

Harnsäure und Hyperurikämie

Die Erhöhung der Harnsäure im Blut wird mit Hyperurikämie bezeichnet. Überschreitet die Hyperurikämie die Schwelle der Löslichkeit, dann kommt es zur der Kristallisation des Moleküls. Harnsäurekristalle führen zum Krankheitsbild der Gicht.

Im 38° C warmen Wasser mit einem pH von 7,4 beginnt die Kristallisation bei einer Konzentration um 390µmol/l bzw. 6,5mg/100ml. Interessanterweise liegt der Normwert für männliche Erwachsene mit 420µmol/l Serum oberhalb der beschriebenen Fällungsgrenze. Die spezifische Zusammensetzung des Blutplasmas macht es möglich, dass die Harnsäure in Lösung bleibt. Als schwache Säure ist ihre Löslichkeit stark vom pH-Wert der Lösung abhängig. Die Anzahl der frei in der Lösung vorkommenden Protonen bestimmt ihren Dissoziationsgrad. Je stärker die Harnsäure dissoziiert und somit negativ geladen ist, desto stärker ist ihre Hydrathülle und das Molekül bleibt im gelösten Zustand. Im sauren Milieu schwinden die negativen Ladungen oder gehen vollständig verloren. Tritt dies ein, so können die Moleküle die Hydrathüllen nicht mehr bilden und fallen aus der Lösung aus. Zustände der Übersäuerung des Körpers (Acidose) führen zu diesem Ereignis. Besteht eine Hyperurikämie und es kommt eine respiratorische oder metabolische Acidose hinzu, dann geht dies mit der Ausfällung der Harnsäure einher. Unter ungünstigen Umständen kann die Übersäuerung einen Gichtanfall auslösen. Die häufigste Ursache für den Gichtanfall ist der Verzehr von zu viel Fleisch sowie der Konsum von Alkohol. Das purinreichste alkoholische Getränk ist Bier. Ethanol hemmt in der Niere die Harnsäureausscheidung und wird in der Leber zu Acetaldehyd oxidiert. Entsteht zu viel Acetaldehyd, dann bewirkt es eine Acidose. Die im Fleisch und Bier enthaltenen Purine bedingen den Anstieg des Harnsäurespiegels und die alkoholbedingte Übersäuerung begünstigt die Ausfällung. Die Fällung ist umso intensiver, je weiter der pH-Wert unterhalb von 7,33 liegt. Der Gichtanfall tritt besonders in den Endgelenken der Hände und Füße auf. Durch ihre topografische Lage sind bei Störungen hier die Versorgung und Entsorgung intensiver betroffen. Der verminderte Abtransport des Kohlenstoffdioxids bedingt den Anstieg der Kohlensäure und verschiebt den pH weiter in den sauren Bereich.

Die Gelenkschmiere (Synovia) wird aus dem Blutplasma gebildet. Bei einer Übersäuerung des Blutplasmas ist somit auch die Synovia saurer. In der Literatur sind beispielsweise folgende Angaben zum pH der Synovia zu finden.

<https://www.labor-und-diagnose.de/k49.html>

im normalen Gelenk 7,31–7,64 (Mittelwert 7,43)

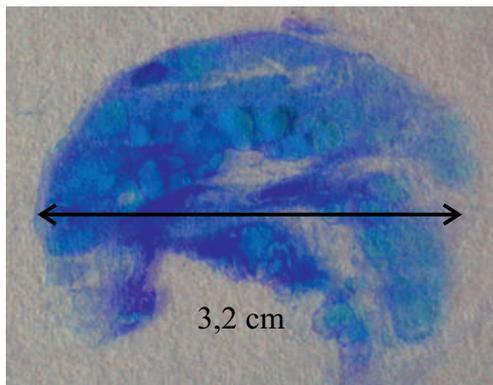
<http://www.orthoteers.org/owls.aspx?section=37&article=196>

Gelenk mit Prothese und ohne Entzündung $7,3 \pm 0,19$

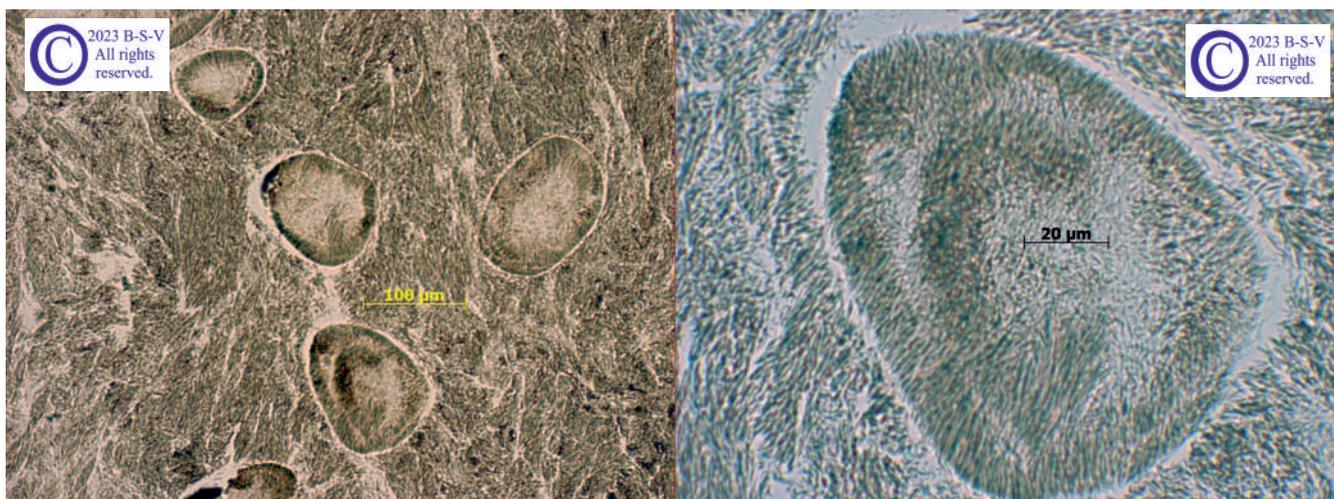
Der Gichtanfall als sich selbst unterhaltender Kreislauf:

Die Harnsäurekristalle werden von Granulozyten und Gewebsmakrophagen inkorporiert. Die Granulozyten gehen dabei schnell zugrunde. Die sauren Zersetzungsprodukte der Granulozyten führen zum lokalen pH-Anstieg und beflügeln die Kristallisation der Harnsäure. Es entsteht ein sich selbst erhaltender Prozess mit exponentiellen Wachstum, der auch mit cirulus vitiosus (Teufelskreis) benannt wird.

