

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. L. D e m l i n g)
Forschungsabteilung für Ernährung und Stoffwechselkrankheiten
(Vorstand: Prof. Dr. G. Berg)

Metabolische Wirkungen von Xylit während langdauernder parenteraler Zufuhr bei internistischen Erkrankungen

Von G. Berg, F. Matzkies und K. Renz¹⁾

Mit 6 Tabellen

(Eingegangen am 23. Januar 1973)

Als Glied des Glucuronsäure-Xylulose-Cyclus ist Xylit ein regelmäßiges Intermediärprodukt im Kohlenhydratstoffwechsel. Wegen seiner anti-katabolen und antiketogenen Eigenschaft wurde Xylit in den letzten Jahren zunehmend für die Infusionstherapie verwendet. Neben den günstigen Wirkungen wurden auch nachteilige Effekte festgestellt. Nach Zufuhr großer Mengen von Xylit wurde eine Erhöhung der Serumkonzentrationen von Harnsäure und Bilirubin beobachtet. Diese Konzentrationsänderungen ließen sich in Einzelversuchen gut reproduzieren, ohne daß ihr Wirkungsmechanismus geklärt werden konnte (4, 5, 28).

Wegen der großen Bedeutung des Xylits für die Infusionstherapie sollte daher untersucht werden, ob bei Patienten, welche eine Infusionstherapie mit unterschiedlichen Mengen von Xylit über mehrere Tage erhalten hatten, die beschriebenen Veränderungen im Serum nachweisbar waren, welches Ausmaß sie annahmen und über welchen Zeitraum sie bestehen blieben. Außerdem sollte überprüft werden, ob die blutchemischen Veränderungen eine Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Krankheit zeigen.

Außerdem sollte überprüft werden, ob Fructose und Glucose sowie Kohlenhydratmischungen ähnliche Wirkungen zeigen.

Patienten und Methodik

Es wurden die Krankheitsgeschichten von 231 Patienten der Intensivpflegestation aus den Jahrgängen 1969–1971, welche eine langdauernde Infusionstherapie mit den Kohlenhydraten Glucose, Fructose und Xylit sowie deren Kombinationen erhalten hatten, ausgewertet. Dabei wurden nur solche Patienten berücksichtigt, bei denen mehrere blutchemische Untersuchungen mit Hilfe des SMA 12/30 (sequential mutible autoanalyzer) vorlagen. Die Behandlungsdauer erstreckte sich zwischen 1–30 Tagen, die Infusionszeit betrug 4–24 Stunden/Tag. Die infundierte Gesamtmenge pro Patient lag zwischen 50 und max. 7800 g Kohlenhydrat. Die mittlere Infusionsgeschwindigkeit wurde auf 15–20 g/h geschätzt (Tab. 1 b und 1 c). Die Patienten hatten Glucose, Fructose oder Xylit sowie die Kombinationen Xylit–Fructose, Xylit–Glucose, Fructose–Glucose oder die Kombination Fructose–Glucose–Xylit infundiert bekommen. Es war daher

¹⁾ Wesentliche Teile dieser Arbeit wurden als Dissertation von K. Renz vor-gelegt (D 29).

Tab. 1 a. Diagnosen der Patientenkollektive

	Xylit (32)	Xylit – Fructose (34)	Xylit – Glucose (31)	Fructose (20)	Fructose – Glucose (12)	Fructose – Glucose – Xylyt 8 (46)	Glucose (18)
Herz- insuffizienz	5	9	14	8	3	15	4
Koronare Herz- krankheit	7	12	1	1	–	9	–
Herzimarkt	–	2	2	2	–	–	–
Kreislauf- krankheit	3	1	1	1	1	–	–
Hyper- tonie	–	1	1	1	1	5	2
Pneumonie	3	2	1	1	1	2	1
Mieren- insuffizienz	2	4	2	1	1	2	1
Uterus ventr.	–	1	1	–	–	1	–
Lebercirr.	–	–	–	–	–	–	–
Diabetes mellitus	–	–	–	–	–	–	–
Tumoren	4	3	1	1	1	2	1
Versch. Krankheiten	–	–	–	–	–	–	–
	4 gesunde P.	2 Apopl. Insult 2 Zerebralsk.	1 Pankreatitis 1 Peritonitis	1 Zieve-Syndr. 1 Beintthromb. 1 Colitis ulc.	1 Terato-Ca. (Hoden)	1 Peritonitis 1 Vergiftung	1 Arrhythmie 1 Sepsis

