

Fehlende Wirkung von Alkohol auf den Harnsäurestoffwechsel

F. Matzkies und J. Kölbel

Kurparkklinik Bad Neustadt/Saale
(Ärztliche Leitung: Prof. Dr. med. Fritz Matzkies)

Zusammenfassung

Es sollte untersucht werden, ob Alkohol in einer Dosis von 1,22 g/kg und Tag bei gesunden Erwachsenen eine Störung des Harnsäurestoffwechsels auslösen kann.

Untersucht wurden 6 gesunde Männer über einen Zeitraum von 10 Tagen. Die Probanden erhielten eine purinfreie Formeldiät. Zusätzlich wurden 840 mg Adenosin und Guanin verabreicht.

Die Harnsäurekonzentration betrug am Anfang der Untersuchung $5,3 \pm 1,1$ mg/dl. Nach der Alkoholbelastung von 5 Tagen fand sich eine Konzentration von $5,6 \pm 1,2$ mg/dl (n. s.). Die Harnsäureausscheidung wurde fraktioniert im Tages- und Nachturin gesammelt. Eine Änderung der Harnsäureausscheidung wurde nicht gefunden. Die Gesamt-Tagesharnsäureausscheidung betrug am Anfang 568 ± 133 mg/24 Stunden. 5 Tage nach Gabe von Äthanol betrug die Harnsäureausscheidung 682 ± 66 mg/24 Stunden. Änderungen der Harnsäurekonzentration und der Harnsäure-Clearance wurden durch Alkohol ebenfalls nicht induziert.

Summary

Six healthy men received a purine-free formula diet. Uric acid was measured from day to day in blood and urine. After an adaptation period of five days, six apparently healthy volunteers received ethanol in a dosage of 1.22 g/kg bw for the next five days.

The subjects drank the ethanol between 7 p.m. and 9 p.m. In the beginning the uric acid concentration in blood was 5.3 ± 1.1 mg/dl. After five days of testing the uric acid concentration was 5.6 ± 1.2 mg/dl (n.s.).

No alterations of uric acid elimination during day (7 a.m. and 7 p.m.) and night (7 p.m. and 7 a.m.) was observed.

Uric acid clearance remained constant. The total uric acid elimination rate was 568 ± 133 mg/d during the adaptation period. After ethanol consumption the uric acid elimination was 682 ± 66 mg/d (n.s.).

The tested ethanol consumption of 100 g/d thus resulted in no significant alterations.

Schlüsselwörter: Harnsäure im Blut, Harnsäureausscheidung, Äthanolwirkung, Formeldiät purinfrei

I Einleitung

Ein Zusammenhang zwischen Alkoholaufnahme und dem Auftreten von Gicht und Hyperurikämie galt bisher nach epidemiologischen Untersuchungen (15), nach tierexperimentellen Ergebnissen (10, 11, 20) und nach Untersuchungen am Menschen (1, 5, 6, 19) als gesichert.

In der hier durchgeführten Untersuchung ging es zunächst darum, den als sicher erwarteten Effekt von Äthanol auf den Harnsäurestoffwechsel zu quantifizieren. Die Autoren waren selbst sehr erstaunt, daß sich keine Wirkung auf den Harnsäurestoffwechsel unter den gewählten Versuchsbedingungen nachweisen ließ. Die bisher beschriebenen Wirkungen des Alkohols auf den Harnsäurestoffwechsel, insbesondere von Lieber und seiner Arbeitsgruppe (2, 10, 11), behalten aber dennoch ihre Gültigkeit.

Auch die Frage, ob Alkohol einen Gichtanfall auslösen kann, ohne den Harnsäurestoffwechsel zu verändern, bleibt unbeantwortet. Bisher war man immer der Meinung, daß Alkohol über den Einfluß auf den Harnsäurestoffwechsel zum Gichtanfall führt. Diese Meinung muß wahrscheinlich revidiert werden. Man kann sich aber sehr gut vorstellen, daß die durch Alkohol bewirkte Steigerung des Appetites und die zügellose Nahrungsaufnahme während des Trinkens die Stoffwechselstörung verursachen. So gesehen gäbe es dennoch einen Zusammenhang zwischen Alkoholaufnahme und Entwicklung von Hyperurikämie und Gicht.