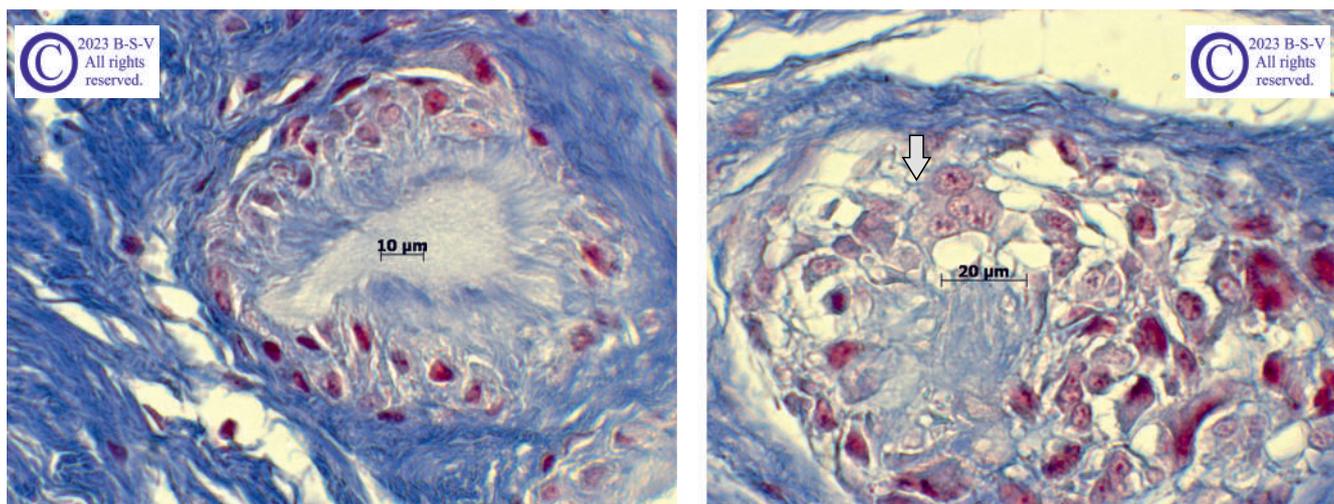
Charakteristisch für das Krankheitsbild der Gicht ist die Ablagerung von Harnsäurekristallen in Gelenken. Hier ist ein Gichtknoten (Tophi) zu sehen, der an der großen Zehe lokalisiert war.



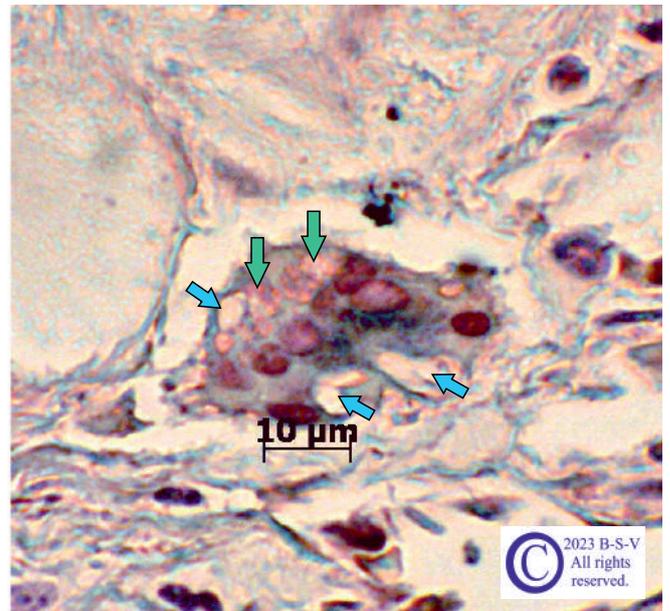
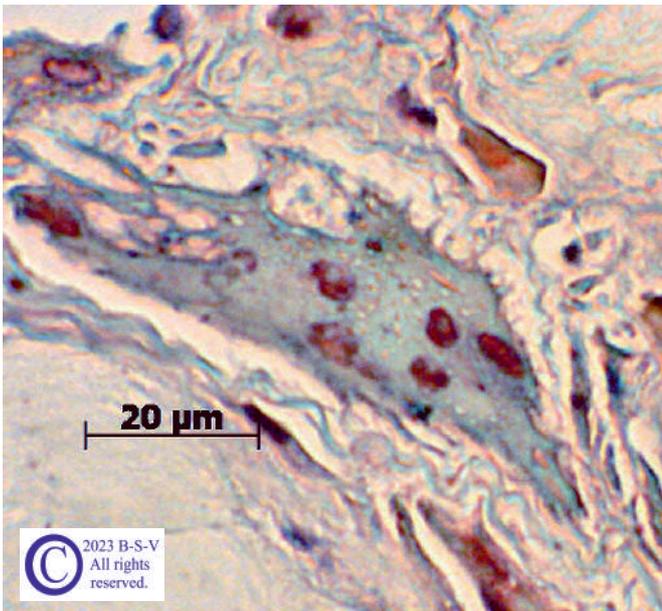
Die Abbildung zeigt die Lupenaufnahme eines humanen Gichtknotens nach Ausführung der PAS-Reaktion und Färbung mit Alzianblau. Die ovalen Gebilde sind fest verfügte Harnsäurekristalle. Zwischen den ovalen Gebilden lagert amorphe Harnsäure.



