.

Tabelle 25-5. Therapieziele bei Hyperlipoproteinämien zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen (m. männlich, w. weiblich)

kommen. Diese entwickeln sich in der Regel erst bei Triglyzeridwerten >2000 mg/dl. Zur Prävention einer akuten Pankreatitis sollten die Nüchterntriglyzeridwerte daher unter 500 mg/dl liegen, damit die postprandialen Triglyzeridwerte 1000 mg/dl nicht überschreiten. Dies gilt auch für schwere Hypertriglyzeridämien bei schlecht eingestelltem Diabetes mellitus und übermäßigem Alkoholkonsum.

25.2 Purinstoffwechselstörungen

U. Gresser

Die wichtigste Störung des Purinstoffwechsels ist die *Gicht*. Der akute Gichtanfall beschreibt die hochakute Entzündung eines Gelenks, der Begriff chronische Gicht wird bei Patienten mit schwerer tophöser Gicht mit Gelenkdestruktionen verwendet.

Ursächlich unterscheidet man zwischen primärer und sekundärer Hyperurikämie bzw. Gicht. Von *primär* spricht man, wenn die Hyperurikämie durch eine renale tubuläre Ausscheidungsschwäche für Harnsäure (familiär gehäuft, unterschiedliche Erbgänge, ca. 99 % der primären Fälle) oder einen angeborenen Enzymdefekt (z. B. HPRTase-Mangel, x-chromosomal-rezessiv, ca. 1 % der primären Fälle) bedingt ist, von *sekundär*, wenn die Hyperurikämie Folge einer Erkrankung außerhalb des Purinstoffwechsels (z. B. Niereninsuffizienz, CML, Polycythämia vera, Malignom) oder einer Therapie (z. B. Saluretika, Zytostatika) ist. Auch bei Hungerkuren kann es durch vermehrten Zellabbau zu ausgeprägten Hyperurikämien und Gichtanfällen kommen.

Die genaue *Kenntnis der Ursache* der Hyperurikämie bzw. Gicht ist für die Wahl der Therapie unabdingbare Voraussetzung.

Die *Diagnose* der Gicht ergibt sich aus der Zusam-

menschau von Anamnese einschließlich Familienanamnese, klinischem Bild, Analyse des Harnsäurestoffwechsels, Röntgendiagnostik der betroffenen Gelenke, Sonographie des Abdomens (Nieren, Leber, Pankreas) und – in unklaren Fällen – der diagnostischen Gelenkpunktion.

25.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Der *akute Gichtanfall* (Arthritis urica) tritt fast immer als plötzliche, hochakute, extrem schmerzhaft Monarthrit mit allen klassischen Entzündungszeichen auf (Calor, Dolor, Tumor, Rubor). Bevorzugte Lokalisation ist das Großzehengrundgelenk („Podagra“), es kann aber auch jedes andere Gelenk betroffen sein (Tabelle 25-6).

Typischerweise tritt der akute Gichtanfall am Morgen nach einer üppigen purinreichen Mahlzeit mit reichlich Alkoholkonsum (schneller Anstieg des Harnsäurespiegels) oder zu Beginn einer harnsäuresenkenden Therapie (schneller Abfall des Harnsäurespiegels) auf. Fast schon pathognomonisch für den akuten Gichtanfall ist seine *extreme Schmerzhaftigkeit*. Die Verdachtsdiagnose Gicht liegt bereits nahe, wenn ein Patient mit geschwellenem Vorfuß ohne Socken, Schuh oder Verband auf einem Bein in die Praxis gehumpelt kommt.