II Probanden und Methoden

Sechs gesunde Erwachsene erhielten über einen Zeitraum von 10 Tagen eine purinfreie Formeldiät. Dabei wurden 326 g Kohlenhydrat, 83 g Fett und 87 g Protein/Tag verabreicht. Zusätzlich erhielten alle Probanden über einen Zeitraum von 14 Tagen Adenosin und Guanin in einer Gesamtdosis von 840 mg/Tag. Dabei wurden Adenosin und Guanin in Form von Tabletten eingenommen (17). Diese Dosis wurde gewählt, weil nach Voruntersuchungen damit in etwa die normale Purinbelastung mit der Ernährung hergestellt werden kann.

An den Tagen 1 bis 5 war Alkoholkonsum untersagt. An den Tagen 6 bis 10 wurden abends von 19 bis 23 Uhr neben der Formeldiät auch Alkohol aufgenommen. Es wurde ein purinfreier Alkohol in Form von Wodka in einer Dosis von 1,22 g Alkohol/kg Körpergewicht verabreicht.

Die Harnsäurekonzentration wurde täglich bestimmt. Zur Messung diente die Methode von Boehringer Mannheim mit der Urikase-Katalase-Technik. Der Variationskoeffizient für die Bestimmung von Tag zu Tag betrug 4,7 %. Die Richtigkeit wurde mit Precinorm kontrolliert.

Die Probanden mußten über den Zeitraum von 7 Uhr morgens bis abends 19 Uhr und von 19 Uhr bis zum anderen Morgen um 7 Uhr den Urin sammeln. Im Urin wurden die Harnsäurekonzentration in mg/dl sowie die ausgeschiedene Harnsäuremenge in mg/12 Stunden bestimmt. Die Sammlung des Urins erfolgte über den gesamten Zeitraum von 10 Tagen. Weiterhin wurde getrennt die Harnsäure-Clearance nach der allgemeinen Clearance-Formel bestimmt (3). Die statistische Überprüfung der Daten erfolgte mit den Testen nach Kolmogoroff-Smirnow, Bartlett, Friedman, Tukey und Wilcoxon-Wilcox.

III Ergebnisse

1 Verhalten der Harnsäure im Serum

Die Ausgangskonzentration für Harnsäure im Serum betrug $5,3 \pm 1,1$ mg/dl. Am 2., 3. und 4. Tag der Vorperiode – ohne Einnahme von Alkohol – blieb die Harnsäurekonzentration konstant. Am 5. Tag stieg sie auf einen Wert von $7,4 \pm 2,1$ mg/dl überraschend an. Dieser Tag war signifikant von allen anderen Tagen verschieden. Nach Zulage von Alkohol betrug am 1. Tag die Harnsäurekonzentration $4,9 \pm 1,2$ mg/dl. Im weiteren

Tab. 1. Verhalten der Harnsäurekonzentration im Serum bei 6 Männern über einen Zeitraum von 10 Tagen unter Formeldiät und Gabe von Adenosin und Guanin in einer Gesamtdosis von 840 mg/Tag mit und ohne Alkoholbelastung (1,22 g/kg Körpergewicht). Angegeben sind Mittelwert und Streuungsmaße bzw. Median oder Dezile. Angabe der Serumkonzentration in mg/dl.

ohne Alkohol	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Signifikanz
	5,3	5,8	5,7	5,5	7,4	Tag 5 unterscheidet sich signifikant von allen anderen Tagen
	$\pm 1,1$	$\pm 1,2$	$\pm 0,9$	$\pm 1,1$	$\pm 2,1$	
mit Alkohol	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10	Tag 8 unterscheidet sich signifikant von allen anderen Tagen, Tag 10 von Tag 7, $p < 0,01$
	4,9	4,8	6,5	5,5	5,6	
	$\pm 1,2$	$\pm 1,2$	$\pm 1,2$	$\pm 1,2$	$\pm 1,2$	
Signifikanz	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	

Verlauf kam es dann am Tag 8 zu einem signifikanten Anstieg. In den folgenden beiden Tagen fiel aber die Harnsäure wieder auf Werte von $5,5 \pm 1,2$ mg/dl ab. Verglichen mit der Vorperiode ergab sich an keinem Tag eine signifikante Erhöhung des Harnsäurewertes. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

2 Harnsäureausscheidung im Tagurin

Unter Gabe einer Formeldiät mit 840 mg Purinkörpern in Form von Adenosin und Guanin stellte sich eine Tagesausscheidung um 330 mg/12 Stunden ein. Die Ausscheidung war dabei sehr präzise. Nach Aufnahme von Alkohol in den Abendstunden kam es zu keiner Änderung der Harnsäureausscheidung. Auch größere Schwankungen der Harnsäureausscheidung wurden nicht beobachtet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 wiedergegeben.