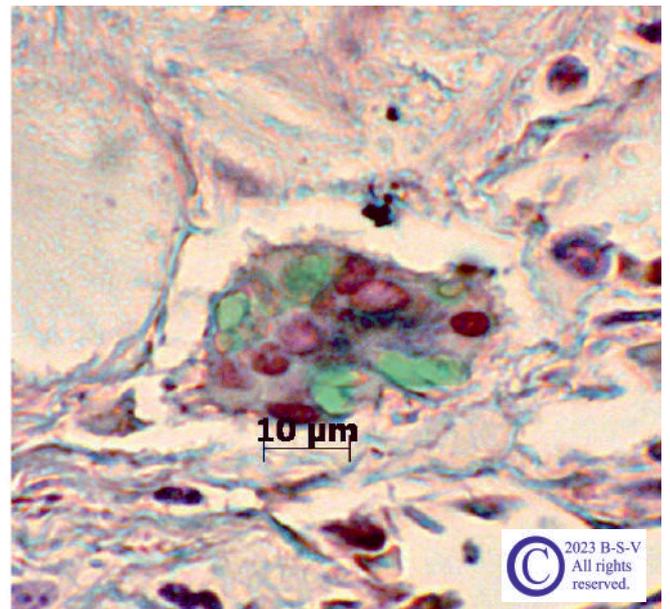
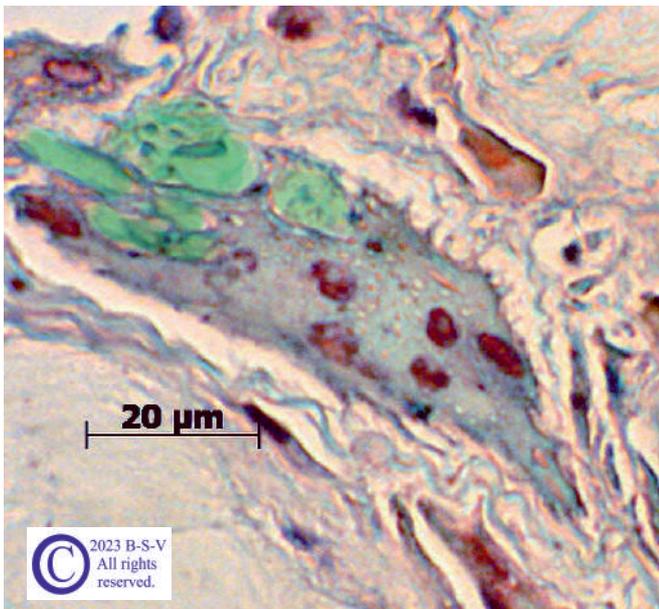
Diese Foto wurde nach Entparaffinierung des Paraffinschnitts gefertigt. Dies ist dahingehend von Bedeutung, weil durch das Prozedere einer Färbung die Gestalt der Harnsäurekristalle verändert wird. Hier sind die Kristalle im ursprünglichen Zustand erhalten. Zwischen amorphen Kristallen lagern steinartige Figuren.



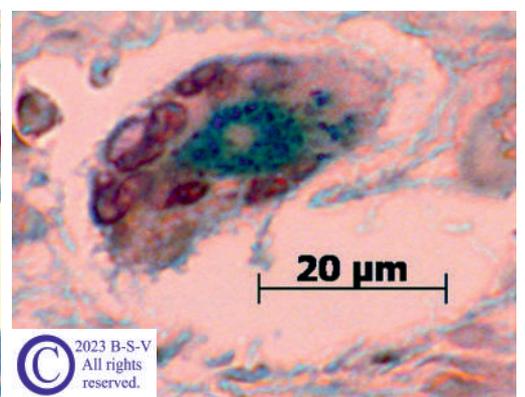
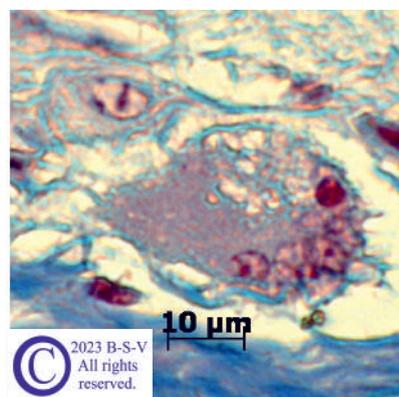
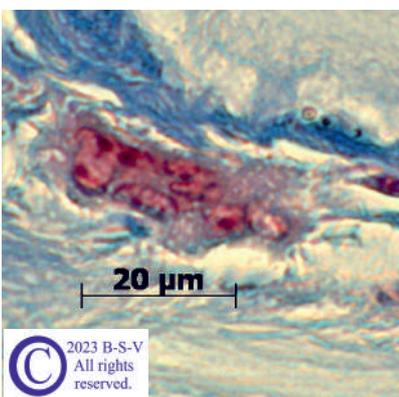
An dem Paraffinschnitt vom Objekt und ausgeführter AZAN-Färbung sind zahlreiche Makrophagen zu beobachten. Der Pfeil richtet sich auf eine mehrkernige Zelle. Durch den Zusammenschluss kann mehr Harnsäure abgebaut werden. Die Kollagenfasern sind am blauen Farbton des Anilinblaus ausgezeichnet differenzierbar. Die Fibroblasten werden durch die im Gichtknoten enthaltenen Entzündungsmarker zur Kollagenbildung stimuliert.



Zwei mehrkernige Makrophagen in einem Präparat, das mit Kernechtrot und Alzianblau gefärbt wurde. Frisch inkorporierte Harnsäure lagert in Phagosomen (blaue Pfeile). Die Phagolysosome färben sich durch Kernechtrot (grüne Pfeile).



In dem Foto sind Phagosome und Phagolysosome grün übermalt.



Die beiden Fotos zeigen mehrkernige Phagozyten, die nach AZAN gefärbt sind.

Kernechtrot und Eisennachweis sind bei dieser Zelle angewendet worden. Das Eisen stammt von phagozytierten Erythrozyten.