Tab. 1b. Mittlere Gesamtdosis der applizierten Menge verschiedener Kohlenhydrate in g/Tag

	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag
Xylit (n = 32)	112,0	71,0	62,0	74,0	74,0	80,0
Xylit - Fructose (n = 34)	45,3 46,0	55,0 44,5	54,2 52,6	48,3 50,2	46,2 52,0	45,0 51,0
Xylit - Glucose (n = 31)	47,0 79,0	60,0 95,0	60,8 87,0	53,0 85,5	57,0 90,0	62,0 100,0
Fructose (n = 20)	54,0	60,4	45,4	48,0	52,7	57,2
Fructose - Glucose (n = 12)	41,4 71,0	54,0 72,0	43,3 61,1	44,4 55,6	40,0 84,0	50,0 58,0
Fructose - Glucose - Xylit (n = 46)	52,2 71,0 60,0	54,0 90,0 60,0	48,0 95,2 50,4	51,8 91,0 68,2	54,7 77,5 49,3	50,0 80,0 60,6
Glucose (n = 18)	76,6	107,0	94,0	93,6	77,5	72,0

Tab. 1c. Wirkung verschiedener Kohlenhydrate auf die Serumharnsäure (Angaben in mg%)

	Vor Infusion	Während Infusion	Nach Infusion				> 6 Tage
			1./2. Tag	3./4. Tag	5./6. Tag	1./3. Tag	
Xylit (n = 32)	6,86 ± 0,95 (n = 18)	8,2 ± 1,03 (n = 28)	9,55 ± 1,62 (n = 19)	8,69 ± 1,89 (n = 13)	—	—	4,85 ± 2,44 (n = 6)
Xylit - Fructose (n = 34)	6,48 ± 1,07 (n = 13)	8,36 ± 1,27 (n = 25)	8,97 ± 1,51 (n = 19)	9,79 ± 2,08 (n = 12)	9,75 ± 1,7 (n = 13)	7,27 ± 1,86 (n = 7)	6,1 ± 0,45 (n = 12)
Xylit - Glucose (n = 31)	5,45 ± 1,41 (n = 8)	8,35 ± 1,27 (n = 25)	7,98 ± 1,54 (n = 16)	6,68 ± 1,46 (n = 8)	7,21 ± 1,0 (n = 14)	4,5 ± 1,78 (n = 6)	5,42 ± 0,61 (n = 11)
Fructose (n = 20)	5,36 ± 1,43 (n = 8)	6,87 ± 1,3 (n = 15)	8,4 ± 2,92 (n = 10)	—	7,12 ± 2,18 (n = 13)	—	6,6 ± 2,25 (n = 6)
Fructose - Glucose (n = 12)	9,24 ± 3,47 (n = 7)	7,85 ± 2,14 (n = 11)	7,75 ± 1,5 (n = 6)	—	—	7,02 ± 2,24 (n = 5)	—
Fructose - Glucose - Xylit (n = 46)	8,21 ± 2,28 (n = 13)	9,13 ± 1,06 (n = 35)	8,24 ± 1,21 (n = 27)	7,82 ± 1,47 (n = 22)	5,79 ± 1,41 (n = 14)	5,81 ± 1,93 (n = 9)	6,2 ± 2,9 (n = 6)
Glucose (n = 18)	—	8,02 ± 2,07 (n = 12)	—	—	5,65 ± 1,19 (n = 10)	—	6,5 ± 2,07 (n = 6)

möglich, das erhaltene Material in entsprechende Gruppen einzuteilen. Die Patienten mit Harnstoffwerten über 25 mg wurden bei der Berechnung ausgeschlossen und in einer eigenen Gruppe zusammengefaßt. Die Diagnosen innerhalb der einzelnen Gruppen werden in Tabelle 1 a angegeben.

Die Bestimmung des anorganischen Phosphors erfolgte nach der Methode von Kessler und Wolfmann (18); Normalbereich 2,5–4,5 mg%.

Der Harnstoff-Stickstoff wurde nach Marsch, Fingerhut und Miller bestimmt (22); Normalbereich 10–20 mg%.