Tab. 2. Verhalten der Harnsäureausscheidung im Tagurin bei 6 Männern über einen Zeitraum von 10 Tagen unter Formeldiät und Gabe von Adenosin und Guanin in einer Gesamtdosis von 840 mg/Tag mit und ohne Alkoholbelastung (1,22 g/kg Körpergewicht). Angegeben sind Mittelwert und Streuungsmaße bzw. Median oder Dezile. Angabe der Harnsäureausscheidung in mg/12 Std.

ohne Alkohol	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Signifikanz
	334	335	361	338	343	n. s.
	$\pm (258-499)$	± 82	± 111	± 130	± 122	
mit Alkohol	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10	n. s.
	346	319	396	328	331	
	± 116	± 84	± 67	± 98	± 88	
Signifikanz	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	

Tab. 3. Verhalten der Harnsäureausscheidung im Nachturin bei 6 Männern über einen Zeitraum von 10 Tagen unter Formeldiät und Gabe von Adenosin und Guanin in einer Gesamtdosis von 840 mg/Tag mit und ohne Alkoholbelastung (1,22 g/kg Körpergewicht). Angegeben sind Mittelwert und Streuungsmaße bzw. Median oder Dezile. Angabe der Harnsäureausscheidung in mg/12 Std.

ohne Alkohol	Tag 1 229 ± 85	Tag 2 252 ± 65	Tag 3 292 ± 109	Tag 4 285 ± 75	Tag 5 336 ± 154	Signifikanz n. s.
mit Alkohol	Tag 6 281 ± 120	Tag 7 318 ± 75	Tag 8 397 ± 130	Tag 9 337 ± 122	Tag 10 350 ± 112	n. s.
Signifikanz	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	

3 Harnsäureausscheidung im Nachturin

Die Harnsäureausscheidung im Nachturin lag zwischen 229 und 336 mg/12 Stunden. Eine signifikante Änderung der Urinausscheidung wurde weder in der Vorperiode noch während der Alkoholaufnahme gefunden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 wiedergegeben.

4 Harnsäureausscheidung im 24-Stunden-Urin

Die Harnsäureausscheidung betrug am 1. Tag 568 ± 133 mg/24 Stunden, am 5. Tag der Vorperiode 680 ± 158 mg/24 Stunden. Signifikante Unterschiede waren in der Vorperiode nicht zu beobachten. Nach Zulage von Alkohol lag die Harnsäureausscheidung am 1. Tag bei 628 ± 169 mg/24 Stunden, am letzten Tag bei 682 ± 66 mg/24 Stunden. Signifikante Unterschiede mit zunehmender Dauer der Behandlung waren nicht feststellbar. Ebenso konnten keine Änderungen gegenüber der Vorperiode beobachtet werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 wiedergegeben.

5 Harnsäurekonzentration im Tagurin

Am 1. Tag wurde eine Harnsäurekonzentration von 40 ± 21 mg/dl gefunden. Am Tag 5 kam es zu einer signifikanten Erhöhung der Harnsäurekon-

Tab. 4. Verhalten der Harnsäureausscheidung im 24-Std.-Urin bei 6 Männern über einen Zeitraum von 10 Tagen unter Formeldiät und Gabe von Adenosin und Guanin in einer Gesamtdosis von 840 mg/Tag mit und ohne Alkoholbelastung (1,22 g/kg Körpergewicht). Angegeben sind Mittelwert und Streuungsmaße bzw. Median oder Dezile. Angabe der Harnsäureausscheidung in mg/24 Std.

ohne Alkohol	Tag 1 568 ± 133	Tag 2 587 ± 100	Tag 3 654 ± 146	Tag 4 624 ± 154	Tag 5 680 ± 158	Signifikanz n. s.
mit Alkohol	Tag 6 628 ± 169	Tag 7 638 ± 135	Tag 8 793 ± 150	Tag 9 666 ± 111	Tag 10 682 ± 66	n. s.
Signifikanz	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	

Tab. 5. Verhalten der Harnsäurekonzentration im Tagurin bei 6 Männern über einen Zeitraum von 10 Tagen unter Formeldiät und Gabe von Adenosin und Guanin in einer Gesamtdosis von 840 mg/Tag mit und ohne Alkoholbelastung (1,22 g/kg Körpergewicht). Angegeben sind Mittelwert und Streuungsmaße bzw. Median oder Dezile. Angabe der Harnsäurekonzentration in mg/dl.