Ursachen für Übersäuerung des Körpers

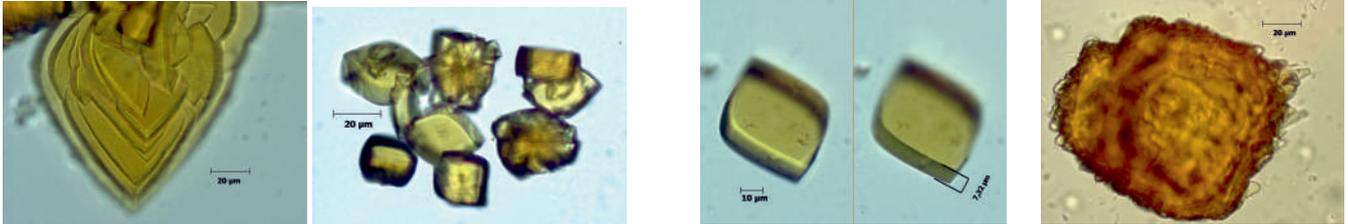
Beim metabolischen Syndrom (entgleister Diabetes). Hierbei kommt es durch die Hyperglykämie zu einem Überschuss an Ketonensäuren, die zur Ketoacidose führen. Übermäßig starke Muskelarbeit kann eine Lactacidose bedingen. Bei chronischen Hungerzuständen werden durch den Abbau der Fettreserven viele Ketonensäuren freigesetzt, die zur Hungeracidose (Ketoacidose) führen. Durch Hypoventilation steigt die Kohlensäure im Blut an und führt zur respiratorischen Acidose. Alle Acidosen begünstigen die Ausfällung der Harnsäure. Neben der Entzündung der Gelenke (Gichtgicht) ist die Niere ein weiterer Ort, wo sich die Gicht manifestiert (Gichtniere). Gleichzeitig steigt das Risiko der Entstehung von Harnsäuresteinen.

Anmerkung: Die deutsche Bezeichnung „Gicht“ geht auf das Althochdeutsche „gi-gith“ zurück und bedeutet (Besprechung/Behexung). Gliederschmerzen, deren Ursache nicht zu erklären waren, wurden in dieser Zeit einem bösen Zauber zugeschrieben.

Die Gicht gehört der Gruppe der Zivilisationskrankheiten an und tritt nur dort gehäuft auf, wo der Verzehr von Fleisch kontinuierlich oberhalb des benötigten Bedarfs liegt. Der kritische Konzentrationsbereich liegt bei etwa 420 μmol Harnsäure pro Liter Serum.

Harnsäurekristalle im Harn

Bei der Inspektion des Harnsediments können Kristalle der Harnsäure beobachtet werden. In der Morphologie gibt es deutliche Unterschiede. Neben amorphen Uraten und nadelförmigen Kristallen treten Figuren auf, die mit Wetzstein, Druse, Tonne, Rosette oder Rhombus beschrieben werden. Die Farbe der Kristalle unterliegt der Adsorption von Gallenfarbstoffen und/oder Hämoglobin.



Die Abbildungen zeigen verschiedene Morphologien der Harnsäurekristalle. Der Kristall rechts hat neben den Gallenfarbstoffen auch Hämoglobin adsorbiert.



