

- 17 WERNET, P., WINCHESTER, R., KUNKEL, H. G., WERNET, D., GIPHART, M., LEEUWEN, A. van, ROOD, J. J. van: Serological detection and partial characterization of human MLC determinants with special reference to B-cell specificity. *Transplant. Proc.* 7, 193 (1975).
- 18 SACHS, D. H., DAVID, C. S., SHREFFLER, D. C., NATHENSON, S. G., McDEVITT, H. O.: Ia antigens. *Proceedings of a workshop Immunogenetics* 2, 301 (1975).
- 19 ROOD, J. J. van, LEEUWEN, A. van, KEUNING, J. J., BLUSSÉ van OUD ALBLAS, A.: The serological recognition of the human MLC determinants using a modified cytotoxicity technique. *Tissue antigens* 5, 73 (1975).
- 20 EIJSSVOOGEL, V. P., BOIS, R. du, MELIEF, C. J. M., ZEYLEMAKER, W. P., KONING, L., GROOT-KOOY, L. de: Lymphocyte activation and destruction in vitro in relation to MLC and HL-A. *Transplant. Proc.* 5, 415 (1973).
- 21 WHO-IUIS Terminology Committee: Nomenclature for factors of the HLA-system. *Histocompatibility Testing 1975*, pp. 5-11 (F. Kissmeyer-Nielsen, ed.), Munksgaard, Copenhagen, 1975.
- 22 LAMM, L. U., SVEJGAARD, E., KISSMEYER-NIELSEN, F.: PGM₃: HL-A is another linkage in man. *Nature (London)* 231, 109 (1971).
- 23 SOMEREN, H. von, WESTERVELD, A., HAGEMEIJER, A., MEES, J. R., MEERA-KHAN, P.: Human antigen and enzyme markers in man-Chinese hamster somatic cell hybrids. Evidence for synteny between the HL-A, PGM₃, ME₁, and IPO-B loci. *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)* 71, 962 (1974).
- 24 LAMM, L. U., FRIEDRICH, U., PETERSEN, G. B., JØRGENSEN, J., NIELSEN, J., THERKELSEN, A. J., KISSMEYER-NIELSEN, F.: Assignment of the major histocompatibility complex to chromosome No. 6 in a family with a pericentric inversion. *Hum. Hered.* 24, 273 (1974).
- 25 ALBERT, E. D., GÖTZE, D.: The major histocompatibility system in man. In: *The major histocompatibility system in man and animals*, pp. 7-77 (D. Götze, ed.), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1977.
- 26 JOHANNSEN, R., AGBEDOR, A.: The HLA system and tissue typing. *Laboratory Notes for Medical Diagnosis*, Frankfurt, 1976.
- 27 TERASAKI, P. I., McCLELLAND, J. D.: Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature (London)* 204, 98 (1964).
- 28 KISSMEYER-NIELSEN, F., KJERBYE, K. E.: Lymphocytotoxic microtechnique. Purification of lymphocytes by flotation. *Histocompatibility Testing 1967*, pp. 381 (E. S. Curtoni, P. L. Mattiuz, R. M. Tosi, eds.), Munksgaard, Copenhagen, 1967.
- 29 GROSSE-WILDE, H., NETZEL, B., MEMPEL, W., RUPPELT, W., BREHM, G., BERTRAMS, J., EWALD, R., LENHARD, V., RITTNER, Ch., SCHOLZ, S., ALBERT, E. D.: Immunogenetics of LD determinants in man. *Histocompatibility Testing 1975*, pp. 526-532 (F. Kissmeyer-Nielsen, ed.), Munksgaard, Copenhagen, 1975.
- 30 LENHARD, V.: *Organtransplantation*, pp. 476-503, Praxis der Immunologie (K. O. Vorländer, Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1976.
- 31 PARSONS, F. M., BRUNNER, F. P., BURCK, H. C., GRÄSER, W., GURLAND, H. J., HARLEN, H., SCHARER, K., SPIESS, G. W.: Statistical report. In: *Dialysis, Transplantation, Nephrology*; Vol. XI (J. F. Moorhead, R. A. Baillod, C. Mion, eds.), Pitman, London, 1975.
- 32 ROOD, J. J. van, KOCH, C. T., HOOFF, J. P. van, LEEUWEN, A. van, TWEEL, J. G. van den, FREDERIKS, E., SCHIPPERS, H. M. A., HENDRIKS, G., STEEN, G. J. van der: Graft survival in unrelated donor-recipient pairs matched for MLC and HL-A. *Transplant. Proc.* 5, 409 (1973).
- 33 DAUSSET, J., HORS, J., BUSSON, M., FESTENSTEIN, H., OLIVER, R. T. D., PARIS, A. M. I., SACHS, J. A.: Serological defined HL-A antigens and long-term survival of cadaver kidney transplants. *New Engl. J. Med.* 290, 979 (1974).
- 34 Eurotransplant Report 1975: Eurotransplant Foundation, Leiden, The Netherlands, 1975.
- 35 KOCH, C. R., FREDERIKS, E., EIJSSVOOGEL, V. P., ROOD, J. J. van: Mixed-lymphocyte-culture and skin-graft data in unrelated HL-A identical individuals. *Lancet* II, 1334 (1971).
- 36 COCHRUM, K. C., PERKINS, H. A., PAYNE, R. O., KOUNTZ, S. L., BELZER, F. O.: The correlation of MLC with graft survival. *Transplant. Proc.* 5, 391 (1973).
- 37 COCHRUM, K. C., SALVATIERRA, O., jr., PERKINS, H. A., BELZER, F. O.: MLC testing in renal transplantation. *Transplant. Proc.* 7, 659 (1975).
- 38 OPELZ, G., SENGAR, D. P. S., MICKY, M. R.: Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant. Proc.* 5, 253 (1973).
- 39 PERSIJN, G. G., HOOFF, J. P. van, KALFF, M. W., ROOD, J. J. van: The effect of blood transfusions and HLA matching on renal transplantation in the Netherlands. *Transplant. Proc.* 9, 503 (1977).
- 40 THOMAS, E. D., STORB, R., CLIFT, R. A., FEFER, A., JOHNSON, L., NIEMAN, P., LERNER, K. G., GLUCKSBERG, H., BUCKNER, D.: Bone marrow transplantation. *New Engl. J. Med.* 290, 832 (1975).
- 41 BECKUM, D. W. van: Bone marrow transplantation. *Transplant. Proc.* 9, 147 (1977).
- 42 MAYR, W. R.: Transfusionsprobleme in bezug auf das HLA-System. *Infusions-therapie* 4, 2 (1977).
- 43 RADVANY, R., GREEN, D., ROSSI, E. C., DRANGELIS, A. K., KAHAN, B. D.: Efficacy of matched platelet transfusions from unrelated donors. *Transplant. Proc.* 9, 513 (1977).
- 44 YANKEE, R. A., GRUMET, F. C., ROSENTINE, G. N.: Platelet transfusion therapy. The selection of compatible platelet donor for refractory patients by lymphocyte HLA-typing. *New Engl. J. Med.* 281, 1208 (1969).