ohne Alkohol	Tag 1 40 ± 21	Tag 2 41 ± 21	Tag 3 50 ± 21	Tag 4 50 ± 23	Tag 5 73 ± 41	Signifikanz Tag 5 unterscheidet sich signifikant von von Tag 1 und 2, $p < 0,01$
mit Alkohol	Tag 6 40 ± 18	Tag 7 64 ± 33	Tag 8 87 ± 42	Tag 9 65 ± 24	Tag 10 66 ± 31	Tag 8 unterscheidet sich signifikant von Tag 6
Signifikanz	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	

zentration auf 73 ± 41 mg/dl. Im weiteren Verlauf – nach Zulage von Alkohol – stellte sich am Tag 6 eine Konzentration von 40 ± 18 mg/dl ein. Am Tag 8 fand sich eine Konzentration von 87 ± 42 mg/dl. Dieser Wert war von allen anderen der Alkoholbelastungsphase signifikant verschieden. Gegenüber den Tagen ohne Alkohol ließ sich jedoch keine Signifikanz nachweisen. Die Einzelergebnisse sind in Tabelle 5 wiedergegeben.

6 Harnsäurekonzentration im Nachturin

Es fand sich am Tag 1 eine Nachturinkonzentration für die Harnsäure von 30 ± 14 mg/dl. Es zeigten sich hier größere Schwankungen. So wurde zum Beispiel am Tag 5 eine Konzentration von 65 ± 35 mg/dl beobachtet. Dieser Wert war signifikant von den Tagen 1 und 2 verschieden. Nach Gabe von Äthanol kam es nur am 1. Tag zu einer Minderung der Harnsäurekonzentration auf 24 ± 9 mg/dl. Im weiteren Verlauf blieb dann die Konzentration bei 48, 46, 43 und 43 mg/dl konstant. Signifikante Änderun-

Tab. 6. Verhalten der Harnsäurekonzentration im Nachturin bei 6 Männern über einen Zeitraum von 10 Tagen unter Formeldiät und Gabe von Adenosin und Guanin in einer Gesamtdosis von 840 mg/Tag mit und ohne Alkoholbelastung (1,22 g/kg Körpergewicht). Angegeben sind Mittelwert und Streuungsmaße bzw. Median oder Dezile. Angabe der Harnsäurekonzentration in mg/dl.

ohne Alkohol	Tag 1 30 ± 14	Tag 2 29 ± 7	Tag 3 38 ± (32–68)	Tag 4 58 ± 23	Tag 5 65 ± 35	Signifikanz Tag 5 unterscheidet sich signifikant von von Tag 1 und 2, $p < 0,01$
mit Alkohol	Tag 6 24 ± 9	Tag 7 48 ± 14	Tag 8 46 ± 22	Tag 9 43 ± 19	Tag 10 43 ± 26	n. s.
Signifikanz	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	

Tab. 7. Verhalten der Harnsäurekonzentration im 24-Std.-Urin bei 6 Männern über einen Zeitraum von 10 Tagen unter Formeldiät und Gabe von Adenosin und Guanin in einer Gesamtdosis von 840 mg/Tag mit und ohne Alkoholbelastung (1,22 g/kg Körpergewicht). Angegeben sind Mittelwert und Streuungsmaße bzw. Median oder Dezile. Angabe der Harnsäurekonzentration in mg/dl.

ohne Alkohol	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Signifikanz
	34	33	47	53	65	Tag 5 unterscheidet sich signifikant von Tag 2 und Tag 1
	± 16	± 11	± 18	± 21	± 37	
mit Alkohol	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10	Tag 5 unterscheidet sich signifikant von Tag 1
	30	56	59	49	50	
	± 8	± 33	± 28	± 21	± 27	
Signifikanz	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	

gen innerhalb der Beobachtungsperiode mit Alkohol sowie signifikante Änderungen gegenüber der Vorperiode konnten nicht beobachtet werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 wiedergegeben.

7 Harnsäurekonzentration im 24-Stunden-Urin

In der Vorperiode ergab sich am Tag 5 ein signifikanter Anstieg gegenüber den ersten beiden Tagen. In der Periode mit Alkohol kam es zum 5. Tag hin ebenfalls zu einem signifikanten Anstieg, jedoch nur gegenüber dem 1. Tag, wobei sich eine relativ tiefe Konzentration von nur 30 ± 8 mg/dl ergab. Gegenüber der Vorperiode konnten keine signifikanten Änderungen im Vergleich zur Alkoholbelastung gefunden werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 wiedergegeben.

8 Harnsäure-Clearance im Tagurin

Die Harnsäure-Clearance betrug am Tag 1 $9,6 \pm 2,3$ ml/Minute, am Tag 10 der Untersuchung $8,5 \pm 2,4$ ml/Minute. Signifikante Änderungen wurden weder in der Vorperiode, noch nach Gabe von Äthanol beobachtet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 wiedergegeben.