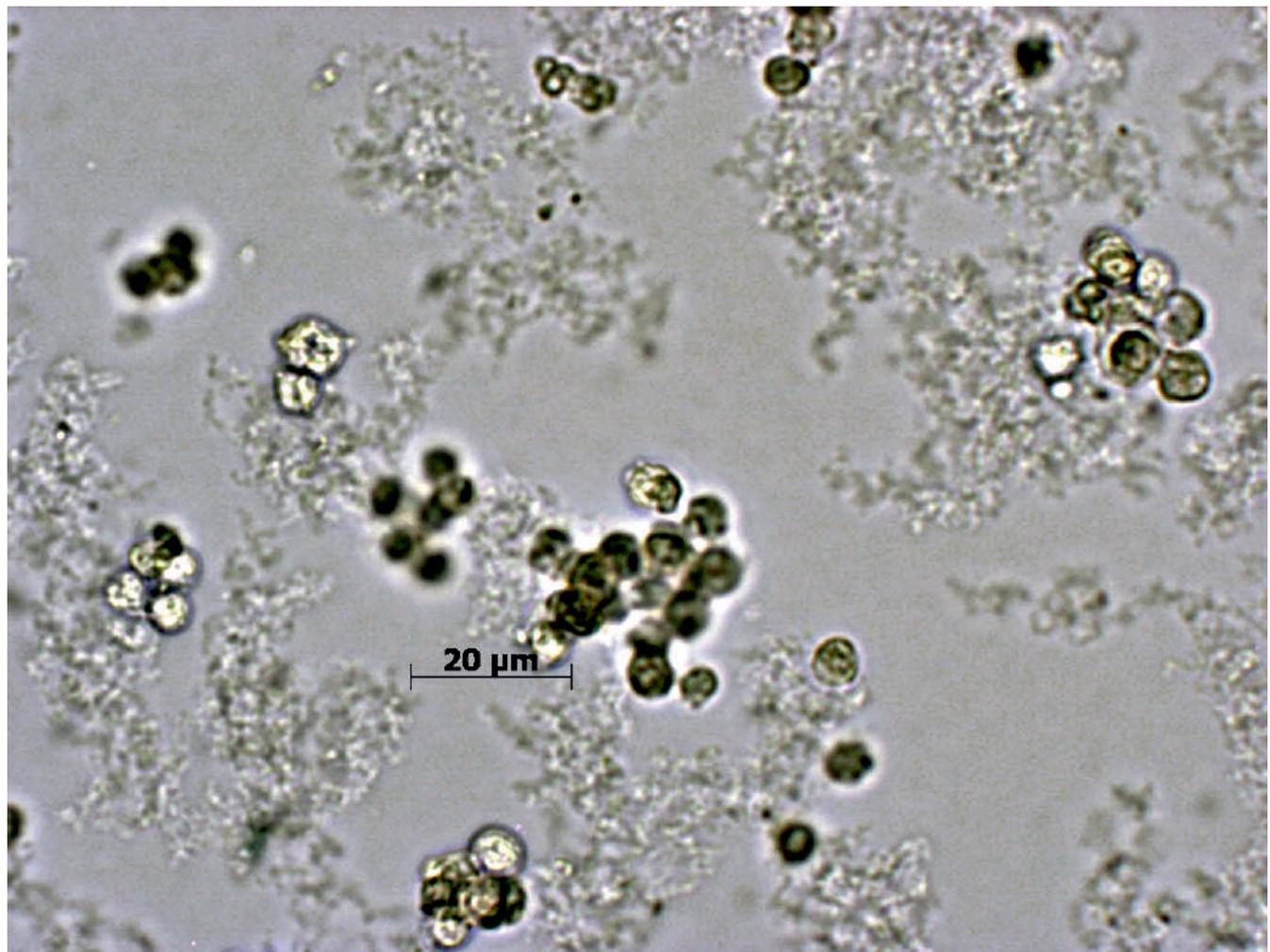
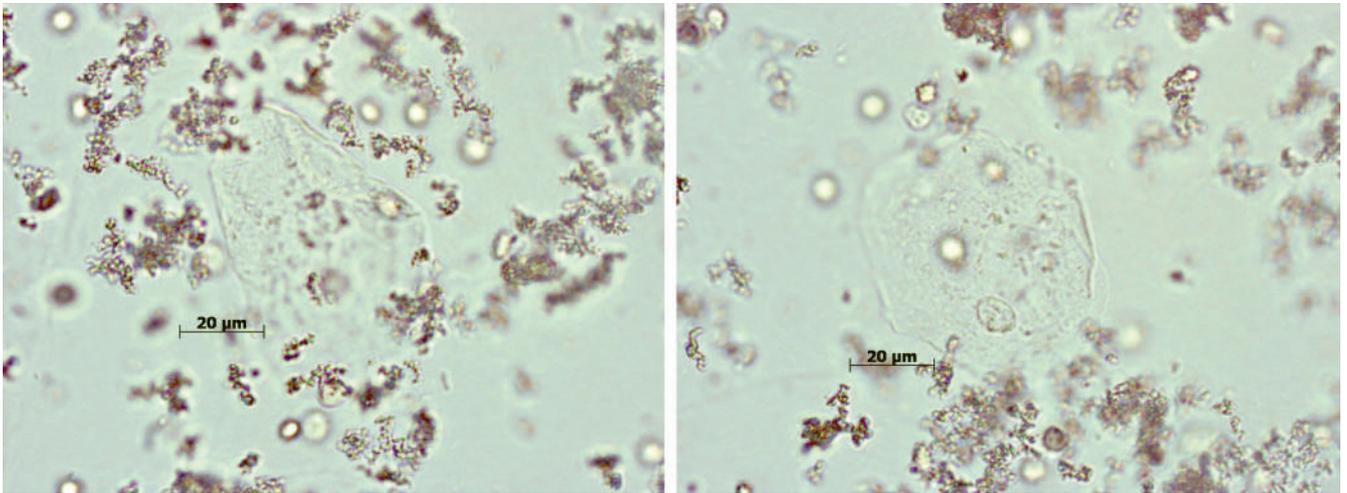
Der Kristall wurde durch Toluol deadsorbiert und gibt den Blick auf das Gefüge frei, das Ähnlichkeit zu den Jahresringen einer Baumscheibe aufweist.



Steine der Harnsäure zeigen stets eine glatte Oberfläche und sind von gelblichen Farbton.

Urate

Mit Urat werden Salze der Harnsäure bezeichnet. Ihre geringe Größe ist ein Problem für die Verwechslung mit Bakterien. Bei massenhaften Auftreten verhindern sie die Sicht auf andere Bestandteile des Harnsediments.



Die drei Fotos zeigen Urate in zwei Proben. Die Aperturblende ist ein hilfreiches Instrument, um den Kontrast zu verändern. Eine Manipulation der Aperturblende durch leichtes Öffnen und Schließen verbessert das Erkennen der amorphen Kristalle.

Ursachen der primären Hyperurikämie

90 Prozent der primären Hyperurikämie haben ihre Ursache in der verminderten renalen Ausscheidung. Die verbleibenden 10 Prozent gehen zu Lasten einer genetisch bedingten Überproduktion an Harnsäure. Bisher konnten zwei Enzymdefekte aufgeklärt werden. Sie betreffen die HGPRT (Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase) und die PRPP (Phosphoribosyl-1-Pyrophosphat-Synthetase).

Der Defekt des Enzyms HGPRT bedingt das Lesch-Nyhan-Syndrom. Die Erkrankung resultiert aus einem Defekt im X-Chromosom und wird rezessiv vererbt. Deshalb erkranken Mädchen sehr selten. Die betroffenen Jungen (1:50.000/1:100.000) haben schwere und schwerste rheumatische und neurologische Erkrankungen.

Ursachen der sekundären Hyperurikämie

Die Ursachen verteilen sich gleichmäßig auf zwei Bereiche. Der eine umfasst die Überproduktion von Harnsäure. Dies tritt auf beim gesteigerten Zellzerfall: Maligne Erkrankungen, hämolytische Anämie, Transplantatabstoßung, Zytostatikatherapie oder Bestrahlung können dafür die Ursache sein. Übermäßig mit der Nahrung zugeführte Purine steigern den Harnsäurespiegel um bis zu 20%. Zu viel zugeführte Fructose belastet die Hepatozyten. Der Abbau der Fructose verbraucht viel ATP, führt zu Bildung von Ionsin, das zu Hypoxanthin und schließlich zu Harnsäure umgewandelt wird. Gleichzeitig hemmt Fructose als Konkurrent um das Transportprotein die tubuläre Harnsäureausscheidung. Zum zweiten Bereich gehört die verminderte renale Ausscheidung wegen einer Nierenerkrankung. Kommt eine Übersäuerung (Acidose) hinzu, dann entsteht durch Ablagerung von Uraten in den Markpyramiden die Gichtniere.