Die Bestimmung des Bilirubins erfolgte nach Gimino und Schreiber (10); Normalbereich 0,1–1 mg%.

Das Gesamtprotein wurde nach der Methode von Weichselbaum bestimmt (30); Normalbereich 6–8 g%.

Der Messung der Harnsäurekonzentration im Serum erfolgte nach Lofland und Crouse (20); Normalbereich 2,5–8,0 mg% für alle Patientengruppen.

Ergebnisse

1. Wirkung verschiedener Kohlenhydrate auf die Serumharnsäurekonzentration

In Tab. 1 b sind die Veränderungen der Serumharnsäure während und nach Infusion mit Xylit ($n = 32$), Xylit und Fructose ($n = 34$), Xylit und Glucose ($n = 31$), Fructose ($n = 20$), Fructose und Glucose ($n = 12$), Fructose-Glucose-Xylit ($n = 46$) und Glucose ($n = 18$) zusammenfassend dargestellt worden.

Verhalten der Harnsäure nach Xylitinfusion

Der mittlere Harnsäurespiegel bei 32 akut erkrankten Patienten vor Beginn der Infusionsbehandlung betrug 6,9 mg%, während der Behandlung stieg der Harnsäurespiegel am zweiten Tag auf 8,2 mg% und bis zum vierten Tag auf 9,6 mg% an. Unter Weiterbehandlung bis zum sechsten Tag stellte sich ein geringer Konzentrationsrückgang auf 8,7 mg% ein. Sechs Tage nach Absetzen der Therapie wurde eine Konzentration von 4,9 mg% gemessen. Bei 18 Patienten beträgt der größte Anstieg 2,3 mg%, wovon nur acht Patienten eine Hyperurikämie bekamen. Von den 32 Patienten zeigten acht keinen Anstieg der Serumharnsäure, fünf von diesen waren Diabetiker. Bei der Überprüfung, ob die in Tagen berechnete Behandlungsdauer und die erhaltene Gesamtdosis einen Einfluß auf die Höhe der Serumharnsäurespiegel haben, zeigte sich, daß keine Abhängigkeit von der Gesamtdosis und keine Abhängigkeit von der Anzahl der Behandlungstage bestanden.

Verhalten der Serumharnsäure nach Infusion von Xylit und Fructose

Der mittlere Harnsäurespiegel vor der Infusion betrug bei 34 Patienten 6,5 mg%, am zweiten Tag stieg die Konzentration auf 8,4 mg%, am vierten Tag auf 9,0 mg% und am sechsten Tag auf 9,8 mg% Harnsäure im Serum an. Sechs Tage nach Ende der Infusionsbehandlung betrug der mittlere Serumwert 6,1 mg% und lag damit gering unter dem Ausgangswert. Der bei 20 Patienten gemessene Anstieg der Serumharnsäure betrug 3,0 mg%. 19 von 20 Patienten bekamen eine Hyperurikämie.

Verhalten der Serumharnsäure nach Infusion von Xylit und Glucose

Der Ausgangswert lag bei 5,5 mg%. Zwei Tage nach Beginn der Infusion kam es zu einem Anstieg auf 8,4 mg%. Trotz Weiterbehandlung wurde

am vierten Tag eine Serumkonzentration von 7,9 mg^{0/0}, am sechsten Tag eine solche von 6,7 mg^{0/0} gemessen. Sechs Tage nach Ende der Infusionsbehandlung war der Ausgangswert wieder erreicht.

Verhalten der Serumharnsäure nach Fructoseinfusion

Bei einem Ausgangswert von 5,4 mg^{0/0} kam es zu einem Anstieg auf 8,4 mg^{0/0} am vierten Tag. Sechs Tage nach Therapieende betrug der Serumharnspiegel nur noch 6,6 mg^{0/0}. 11 von 20 Patienten wurden hyperurikämisch.

Verhalten der Serumharnsäure nach Infusion von Fructose und Glucose

Obwohl bei den 12 Patienten, welche mit der Kombination von Fructose und Glucose behandelt wurden, der Ausgangswert bereits im hyperurikämischen Bereich lag, kam es im weiteren Verlauf zu keiner Serumkonzentrationserhöhung mehr. Der Mittelwert nach zwei Tagen betrug 7,9 mg^{0/0}, nach vier Tagen 7,8 mg^{0/0} und sechs Tage nach Behandlungsbeginn 7,1 mg^{0/0}.