Tab. 8. Verhalten der Harnsäure-Clearance im Tagurin bei 6 Männern über einen Zeitraum von 10 Tagen unter Formeldiät und Gabe von Adenosin und Guanin in einer Gesamtdosis von 840 mg/Tag mit und ohne Alkoholbelastung (1,22 g/kg Körpergewicht). Angegeben sind Mittelwert und Streuungsmaße bzw. Median oder Dezile. Angabe der Harnsäure-Clearance in ml/min.

ohne Alkohol	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Signifikanz
	9,68	8,21	8,38	8,65	6,67	n. s.
	$\pm 2,36$	$\pm 2,06$	$\pm 1,92$	$\pm 3,24$	$\pm 2,28$	
mit Alkohol	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10	n. s.
	10,42	9,51	8,29	8,59	8,50	
	$\pm 5,00$	$\pm 2,82$	$\pm 2,95$	$\pm 2,91$	$\pm 2,46$	
Signifikanz	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	

Tab. 9. Verhalten der Harnsäure-Clearance im Nachturin bei 6 Männern über einen Zeitraum von 10 Tagen unter Formeldiät und Gabe von Adenosin und Guanin in einer Gesamtdosis von 840 mg/Tag mit und ohne Alkoholbelastung (1,22 g/kg Körpergewicht). Angegeben sind Mittelwert und Streuungsmaße bzw. Median oder Dezile. Angabe der Harnsäure-Clearance in ml/min.

ohne Alkohol	Tag 1 6,25 ± 2,66	Tag 2 6,41 ± 2,75	Tag 3 6,80 ± 2,38	Tag 4 7,05 ± 2,50	Tag 5 5,14 ± 4,10	Signifikanz n. s.
mit Alkohol	Tag 6 8,22 ± 3,83	Tag 7 8,97 ± 3,55	Tag 8 8,98 ± 4,13	Tag 9 9,23 ± 4,73	Tag 10 9,29 ± 4,64	n. s.
Signifikanz	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	

9 Harnsäure-Clearance im Nachturin

Am Beginn der Untersuchung fand sich nachts eine Clearance von $6,2 \pm 2,6$ ml/Minute. Unter Äthanolbelastung fanden sich an allen Tagen numerisch höhere Werte für die Harnsäure-Clearance. Die Werte lagen zwischen 8,2 und 9,2 ml/Minute. Signifikante Anstiege während der Tage 6 bis 10 und Anstiege gegenüber den Tagen ohne Alkohol wurden jedoch nicht beobachtet.

10 Harnsäure-Clearance im 24-Stunden-Urin

Die Harnsäure-Clearance lag am Beginn bei $8,0 \pm 1,7$ ml/Minute. In der Vor- und Hauptperiode ergaben sich keine signifikanten Änderungen der Harnsäure-Clearance. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 wiedergegeben.

IV Diskussion

1 Harnsäure im Serum

Die Serumharnsäurekonzentration im Blut zeigt signifikante Variationen während des Tages und von Tag zu Tag. Auch bei unseren Untersu-

Tab. 10. Verhalten der Harnsäure-Clearance im 24-Std.-Urin bei 6 Männern über einen Zeitraum von 10 Tagen unter Formeldiät und Gabe von Adenosin und Guanin in einer Gesamtdosis von 840 mg/Tag mit und ohne Alkoholbelastung (1,22 g/kg Körpergewicht). Angegeben sind Mittelwert und Streuungsmaße bzw. Median oder Dezile. Angabe der Harnsäure-Clearance in ml/min.

ohne Alkohol	Tag 1 8,06 ± 1,74	Tag 2 7,54 ± 1,88	Tag 3 8,12 ± 1,86	Tag 4 8,13 ± 2,56	Tag 5 6,65 ± 1,90	Signifikanz n. s.
mit Alkohol	Tag 6 7,42 ± (6,13–16,54)	Tag 7 9,63 ± 2,85	Tag 8 8,89 ± 3,10	Tag 9 8,91 ± 2,66	Tag 10 8,60 ± 6,04	n. s.
Signifikanz	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	

chungen konnten sowohl in der Vorperiode als auch bei der Zulage von Alkohol signifikante Änderungen der Harnsäurekonzentration im Blut nachgewiesen werden. Eine erste Beschreibung der Variation von Tag zu Tag wurde von Zachan-Christiansen vorgelegt (21). Als Ursache hierfür wurde die unterschiedliche Purinzufuhr mit der Nahrung diskutiert (22). Da in unserem Experiment die Purinzufuhr konstant blieb, muß es also noch andere Mechanismen geben, welche für die Variation der Harnsäurekonzentration im Blut verantwortlich sind. Nach eigenen Untersuchungen kommt hierfür eine Interaktion zwischen dem Eiweißstoffwechsel und der Harnsäure am ehesten in Betracht. So konnten wir nachweisen, daß Aminosäuren und Protein eine starke urikosurische Wirkung haben. Es könnte so sein, daß am Tage mit hohem Proteinumsatz die Serumkonzentration Änderungen zeigt (14).