Hyperurikämie und Gicht

Hyperurikämie und Gicht haben eine Korrelation. Ab Werten oberhalb von $535 \mu\text{mol/l}$ tritt bei 90% der Betroffenen ein Gichtanfall auf. Dabei ist der Übergang von der Hyperurikämie zur Gicht fließend, weil die erste Phase ohne Symptome verläuft und die Hyperurikämie zufällig aufgefunden wird. Im Bindegewebe ist das Urat etwa 100-fach höher konzentriert als die Harnsäure. Das ist der Grund, weshalb das eigentlich besser lösliche Urat ausgefällt werden kann und so den ersten Gichtanfall auslöst. Einwandernde Granulozyten phagozytieren die Kristalle und gehen dabei zugrunde. Der sinkende pH-Wert verschiebt das Dissoziationsgleichgewicht zugunsten der Harnsäure, die nun verstärkt ausfällt. Es entsteht der sich selbst unterhaltende Kreislauf.

Die starken Schmerzen veranlassen den Betroffenen zum Arztbesuch. Der Harnsäurespiegel ist im Stadium des ersten akuten Anfalls im Normalbereich. Blutsenkungsgeschwindigkeit und CrP sind erhöht. Ab jetzt wird die Erkrankung Übergangslos chronisch.

Therapie mit Allopurinol

Als Struktur analogon wirkt es in niedriger Dosierung kompetitiv hemmend und in hoher Dosierung als nicht-kompetitiver Inhibitor der Xanthinoxidase. So wird Hypoxanthin nicht mehr zu Xanthin und zu Harnsäure abgebaut. Das besser lösliche Hypoxanthin wird renal ausgeschieden und der Harnsäurespiegel sinkt. Der Zielwert liegt bei weniger als $360 \mu\text{mol/l}$ und bei anhaltenden Symptomen bei weniger als $300 \mu\text{mol/l}$. Das Überangebot an Hypoxanthin und Xanthin zu Beginn der Therapie ist für das Auftreten neuer Gichtanfälle verantwortlich. Mit dem Erreichen des Fließgleichgewichts für Allopurinol ist diese Phase überwunden. Ein weiteres Problem des Allopurinols ist seine Interaktionsfreude mit anderen Medikamenten.

Der Stoffwechsel der Harnsäure

Die Purinbasen Adenin und Guanin werden über Zwischenprodukte zu Harnsäure umgewandelt. Entgegen den Pyrimidinbasen (Cytosin und Thymin) sind Adenin und Guanin nicht allein auf den Bau von RNA und DNA begrenzt.

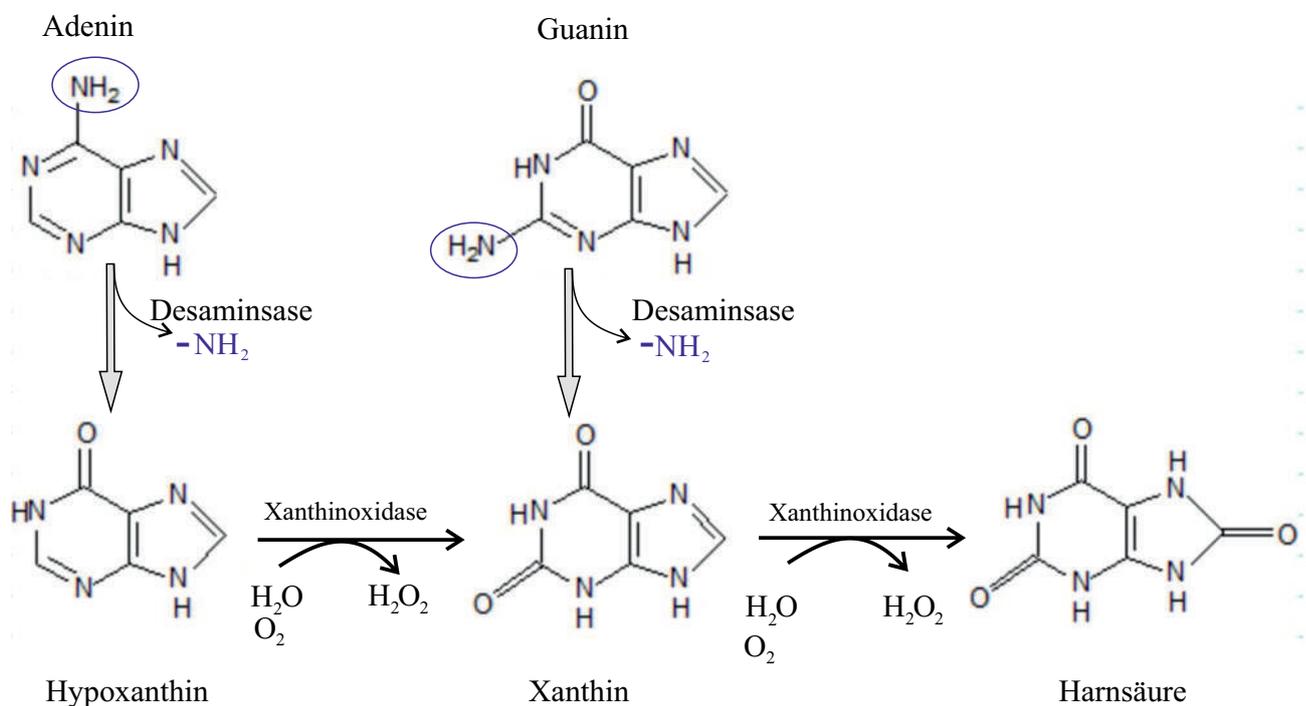
Adenin wird durch die (PRPP) Phosphoribosyl-1-pyrophosphat-Synthetase zu Adenosin-Mono-phosphat (AMP) umgesetzt. AMP kann mit weiteren Phosphatresten zu ATP umgebaut werden. Die PRPP setzt auch das Guanin zu Guanidin-Monophosphat (GMP) um. GMP ist ein wichtiger Botenstoff für verschiedenste zelluläre Vorgänge.

Der menschliche Organismus ist auf zwei Wegen in der Lage, Adenin und Guanin zu bilden. Erstens durch Neusynthese aus Ribose-5-Phosphat in den Hepatozyten. Zweitens durch Re-Utilisation, die Wiederverwertung körpereigener Purine oder mit der Nahrung aufgenommener Purine. Die Re-Utilisation benötigt nur 20 % der Energie, die für die Neusynthese nötig ist.