Tabelle 25-6. Häufigkeit des Befalls verschiedener Gelenke durch den ersten Gichtanfall

Gelenk	Häufigkeit [%]
Großzehengrundgelenk	50–90
Sprunggelenk und Fußwurzel	5–30
Kniegelenk	bis 10
Fingergelenk	3–7
Handgelenk	2–6
Gelenke der kleinen Zehen	Bis 5
Ellbogengelenk	Bis 3

Tabelle 25-7. Diagnoseschritte und typische Ergebnisse bei Verdachtsdiagnose „primäre Gicht“

Maßnahme	Typische Befunde bei Gicht infolge einer renal tubulären Ausscheidungsschwäche	Typische Befunde bei Gicht infolge eines HPRTase-Mangels
Akutanamnese	Am Vortag hohe Zufuhr an Nahrungspurinen und Alkoholkonsum, morgens Monarthritis, oft am Großzehengrundgelenk	Oft keine auslösende Situation
Voranamnese	Frühere Gichtanfälle bekannt	Oft vorangegangene Nephrolithiasis
Familienanamnese	Gicht in der Familie bekannt	Männliche Verwandte haben Gicht und/oder Nierensteine, weibliche Verwandte sind gesund
Klinische Untersuchung	Hochakut entzündetes Gelenk, Monarthritis, extreme Schmerzen, evtl. Tophi	Hochakut entzündetes Gelenk, Mon(o)- oder Oligoarthritis, extreme Schmerzen, evtl. Tophi
Labor	Hohe Serumharnsäure (8–14 mg/dl) reduzierte Harnsäureclearance	Sehr hohe Serumharnsäurewert (12–22 mg/dl), normale Harnsäureclearance, häufig Hämaturie
Sonographie	Evtl. Fettleber als Zeichen eines Alkoholabusus, evtl. Nierensteine	Bei ca. 80 % Nephrolithiasis (röntgennegativ!), evtl. Schrumpfnieren nach langem Verlauf
Röntgen	Bei wiederholten Anfällen typisches Röntgenbild am betroffenen Gelenk, evtl. gichttypische Veränderungen auch an anderen Gelenken, z. B. der Gegenseite	
NMR	Sinnvoll bei Tophi in schwer zugänglichen Regionen	
Gelenkpunktion	Bei unklaren Fällen, z. B. einer erstmaligen Monarthritis am Kniegelenk bei vorangegangener Gelenkpunktion zum Ausschluß einer septischen Arthritis	
Operation Tophi	Ausschließlich bei akut bedrohlichen Situationen, z. B. verdrängendem Tophus im Bereich des Rückenmarks	
Operation Nierensteine	Ausschließlich bei therapieresistentem Harnstau infolge Steineinklemmung	
Therapie	Allopurinol (100 bis 300 mg/Tag) oder Benzbromaron (50–100 mg/Tag)	Allopurinol (300 mg oder mehr/Tag), Alkalisierung des Urins mit Uralyt-U ^a , kein Urikosurikum!

^a Kalium-Natrium-Hydrogencitrat.

Tophi (Ablagerungen von Natriumuratkristallen) entstehen bei dauerhaft hohen Harnsäurewerten an Gelenken, Knorpeln und Sehnen. Sie sind oft schmerzfrei.

Gichtpatienten leiden häufig unter *Bursitiden*, bevorzugt am Ellbogen.

Nierensteine aus Natriumurat (röntgennegativ!) findet man gehäuft bei Gichtpatienten mit hoher Purinzufuhr und fast immer bei Patienten mit einem HPRTase-Mangel. Bei über 80 % der Patienten mit HPRTase-Mangel sind Natriumuratnierensteine erstes Symptom der Erkrankung, und sie treten oft schon im Säuglingsalter auf. Harnsäuresteine sind gelblich und hart und damit schon makroskopisch von anderen Steinen zu unterscheiden.

Bei Patienten mit langjähriger Gicht findet sich häufig eine *Einschränkung der Nierenfunktion*. Es kann im Einzelfall schwierig sein zu entscheiden, ob dies die Folge der Gicht („Gichtniere“) oder deren spät erkannte Ursache ist.

Bei sachgerechter Behandlung ab dem ersten Gichtanfall wird die Gicht asymptomatisch. Erfolgt keine konsequente Dauerbehandlung, so kann sich eine *chronische Gicht* entwickeln. Sie ist gekennzeichnet durch tophöse Gelenkdestruktionen bis hin zur kompletten Zerstörung betroffener Gelenke.