Anschrift des Verfassers:

Dr. Volker Lenhard
Institut für Immunologie und Serologie
Im Neuenheimer Feld 305
6900 Heidelberg

Kongreßbericht

Diagnostik der Hyperurikämie Kleinkonferenz der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie 3./4. 11. 1977, Hannover

Diagnostische Strategie bei Verdacht auf einen Enzymdefekt als Ursache einer Hyperurikämie

Nach Gröbner ist in 5% aller Fälle die Gicht auf eine vermehrte endogene Harnsäuresynthese zurückzuführen. Dieser können verschiedene Enzymdefekte des Purinstoffwechsels zugrundeliegen. Daher muß bei schweren Verlaufsformen der Gicht und besonders bei jugendlichen Gichtpatienten nach einem Enzymdefekt

gefhahndet werden. Gröbner empfiehlt ein diagnostisches Stufenprogramm zur Erkennung dieser Defekte. Zuerst wird geprüft, ob eine Harnsäureüberproduktion besteht, indem die Harnsäureausscheidung im 24-Stunden-Harn bestimmt wird. Müller (Wien) empfiehlt, bei allen Patienten, bei denen eine Hyperurikämie mit Werten über 8 mg/dl besteht, im 24-Stunden-Harn sowohl die Harnsäure-, als auch die Kreatininausscheidung zu bestimmen. Der Vorteil des Harnsäure-Kreatinin-Quotienten besteht darin, daß etwaige Fehler beim Harnsammeln ausgeglichen werden. Er fand bei Stoffwechselgesunden einen Quotienten von 0,3-0,63, bei deutlicher Harnsäureüberproduktion einen solchen von > 1,0, bei Unterproduktion einen Wert < 0,1. Bei Quotienten über 1,0 oder unter 0,1 empfiehlt der Autor, nach einem Enzymdefekt zu suchen.

Gröbner empfiehlt als zweiten Schritt die Bestimmung der Harnsäureausscheidung unter purinfreier Formel-diät. Nach Greiling (Aachen) ist es allerdings umstritten, ob diese Bestimmung für die Suche nach einem Enzymdefekt bessere Ergebnisse bringt als die Messung unter isokalorischer Normalkost.

De Bruyn empfiehlt zur Suche nach einem Enzymdefekt die Messung folgender Enzyme:

Hypoxanthin - guanin - phosphoribosyl - transferase, Adenosin-desaminase, Purinnucleosid-phosphorylase, Phosphoribosylpyrophosphat-synthetase. Die pränatale Diagnostik erfolgt auf fötalen Fibroblasten der Amnionflüssigkeit, die unter dem Stereomikroskop ausgewählt werden müssen und von mütterlichen Zellen getrennt werden müssen.

Die postnatale Diagnostik kann an intakten oder lysierten Zellen (in der Regel Erythrozyten) durchgeführt werden.