Anmerkung: GMP ist unter E 626 als Geschmacksverstärker zugelassen und hat eine etwa zehnfach stärkere Wirkung als Glutamat.

Gekürzter Abbauweg

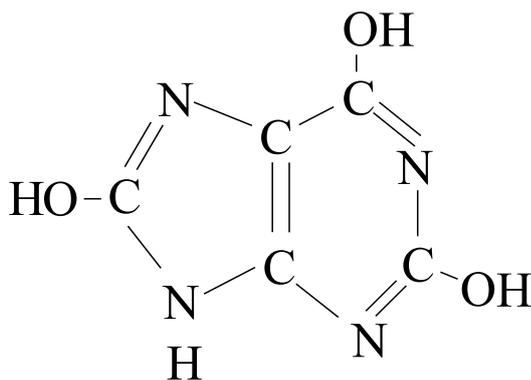
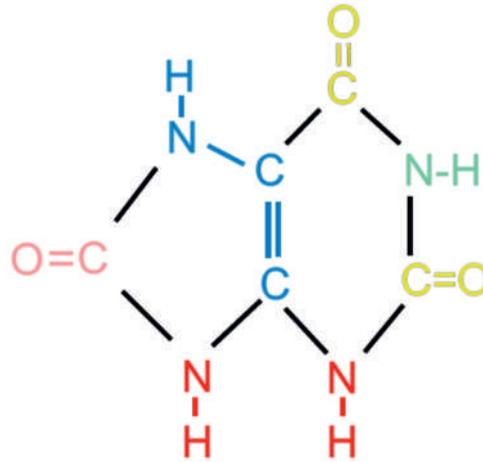
Folgender stark gekürzter Abbauweg ist für die wichtigsten Zusammenhänge ausreichend. Durch Desaminierung entsteht aus dem Adenin Hypoxanthin, das durch Hydratation zum Xanthin wird. Aus Guanin entsteht durch Desaminierung Xanthin. Xanthin wird durch Hydratation zu Harnsäure. Das Enzym Xanthin-Oxidase katalysiert diese Reaktion.



Das Xanthin hat eine zehnfach stärkere Löslichkeit als die Harnsäure. Diese Eigenschaft wird bei der Behandlung einer Hyperurikämie durch das Medikament Allopurinol genutzt. Der Syntheseweg der Harnsäure wird unterbrochen und das besser lösliche Xanthin kann renal ausgeschieden werden.

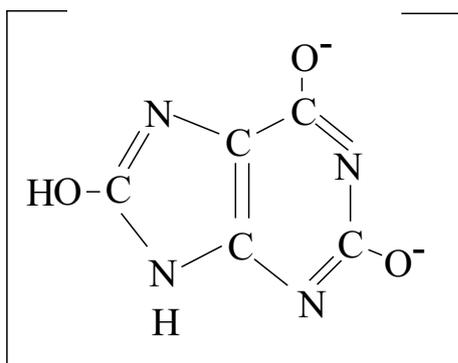
Harnsäuremolekül (Triketopurin)

Die Darstellung zeigt die Ketostuktur (Lactamform) des Moleküls. Farblich sind die verbliebenen Reste der Ausgangsstoffe hervorgehoben. Der **Glyzinrest** ist blau dargestellt. Zwei weitere Aminosäuren bringen ihre Aminogruppen in die Struktur des Harnsäuremoleküls ein **Asparagin** und **Glutamin**. Die Ketogruppen werden durch das bei der Zellatmung gebildet **Kohlenstoffdioxid** und den Resten des **Natriumformiats** (Salz der Methansäure) gebildet.



Trihydropurin

Enolform der Harnsäure



2Na^+

Natriumurat

Urat

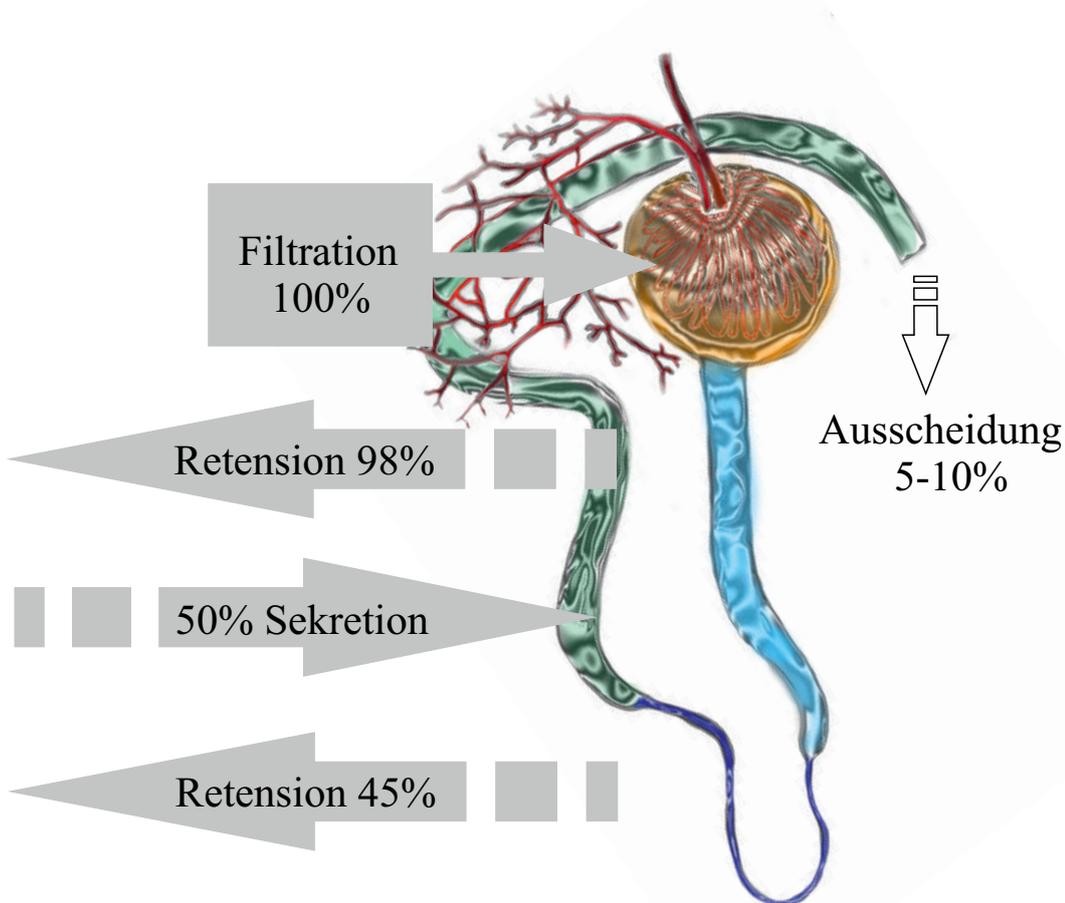
Das Urat ist um den Faktor 20 besser löslich als die Harnsäure.