Lieber beschrieb 1962, daß alkoholisierte Patienten während der Krankenhausaufnahme höhere Harnsäurewerte zeigten als einige Tage später nach Ausnüchterung (11).

Von MacLachlan (12) wurden bei gesunden Personen und bei Gichtkranken Alkoholbelastungen durchgeführt und die Serumharnsäure am Tag nach der Belastung gemessen. MacLachlan und Mitarbeiter fanden bei Alkoholdosen zwischen 68 und 112 g keine Änderung der Serumharnsäurekonzentration. Auch Eder konnte bei gesunden Probanden keine Steigerung der Serumharnsäurewerte nach Alkoholbelastung finden (5).

Im Tierexperiment gelang es dagegen, unter Gabe von Äthanol in einer Dosis von 3 ml/kg bei Zwergschweinen eine Hyperurikämie und eine Hyperuraturie zu erzeugen – und zwar war unter diesen Versuchsbedingungen der Hämatokritwert um 25 % angestiegen und der Laktatwert um durchschnittlich 100 %. Die Harnsäure zeigte bei diesen Experimenten eine durchschnittliche Steigerung um 80 % gegenüber dem Ausgangswert. Bei diesen Experimenten verdoppelte sich die Menge der in 24 Stunden ausgeschiedenen Harnsäure. Unter diesen Bedingungen kommt es offensichtlich zu einer Neuproduktion von Harnsäure. Die bisherige Hypothese über den Harnsäureanstieg bei Äthanolzufuhr ging davon aus, daß während der akuten Äthanolbelastung die Harnsäureausscheidung vermindert wird (15). Die Zufuhr von Alkohol löst eine Reihe von Stoffwechselveränderungen aus. Zu diesen zählt die Änderung des Quotienten von NAD zu NADH₂ und des Quotienten von NADP zu NADPH₂. Die Änderung des Redoxpotentials ist bei einmaliger Äthanolzufuhr sehr ausgeprägt. Nach Untersuchungen von Domschke und Lieber schwächt sich diese Wirkung bei chronischer Gabe von Alkohol jedoch sehr deutlich ab (2). Es wurde diskutiert, ob diese Verschiebung des Redoxzustandes zu einer Steigerung der Harnsäure-de-novo-Synthese Anlaß geben könnte (15). Bei sehr hoher Alkoholfzufuhr wird in der Tat die Harnsäure-de-novo-Synthese stimuliert. Dietze und Mitarbeiter zeigten, daß unter hoher Alkoholbelastung die Harnsäureneuproduktion von 0,05 mg/100 g Leber auf 0,5 mg/100 g Leber ansteigen kann. Umgerechnet würde dies bedeuten, daß unter der akuten Einwirkung von Alkohol die basale Produktion unter hoher Alkoholdosis 500 mg/Stunde betragen würde (1). Es handelt sich hierbei jedoch um einen reinen Rechenwert. Auch bei höchster Alkoholfzufuhr von 1,8 g/kg und Tag konnten Faller und Fox solch dramatische Veränderungen des Harnsäurestoffwechsels nicht nachwei-