Wegen grundsätzlicher Unterschiede in der Therapie ist die Unterscheidung zwischen Gicht aufgrund einer *renalen Ausscheidungsstörung für Harnsäure*

(Gicht im klassischen Sinne) und Gicht aufgrund einer *endogenen Überproduktion infolge eines Enzymdefektes* (partieller HPRTase-Mangel) unerlässlich (Tabelle 25-7).

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Gichtpatienten ist die *Familienanamnese* positiv.

25.2.2

Laboruntersuchungen

Bei Verdacht auf Gicht empfehlen sich folgende *Laboruntersuchungen*:

Harnsäure im Serum und im 24-h-Urin (für die Bestimmung von renaler Harnsäureausscheidung und Harnsäureclearance), wegen erheblicher Schwankungsbreite möglichst 3mal durchführen, Kreatinin im Serum und im 24-h-Urin (für die Bestimmung der Kreatininclearance), wegen erheblicher Schwankungsbreite möglichst 3mal durchführen, Leberwerte GOT, GPT, GGT, AP (als Hinweis auf einen evtl. erhöhten Alkoholkonsum), Blutzuckertagesprofil und orale Glukosebelastung (als Hinweis auf einen Diabetes mellitus).

Die verschiedenen Ursachen der Gicht lassen sich durch die Analyse von Harnsäurestoffwechsel und Nierenfunktion zuverlässig unterscheiden (Tabelle 25-8).

Tabelle 25-8. Harnsäurestoffwechsel bei Hyperurikämie unterschiedlicher Ursache

Ursache	Normalwertbereich	Primäre Hyperurikämie		Sekundäre Hyperurikämie	
		Renal tubuläre Ausscheidungsstörung für Harnsäure	Endogene Harnsäureüberproduktion infolge Enzymdefektes	Ausscheidungsstörung für Harnsäure infolge Niereninsuffizienz	Endogene Harnsäureüberproduktion infolge vermehrten Zellabbaus
Serumharnsäure	Bis 6,4 mg/dl	Hoch ↑ zwischen 8–14 mg/dl	Sehr Hoch ↑↑↑ zwischen 12 und 22 mg/dl	Erhöht ↑ bis ↑↑↑ alle Ausprägungen Möglich	Erhöht ↑ bis ↑↑↑ alle Ausprägungen Möglich
Renale Harnsäureausscheidung	800–1200 mg/Tag	Niedrig ↓	Sehr hoch ↑↑↑	Niedrig ↓	Hoch bis sehr hoch ↑ bis ↑↑↑
Harnsäureclearance	5–12 ml/min	Reduziert ↓ bis ↓↓↓ in unterschiedlichem Ausmaß	Normal	Reduziert ↓ bis ↓↓↓ analog zur Reduktion der Kreatinin-clearance	Normal
Kreatinin-clearance	80–120 ml/min	Normal	Normal	Reduziert ↓ bis ↓↓↓	Normal

Ergibt sich aus der Analyse des Harnsäurestoffwechsels der Verdacht auf einen Enzymdefekt, so folgt die Analyse der Enzymaktivität in gewaschenen Erythrozyten.

25.2.3

Bildgebende Verfahren

25.2.3.1

Sonographie

Mit Hilfe der *Arthrosonographie* kann man Informationen über einen Gelenkerguß oder Bandrupturen erhalten. Die *Weichteilsonographie* ermöglicht die Erfassung der Ausdehnung eines Tophus und seine Abgrenzung gegenüber zystischen Prozessen oder Rheumaknoten. Natriumurattophi stellen sich als solide, gemischt echoarme bis echoreiche Knoten – teils mit dorsalem Schallschatten – dar, Rheumaknoten sind echoarm ohne Schallschatten.

