

Allgemeine Pathologie

Störungen im Nukleinsäure- Stoffwechsel

Physiologie (1):

- ausgehend von **Purin-** (Adenin, Guanin, Hypoxanthin) bzw. **Pyrimidinbasen** (Cytosin, Thymin, Uracil) bildet der Organismus durch Hinzufügen der Pentosen Ribose bzw. Desoxyribose die **Nukleoside**
- und durch weiteres Hinzufügen eines Phosphatrestes die **Nukleotide**, die als kettenförmige Polymere dann die **Nukleinsäuren** DNS und RNS bilden
- von Bedeutung sind ferner Mononukleotide als Energieträger (ATP) bzw. die sich davon ableitenden intrazellulären Signalmoleküle (z.B. cyclo-AMP) und die gruppenübertragenden Nukleotide (z.B. NADP⁺)

Physiologie (2):

- die im tierischen Organismus vorkommenden Nukleotide bzw. Nukleinsäuren werden entweder in der Zelle de novo gebildet oder über die Nahrung aufgenommen
- während der Abbau der Pyrimidinbasen vollständig bis zum wiederverwertbaren β -Alanin erfolgt, und zwar überwiegend in der Leber, mündet der Abbau der Purinbasen in der Bildung der schwer löslichen Harnsäure
- diese wird bei den Säugetieren durch das peroxisomale Enzym **Urikase** in der Leber zum gut löslichen Allantoin abgebaut, das über die Nieren ausgeschieden wird

Physiologie (3):

- **Mensch** und **Primaten** haben die **Urikase** während der Evolution verloren, so daß sie, ähnlich den **Vögeln** und **Reptilien**, Harnsäure renal ausscheiden müssen
- unter den Haussäugetieren hat der **Dalmatinerhund** ebenfalls Probleme mit dem Abbau der Harnsäure und dieses trotz vorhandener **Urikase**; dem Defekt liegt eine gestörte Aufnahme der Harnsäure in die Leberzelle zugrunde

Physiologie (4):

- da die Basen für die Nukleinsäuresynthese permanent in ausreichender Menge zur Verfügung stehen müssen, kommt ihrer Reutilisierung eine größere Bedeutung zu
- so werden die anfallenden Purinbasen über den sog. "salvage Pathway" zum größeren Teil wiederverwertet, indem sie unter der Einwirkung der Enzyme Adenin-Phosphoribosyl-Transferase (APRT) und Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase (HGPRT) für die Synthese der Nukleotide an 5-Phosphoribosyl-1-pyrophosphat (PRPP) gebunden werden

Physiologie (5):

- dieses ist insofern von Bedeutung, als bei einem Ausfall des "salvage Pathway" die de novo-Synthese von Purin aus Vorstufen stimuliert wird
- dadurch kommt es bei gleichzeitig verminderter Reutilisation zum vermehrten Anfall von Harnsäure

Störungen im Nukleinsäure-Stoffwechsel (1):

- ein krankhaft erhöhter Harnsäurespiegel im Blut wird als **Hyperurikämie** bezeichnet
- dieser Zustand ist beim Menschen nicht zwangsläufig von Krankheitssymptomen begleitet, er kann aber nach permanentem Überschreiten eines bestimmten oberen Grenzwertes (7 mg/dl bzw. 0,4 mmol/l) zum Bild der **Gicht** führen
- beim Menschen wird zwischen einer **primären** und einer **sekundären Gicht** unterschieden

Störungen im Nukleinsäure-Stoffwechsel (2):

- bei der **primären Gicht** ist die Grundlage des metabolischen Defektes bislang nicht bekannt
- bei rund 80% der Patienten liegt eine verminderte renale Harnsäureausscheidung bei normaler Harnsäureproduktion vor
- die übrigen Patienten leiden an definierten Enzymdefekten des Purinstoffwechsels, am häufigsten an einem Mangel an HGPRT (Lesch-Nyhan-Syndrom)

Störungen im Nukleinsäure-Stoffwechsel (3):

- bei der **sekundären Gicht** ist das Grundleiden dagegen bekannt
- sie kann auf einem erhöhten Nukleinsäureumsatz bei Krankheiten, die mit starker Zellmauserung einhergehen, z. B. Leukämie, hämolytische Anämie, beruhen oder auf chronischen Nierenkrankheiten mit reduzierter Harnsäureausscheidung
- begünstigt wird die Entstehung einer Hyperurikämie und damit der Gicht durch Aufnahme purinreicher Nahrung, d.h. die Gicht dürfte in vielen Fällen eine Wohlstandskrankheit sein

Störungen im Nukleinsäure-Stoffwechsel (4):

- **beim Dalmatiner kommt es trotz des fehlenden Abbaus der Purinbasen zum Allantoin nicht zum Auftreten einer Gicht**
- **dies wird darauf zurückgeführt, daß in der Niere, anders als bei anderen Säugern, nur eine Sekretion von Harnsäure aber keine Reabsorption stattfindet**
- **dadurch werden Gicht-induzierende Harnsäurekonzentrationen nicht erreicht**
- **auffallend häufig kommt es hingegen zur Bildung von Uratsteinen in Nierenbecken und ableitenden Harnwegen**

Gicht (1):

- einschlägige Krankheitsbilder werden bei Mensch, Vögel und Reptilien beobachtet
- während beim Menschen vor allem das Bindegewebe im Bereich von Gelenken, Unterhaut und Nieren betroffen ist (s.u.), findet man bei Vögeln und Reptilien häufig auch weiße, feinkristalline Beläge auf den serösen Häuten (= **Viszeralgicht**)
- außerdem gibt es die **Nierengicht**, bei der sich die Harnsäure in den Tubuli ansammelt

Gicht (2):

- **akute Gichtschübe** treten vor allem an den Gelenken auf, sie gehen mit hochgradigen Schmerzen, Schwellung und einem akuten Entzündungszellbild einher (Podagra)

Gicht (3):

- typische chronische Veränderung ist der **Gichttophus**
- die knotigen Zubildungen bestehen aus Ansammlungen von Harnsäurekristallen, die von einer intensiven granulomatösen Entzündungsreaktion unter Beteiligung von Makrophagen, Lymphozyten und Fremdkörperriesenzellen umgeben sind
- die Kristalle selbst sind bei der Routineaufarbeitung des Gewebes herausgelöst worden

tophos, gr. = Tuffstein

Harnsäureinfarkte (1):

- bei neugeborenen Ferkeln kann es, ebenso wie bei menschlichen Neonaten, zu einer temporären Ablagerung von **Ammonium-Urat** in den Sammelröhrchen der Niere kommen
- die gesteigerte Harnsäureausscheidung ist Folge eines vermehrten Anfalls kernhaltiger Erythrozyten aufgrund des Austausches von fetalem gegen adultes Hämoglobin sowie einer beim Schwein verzögert in Gang kommenden Urikaseaktivität

Harnsäureinfarkte (2):

- diese, fälschlicherweise als Harnsäure"infarkte" bezeichneten Veränderungen sind makroskopisch an einer auffälligen hellbräunlichen, radiären Streifung der Nierenpapillen erkennbar
- die Ablagerungen verursachen keine Funktionsstörungen
- sie verschwinden nach den ersten Lebenswochen von selbst