sen (6). Die Autoren gaben intravenös 0,2 bis 0,35 g/kg/Stunden über einen Zeitraum von 2 Stunden. Dabei kam es zu keiner Änderung des Harnsäurestoffwechsels. Erst bei oraler Zufuhr von 1,8 g Alkohol/kg/Tag in 4 Tagesdosen konnte eine Erhöhung des Harnsäurewertes von $8,4 \pm 0,3$ mg/dl auf $10,1 \pm 0,9$ mg/dl gefunden werden (6). Rechnerisch ergibt sich somit lediglich eine Steigerung der Serumharnsäurekonzentration um 20 % gegenüber dem Ausgangswert. Bei einem der 6 Probanden in dieser Untersuchung kam es sogar zu einem Abfall der Serumharnsäurekonzentration trotz hoher Gabe von Alkohol. Die intravenöse Zufuhr von Fruktose führt bei gesunden Erwachsenen zu einem signifikanten Anstieg der Harnsäurewerte. Nach Gabe von Alkohol fanden die gleichen Autoren in einem ähnlichen Versuchsansatz jedoch nur einen transitorischen und nicht signifikanten Harnsäureanstieg (7, 9). Die deutlichsten Störungen des Harnsäurestoffwechsels finden sich immer dann, wenn die Konzentration von Hydroxy-Butyrat und Azet-Azetat im Blut ansteigt. Dies ist gewöhnlich beim Hungerstoffwechsel nachweisbar, wobei es gleichgültig erscheint, ob ein absolutes Fasten eingehalten wird oder die Nahrungszufuhr nur relativ gedrosselt wird. So fanden wir auch unter Diätformen mit 1200 Kalorien/Tag, wenn diese proteinarm waren, einen sehr deutlichen Harnsäureanstieg (13, 14). Es ist möglich, daß bei vielen alkoholkranken Personen der schlechte Ernährungsstatus zur Hyperurikämie Anlaß gibt (19). Alkohol selbst senkt aber die Ketonkörperkonzentration ab. Er wirkt sich in dieser Beziehung wie ein Nährstoff aus (10). Die Ergebnisse von MacLachlan, welche unter Gabe von Äthanol in Kombination mit Fasten einen stärkeren Anstieg der Harnsäure gefunden hatten, können daher nicht als Äthanolwirkung erklärt werden, sondern müssen wahrscheinlich auf andere Einflüsse zurückgeführt werden.

2 Harnsäurekonzentration im Urin

Eine Änderung der Harnsäurekonzentration im Urin konnte nach Gabe von Äthanol nicht nachgewiesen werden.

3 Harnsäureausscheidung im Urin

Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen wurde erwartet, daß während der Alkoholbelastung in den Nachtstunden die Harnsäureausscheidung vermindert wird. Eine verminderte renale Harnsäureausscheidung in den Nachtstunden wurde nicht gefunden. Man kann daher feststellen, daß die recht hohe Dosis von 1,2 g Äthanol/kg beim gesunden Erwachsenen weder eine Ausscheidungshemmung für die Harnsäure bewirkt noch eine Steigerung der Harnsäure-de-novo-Synthese. In einem anderen Versuchsansatz unter Gabe einer purinfreien Ernährung, hatte auch MacLachlan (12) bereits nachweisen können, daß die Harnsäureausscheidung sich nicht ändert. Die Autoren gaben Äthanol in einer Dosis von 68 bis 112 g/Tag und fanden unter purinfreier Ernährung bei Gesunden und bei Gichtkranken eine Harnsäureausscheidung von 402 ± 107 mg/24 Stunden. Unter Gabe von Äthanol stieg die Harnsäureausscheidung geringfügig auf 425 ± 101 mg/Tag an. Die eigenen Versuchsbedingungen wurden so gewählt, daß eine reichliche Harnsäureausscheidung und eine hohe Harnsäure-Clearance primär gegeben waren. Die Harnsäure-Clea-

rance lag zwischen 8 und 10 ml/Minute (Tab. 8–10), und die Harnsäureausscheidung lag zwischen 568 und 793 mg/Tag. Dies entspricht der normalen Harnsäureausscheidung gesunder erwachsener Männer. Die bereits zitierten Autoren Faller und Fox (6) gaben 0,6 g Alkohol/kg mehr pro Tag bei Patienten mit manifester Gicht. Sie fanden vor Alkoholfuhr eine Harnsäureausscheidung von 251 ± 37 mg/g Kreatinin. Nach dieser hoch dosierten Alkoholfuhr stieg die Harnsäureausscheidung auf 379 ± 63 mg/g Kreatinin. Unter diesen Bedingungen kam es also zu einer Erhöhung der Harnsäureausscheidung um 57 % gegenüber dem Ausgangswert. Nach diesen Untersuchungen ist es wahrscheinlich, daß Alkohol erst dann zu einer Störung des Harnsäurestoffwechsels führt, wenn ein vermehrter Abbau von ATP stattfindet. Unter diesen Bedingungen wird dann der sogenannte Salvage-Pathway überspielt, das heißt, AMP kann nicht wie gewöhnlich zu ATP regeneriert werden, sondern wird weiter zu Inosinmonophosphat und Inosin abgebaut. Das Inosin wird dann über die Purinnukleosidphosphorylase und die Xanthinoxidase zu Xanthin abgebaut.