Die *abdominelle Sonographie* ist eine sichere Methode zum Nachweis von Nierensteinen oder Nierenparenchymschäden. Sonographische Hinweise auf einen Leberparenchymschaden oder eine chronische Pankreatitis sind als evtl. Zeichen eines erhöhten Alkoholkonsums diagnostisch hilfreich. Bei Verdacht auf ein malignes Geschehen als Ursache der Hyperurikämie dient die sonographische Untersuchung des Abdomens der Tumorsuche.

25.2.3.2

Röntgen

Während der Chirurg sich bei Verdacht auf eine Fraktur auf die Röntgendarstellung des betroffenen Bereiches beschränken kann, muß der Rheumatologe bei seiner Suche nach kleinsten Veränderungen stets *beidseits röntgen*. Das Röntgenbild dient hier nicht nur der

aktuellen Diagnose, sondern ist Bestandteil der Verlaufsbeobachtung. Die Zeichen der Gicht entwickeln sich langsam und oft schmerzlos. So kann das Röntgenbild beim ersten Gichtanfall unauffällig sein oder bereits deutliche gichttypische Veränderungen am betroffenen Gelenk und an der Gegenseite oder anderen Gelenken zeigen. Bei der Erstuntersuchung eines Gichtpatienten empfiehlt sich die röntgenologische Darstellung von Füßen, Händen und Kniegelenken.

Da *Natriumurat röntgennegativ* ist, sieht man im Röntgenbild nur indirekte Hinweise auf einen Tophus, wie Defekte (Usuren, Zysten), Verkalkungen oder osteoplastische Periostreaktionen. Bei schwerer chronischer Gicht sind die Gelenke im Röntgenbild nicht mehr als solche zu erkennen.

Da Natriumuratsteine – wie auch alle anderen reinen Purinsteine – röntgennegativ sind, kann man sie im konventionellen Röntgenbild nicht sehen. Bei der Kontrastmitteluntersuchung sind sie indirekt – z. B. als Aussparung oder durch einen eventuellen Harnstau – zu erkennen.

25.2.3.3

NMR und CT

Bei unklaren Gelenkveränderungen oder unklaren Schmerzzuständen bei Gichtpatienten kann die Durchführung eines NMR sinnvoll sein. So gibt es z. B. Tophi im Bereich des Rückenmarks. Auch wurde schon mancher Tophus klinisch als bösartiger Tumor fehlinterpretiert und einschl. des umgebenden Gewebes operativ entfernt, obwohl bei richtiger präoperativer Diagnose eine gewebserhaltende konservative Therapie möglich und angezeigt gewesen wäre. Bei diesen seltenen Fällen hilft das NMR differentialdiagnostisch weiter. Das NMR ist dem CT vorzuziehen.

25.2.4

Punktionen

Meist sind bereits Anamnese, Klinik und die Analyse des Harnsäurestoffwechsels (s. Tabelle 25-8) so typisch, daß eine *Gelenkpunktion* nicht erforderlich ist. Bei unklaren Fällen, v. a. bei erstem Gichtanfall an einem größeren Gelenk zum Ausschluß einer septischen Arthritis, besteht die Indikation zur Gelenkpunktion. Als beweisend für einen akuten Gichtanfall gelten in Leukozyten phagozytierte Harnsäurekristalle (negative Doppelbrechung im Polarisationsmikroskop). Freie, nicht phagozytierte Kristalle finden sich auch bei anderen Gelenkentzündungen und sind diagnostisch ohne Bedeutung.

25.2.5

Differentialdiagnostische Bewertung

Die wichtigste Differentialdiagnose zum akuten Gichtanfall an einem großen Gelenk ist die *septische Arthritis*. Ihr sicherer Ausschluß ist nur durch die diagnostische Gelenkpunktion möglich.

Die heftige Schmerzhaftigkeit der Monarthritis wird auch bei der *Arthritis psoriatica* beobachtet, die im französischen Sprachraum die Bezeichnung „pseudogout“ trägt.