Zur Aufdeckung von Gendefektträgern eignen sich besonders Haarwurzeln, die ebenfalls die genannten Enzyme enthalten. Haarwurzelenzyme haben sich als sehr stabil erwiesen. Das Material kann ohne wesentlichen Aktivitätsverlust versandt und längere Zeit aufbewahrt werden. Die Messung der Enzymaktivitäten erfolgt mit radioaktiven Substraten, z. B. (¹⁴C)Hypoxanthin, Adenin und Adenosin.

Greiling empfiehlt, zuerst nach dem Defekt der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HGPRT) zu suchen.

Der diagnostische Wert von Belastungstests zur Früherkennung der Gicht

Von verschiedenen Referenten wurde über die Erprobung von Funktionstests für die Erkennung und Differenzierung der verschiedenen Formen der Hyperurikämie berichtet.

Müller führte Belastungen mit Adenosin und Guanidin durch. Miehke berichtete über Erfahrungen mit einem oralen Purin-Belastungstest nach Ohlenschläger und Ulbrich, bei dem Adenosin und Guanin einmalig oral verabreicht werden. Derselbe Test wurde von Haeckel, Jankowski und Wittenborg geprüft und mit der Hypoxanthinbelastung nach Glifford et al. verglichen. Matzki untersuchte den Anstieg der Harnsäurekonzentration im Serum unter Fruktoseinfusion.

Die Bewertung der Tests durch die einzelnen Untersucher war unterschiedlich. Müller konnte eine Differenzierung der verschiedenen Formen der Hyperurikämie durch Belastungsteste nicht erreichen. Auch Haeckel und Mitarbeiter konnten signifikante Unterschiede zwi-

schen Stoffwechselgesunden und Gichtpatienten unter Belastung nicht nachweisen. Nur Miehke kam zu dem Ergebnis, daß der kombinierte Adenin-Guanin-Belastungstest bei Probanden, die zur Zeit der Untersuchung normale Harnsäurespiegel aufweisen, ein erhöhtes Gichtisiko aufdecken kann.

Aufdeckung weiterer Stoffwechselstörungen bei Hyperurikämie und Gicht

Für die Suche nach einer Hyperurikämie oder einer Gicht ist nach wie vor die Höhe des Serumharnsäurespiegels der wichtigste Parameter. Nach Zöllner besteht bei einem Serumharnsäurespiegel von über 9 mg/dl mit nahezu 100%iger Sicherheit die Aussicht, an Gicht zu erkranken. Er berichtete, daß in der Framingham-Studie bei 40% aller Patienten mit Harnsäurewerten über 9,0 mg/dl auch eine Nephrolithiasis beobachtet werden konnte. Daher empfiehlt Zöllner erst bei Werten über 9 mg/dl eine medikamentöse Behandlung. Bei mäßig erhöhten Werten dagegen ist eine Alkohol- und Purinfreie Kost zu empfehlen. Nach Bode läßt sich durch Alkohol in größeren Dosen eine Hyperurikämie erzeugen. Bei Gichtkranken können durch Alkoholgenuß Gichtanfälle ausgelöst werden. Ursache dieser alkoholinduzierten Hyperurikämie soll ein Anstieg der Laktat- und Hydroxybutyrat-Konzentration im Serum sein, die die tubuläre Harnsäureausscheidung hemmt.

Kaffarnik, Mühlfellner und Mühlfellner wiesen an Hand der Literatur und eigener Ergebnisse auf die Häufigkeit des gemeinsamen Vorkommens von Hyperurikämie, Hyperlipoproteinämie und herabgesetzte Glukosetoleranzstörung hin. Sie fanden bei 70% ihrer Gichtpatienten eine Glukosetoleranzstörung, bei 84% eine Hyperlipoproteinämie (meist Typ IV, selten Typ II). Allerdings korrelierte der gestörte Glukosestoffwechsel bei Gichtpatienten mit dem Übergewicht. Schwierigkeiten bereitete vor allem die Abgrenzung der sekundären von der primären Hyperlipoproteinämie bei gleichzeitig bestehender Hyperurikämie. Die Autoren sind der Auffassung, daß Hyperlipoproteinämie, gestörte Glukosetoleranz und Hyperurikämie gleichgeordnete Manifestationen gemeinsamer Stoffwechselstörungen sind.

Gichtkomplikationen

H. A. Simmonds berichtete über eine Familie, in der eine Gichtpatientin schon mit 36 Jahren an Gicht und Nierenversagen starb, deren Tochter ebenfalls an einer Niereninsuffizienz bei Hyperurikämie leidet und bei deren Enkelkind bereits eine Nephritis und Glomerulose festgestellt wurde. Zur Früherkennung der Stoffwechseldefekte in verdächtigen Familien eignet sich nach Angabe der Referentin eine purinarme, koffeinfreie Diät, auf die belastete Personen mit einem Konzentrationsanstieg der Harnsäure reagieren.