Die Ausscheidung der Harnsäure

Die Ausscheidung erfolgt zu 80 % renal und zu 20 % über den Darm. Darmbakterien spalten die in der Nahrung enthaltene RNA und DNA auf und bauen die daraus freigesetzten Purine ab. Durch das Enzym Uricase können sie die Harnsäure zu Allantoin synthetisieren. Allantoin wird schließlich zu Kohlenstoffdioxid und Ammoniumionen umgesetzt.

Die renale Ausscheidung erfolgt nach der zunächst 100 % glomerulären Filtration im proximalen und intermediären Tubulus und besteht aus mehreren Schritten. Im ersten Schritt werden 98-100 % reabsorbiert. Anschließend werden etwa 50 % aktiv sekretiert. In einem dritten Schritt erfolgt die erneute Retention von 45 %, sodass lediglich nur 5-10 % der ursprünglich filtrierte Menge in den Endharn gelangen.

Der komplizierte renale Prozess der Harnsäureausscheidung wird mit der von der Harnsäure ausgehenden antioxidativen Wirkung erklärt. Harnsäure dient der Entgiftung von Ozon, Hydroxylradikal, Singulett-Sauerstoff oder Peroxynitrit. Harnsäure ist also mehr als nur ein Stoffwechselendprodukt. Sie kann giftige (oxidierende) Stoffe binden und dabei Uratradikale bilden. Urate üben einen antioxidativen Schutz im interstitiellen Bindegewebe aus. Bei den Säugetieren nutzen nur der Mensch und die Primaten diese Eigenschaft des Harnsäuremoleküls. Alle anderen besitzen das Enzym Uricase und wandeln die Harnsäure in das besser lösliche Allantoin um. Der Mensch besitzt das Uricase-Gen, doch es ist durch eine Stop-Codon stumm.



Die dargestellten Vorgänge finden im proximalen und intermediären Tubulus statt.

Löslichkeit der Harnsäure mit ihrem pK_s von 5,3 ist vom pH-Wert des Harns abhängig.

Bei einem Harn pH von 5,4 liegen 30 % des Moleküls dissoziiert vor.

Bei einem Harn pH von 6,4 liegen 80 % des Moleküls dissoziiert vor.

Je höher der Dissoziationsgrad, desto höher ist die Löslichkeit im Harn.

Harnsäure als Risikofaktor

Ein erhöhter Harnsäurespiegel steht im Zusammenhang mit Übergewicht, Insulinresistenz, Fettleber und Diabetes. Besonders bei Menschen mit Typ-2 Diabetes bestehen Korrelationen zu kardiovaskulären Erkrankungen.

Referenzintervalle

	mg/100ml	µmol/l
Frauen <50Jahre	2,6-5,9	155-350
Frauen >50Jahre	2,6-6,7	155-400
Männer	3,9-7,0	230-416
Neugeborene	1,2-3,9	71-230

Ausscheidung im Harn pro Tag

normale Kost <800 mg/d <4,70 mmol/d

purinarmer Kost <60 mg/d <3,57 mmol/d

purinfreie Kost 300 mg/d 1,8 mmol/d (Bei purinfreier Kost entsteht die Harnsäure aus dem Abbau von körpereigenen Purinen entstanden.)

Herleitung des Umrechnungsfaktors (F und 1:F)

Die molare Masse der Harnsäure beträgt 168,11g/mol oder 16,81g/100ml.

Es ist zu beachten, dass ein Unterschied von drei Zehnerpotenzen besteht (mg und µmol).

Faktor für µmol/l in mg/100ml: $F=16,81:10^3$

$F=0,01681$

Rechenbeispiel: $350\mu\text{mol/l} \cdot 0,01681 = 5,88 \text{ mg/100ml}$

Faktor für mg/100ml in µmol/l: $F=(1:16,8) \cdot 10^3$ oder: $(1:0,01681=59,5)$

$F=59,5$

Rechenbeispiel: $7\text{mg/100ml} \cdot 59,5 = 416,5\mu\text{mol/l}$

Präanalytik

Purinarmer Diät 2 bis 3 Tage vor der Materialgewinnung. Für die Serumgewinnung kein EDTA, Zitrat oder Oxalat verwenden. Die Uricase wird durch die Zusätze gehemmt. Sammelurin oder Spontanurin nicht kühlen und eventuell alkalisieren, um Präzipitatbildung zu hemmen. Folgende Medikamente können das Messergebnis erhöhen Acetolamid, Cyclosporin, Nikotinsäure, Furosemid und Thiazid-diuretika. Eine Minderung der Harnsäure tritt ein durch Allopurinol, Salizylsäure, Estrogen und Phenylbutazon.

Analytik

In der Praxis hat sich die Oxidation der Harnsäure zu Allantion durch das Enzym Urikase etabliert. Das bei der Reaktion entstehende Wasserstoffperoxid wird zur Bildung eines Farbkomplexes genutzt, der fotometrisch gemessen wird. In der Haeckel-Aldehyd-Dehydrogenase-Reaktion wird das NADPH gemessen.