Beim *HPRTase-Mangel* (Erbgang x-chromosomal) als Ursache einer Gicht kommen alle Formen vom kompletten Mangel mit schweren neurologischen Störungen (keine Restaktivität des Enzyms meßbar) bis zum partiellen Mangel (ohne neurologische Störungen, Restaktivität im Bereich von 5–15 %) vor. Die Übergänge sind fließend. Diagnostisch beweisend ist die Analyse der Enzymaktivität in gewaschenen Erythrozyten.

Multiple röntgennegative Nierensteine bei Patienten mit normalen Harnsäurewerten und ohne Gichtanfällen kommen bei Patienten mit komplettem *APRTase-Mangel* (Erbgang autosomal-rezessiv) vor. Diagnostisch beweisend ist die Analyse der Enzymaktivität in gewaschenen Erythrozyten. Die 2,8-DHA-Nierensteine reagieren bei üblichen Labormethoden wie Harnsäure und werden deshalb oft fehlgedeutet. Deshalb: spezifische Steinanalyse!

Röntgennegative Nierensteine bei ungewöhnlich niedrigen Harnsäurewerten können Hinweis auf eine *familiäre Hypourikämie* sein. Bei dieser erblichen Erkrankung ist die Harnsäureclearance erhöht, so daß es bereits bei normalen oder niedrigen Serumharnsäure-

werten zu einer absolut erhöhten renalen Harnsäureausscheidung mit der Folge gehäufter Steinbildung kommt. Diagnostisch wegweisend ist die Analyse des Harnsäurestoffwechsels.

Einzelne röntgennegative Nierensteine bei Patienten mit normalen Harnsäurewerten können bei *Xanthinoxidasemangel* (Erbgang autosomal-rezessiv) als Xanthinsteine auftreten. Auch hier hilft die Steinanalyse weiter.

Alle anderen Störungen des Purinstoffwechsels sind so selten, daß für Diagnose und Therapie die Überweisung an spezialisierte Zentren zu empfehlen ist.

Literatur zu Kap. 25.1

- International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease (1998) Coronary heart disease: reducing the risk. *Nutrit Metab Cardiovasc Dis* 8: 205–271
- National Cholesterol Education Program (1994) Second report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 89: 1333–1445
- Pyrörälä K, de Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D (1994) Prevention of coronary heart disease in clinical practise: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Atherosclerosis* 110: 121–161

Weiterführende Literatur zu Kap. 25.2

- Gresser U (Hrsg) (1993) Molecular genetics, biochemistry and clinical aspects of inherited disorders of purine and pyrimidine metabolism. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
- Gresser U (2000) Gicht. In: Zeidler, Zacher, Hiepe (Hrsg) Interdisziplinäre klinische Rheumatologie. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio (in Vorbereitung)
- Gresser U, Zöllner N (Hrsg) (1991) Urate deposition in man and its clinical consequences. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
- Gresser U, Gathof BS, Gross M (1995) Gicht und andere Störungen des Purin-/Pyrimidinstoffwechsels. In: Bünte H, Domschke W, Meinertz T, Reinhardt D, Tölle R, Wilmanns W (Hrsg) Therapie-Handbuch, 4. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München
- Miehle W, Fehr K, Schattenkirchner M, Tillmann K (2000) Rheumatologie in Praxis und Klinik. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart
- Zöllner N (Hrsg) (1990) Hyperurikämie, Gicht und andere Störungen des Purinhaushalts, 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
- Zöllner N, Gröbner W, Gresser U (1996) Gicht und andere Störungen des Purin- und Pyrimidinstoffwechsels. In: Gross R, Schölmerich P, Gerok W (Hrsg) Die Innere Medizin, 9. Aufl. Schattauer, Stuttgart
- Zöllner N, Gröbner W, Gresser U (1996) Purinstoffwechsel; Urikosis, Urikostatika. Pharmakotherapie der Gicht. In: Forth W, Hentschler D, Rummel W, Starke K (Hrsg) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 7. Aufl. BI Wissenschaftsverlag, Mannheim

Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik

Scriba, P.C.; Pforte, A. (Hrsg.)

2000, XXII, 899 S., Hardcover

ISBN: 978-3-540-64867-3