Dennoch muß man feststellen, daß der Körper in der Lage ist, die beschriebenen Änderungen des Stoffwechsels durch Alkohol wieder zu kompensieren. Es ist nach unseren Untersuchungen daher nicht wahrscheinlich, daß die im Bundesdurchschnitt derzeit verzehrten Mengen Alkohol für den beobachteten Harnsäureanstieg im Gesamtkollektiv ohne weiteres verantwortlich gemacht werden können. Es ist vielmehr wahrscheinlich so, daß Alkohol wegen seiner appetitanregenden Wirkung und der Hemmung von Kontrollmechanismen die Aufnahme von purinhaltigen Lebensmitteln steigert. In diesem Zusammenhang müssen die bisher gemachten Erfahrungen, nach denen Alkoholfuhr die Gichtkrankheit fördert, auch gesehen werden.

Literatur

1. Dietze G, Grunst J, Wicklmayr M, Mehnert H, Hepp KD, Eisenburg J Einfluß von Äthanol auf den Purinkatabolismus der menschlichen Leber. Vortrag 79. Tagung der Deutschen Gesellschaft f Innere Medizin Wiesbaden 29. 4.–3. 5. 1973
2. Domschke S, Domschke W, Lieber ChS (1974) Hepatic redox state: attenuation of the acute effects of ethanol induced by chronic ethanol consumption. *Life Science* 15:1327
3. Dost FH (1968) Grundlagen der Pharmakokinetik. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
4. Drum DE, Goldman PA, Jankowski CB (1981) Elevation of serum uric acid as a clue to alcohol abuse. *Arch Intern Med* 141:477
5. Eder M (1976) Alimentäre Gesichtspunkte der Hyperurikämiebehandlung. *Wiener Med Wschr* 7:84
6. Faller J, Fox JH (1982) Ethanol-induced hyperuricemia. *The New England Journal of Medicine* 23:1598
7. Förster H, Mehnert H, Alhoug I (1967) Anstieg der Serumharnsäure nach Verabreichung von Fructose. *Klin Wschr* 45:436
8. Grunst J, Dietze G, Wicklmayr M (1977) Effect of ethanol on uric acid production of human liver. *Nutr Metabolism* 21:138

9. Hartmann H, Förster H (1976) Studies on the influence of ethanol and of lactic acid on uric acid metabolism. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 76 A:509
10. Lefèrre A, Adler H, Lieber ChS (1970) Effect of ethanol on ketone metabolism. *The Journal of Clinical Investigation* 49:1775
11. Lieber ChS, Jones Don P, Losowsky Monty S, Davidson ChS (1962) Interrelation of uric acid and ethanol metabolism in man. *Journal of Clinical Investigation* 41:1863
12. MacLachlan MJ, Rodnan GP (1967) Effects of food, fast and alcohol in serum uric acid and acute attacks of gout. *American Journal of Medicine* 42:38
13. Matzkies F (1983) Stoffwechsel 82. Innovations-Verlags-Gesellschaft mbH Seehem-Jugenheim
14. Matzkies F, Berg G, Mädl H (1980) The Uricosuric action of protein in man. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 122A:227
15. Mertz DP (1978) Gicht: Grundlagen, Klinik und Therapie. 3. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart
16. Newcombe DS (1972) Ethanol metabolism and uric acid. *Metabolism* 21:1193
17. Ohlenschläger G, Metz A (1979) Zur Kinetik der Metabolisierung oral applizierter Purinderivate: Adenin und Guanin. *Therapiewoche* 29:1674
18. Schlierf G, Gunning B, Uzawa H, Kinsell LW (1964) The effects of calorically equivalent amounts of ethanol and dry wine on plasma lipids, ketones and blood sugar in diabetic and nondiabetic subjects. *American Journal of Clinical Nutrition* 15:85
19. Simko V, Connell AM, Banks B (1982) Nutritional status in alcoholics with and without liver disease. *American Journal of Clinical Nutrition* 35:197
20. Taupitz-Stahn (1977) Untersuchungen über den Einfluß von Äthanolgaben auf den Harnsäurestoffwechsel von Minipigs. *Res exp Med* 170:57
21. Zachan-Christiansen (1957) The variations in serum uric acid during 24 hours and from day to day. *Scandinav. J Clin and Lab Investigations* 9:244
22. Zöllner, Griebisch, Gröbner (1972) Einfluß verschiedener Purine auf den Harnsäurestoffwechsel. *Ernährungsumschau* 3:79

Eingegangen 22. November 1984

Für die Verfasser:

Prof. Dr. med. F. Matzkies, Chefarzt der Kurparkklinik, Kurhausstraße 31, 8740 Bad Neustadt/Saale