Veränderungen der Serumharnsäure nach Infusion von Fructose, Glucose und Xylit

Auch in dieser Gruppe ($n = 46$) lag der Ausgangswert mit 8,2 mg^{0/0} deutlich im hyperurikämischen Bereich. Während der Infusion wurde bis zum zweiten Tag ein weiterer Anstieg auf 9,1 mg^{0/0} beobachtet. Trotz Weiterbehandlung kam es am vierten Tag zu einem Rückgang der Konzentration auf 8,2 mg^{0/0}. Sechs Tage nach Infusionsende betrug die mittlere Serumkonzentration 6,2 mg^{0/0}.

Betrachtet man die Dynamik des Anstiegs der mittleren Harnsäurewerte, so zeigt sich, daß unter Xylit ein Anstieg bis zum vierten Tag und unter der Kombination von Xylit und Fructose bis zum sechsten Tag stattfindet. Der stärkste mittlere Anstieg zeigte sich nach Gabe von Xylit und Fructose in Kombination mit 3,4 mg^{0/0} und Gabe von Fructose alleine mit 3,0 mg^{0/0}. Mit Ausnahme der Patientengruppe, welche Fructose infundiert bekam, konnten sechs Tage nach Ende der Infusionsbehandlung die Ausgangswerte für die Serumharnsäure wieder erreicht oder unterschritten werden.

2. Wirkung verschiedener Kohlenhydrate auf die Serumbilirubinkonzentration

Die Veränderungen der Bilirubinkonzentration während und nach Infusion verschiedener Kohlenhydrate und deren Kombinationen sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

Nach Behandlung mit Xylit, Xylit und Fructose, und Xylit und Glucose wird ein Anstieg der mittleren Serumbilirubinkonzentration gefunden. Trotz Fortdauer der Infusion kehrt bei Gabe von Xylit und Xylit-Glucose der Mittelwert am dritten und vierten Tag während der Infusionszeit auf den Ausgangswert zurück, während er bei Applikation von Xylit und Fructose sich erst am vierten Tag nach Infusionsende wieder normalisiert.

Nach Infusion von Fructose, Glucose und Xylit steigt die Serumbilirubinkonzentration von 0,68 auf 1,1 mg^{0/0} bis zum vierten Tag an und hat erst am sechsten Tag nach der Infusion den Ausgangswert wieder erreicht.

Tab. 2. Einfluß verschiedener Kohlenhydrate auf das Serumbilirubin (Angaben in mg%)

	Vor Infusion	Während Infusion	5./6. Tag	Nach Infusion	4./6. Tag	> 6 Tage
	1./2. Tag	3./4. Tag		1./3. Tag		
Xylit (n = 32)	0,72 ± 0,18 (n = 14)	0,86 ± 0,17 (n = 27)	0,72 ± 0,16 (n = 20)	0,69 ± 0,18 (n = 13)	—	— (n = 6)
Xylit - Fructose (n = 34)	0,63 ± 0,14 (n = 16)	0,79 ± 0,16 (n = 25)	0,87 ± 0,17 (n = 18)	0,82 ± 0,3 (n = 12)	0,86 ± 0,12 (n = 13)	0,55 ± 0,24 (n = 11)
Xylit - Glucose (n = 31)	0,48 ± 0,11 (n = 8)	0,8 ± 0,17 (n = 25)	0,5 ± 0,14 (n = 8)	—	0,77 ± 0,33 (n = 14)	0,58 ± 0,15 (n = 6)
Fructose (n = 20)	0,64 ± 0,26 (n = 5)	0,64 ± 0,16 (n = 14)	0,57 ± 0,18 (n = 9)	—	0,59 ± 0,26 (n = 16)	0,57 ± 0,25 (n = 6)
Fructose - Glucose (n = 12)	—	1,21 ± 0,45 (n = 9)	—	—	—	0,7 ± 0,43 (n = 6)
Fructose - Glucose - Xylit (n = 46)	0,68 ± 0,1 (n = 11)	0,87 ± 0,21 (n = 30)	1,1 ± 0,39 (n = 26)	1,03 ± 0,52 (n = 22)	0,7 ± 0,21 (n = 13)	0,67 ± 0,21 (n = 9)
Glucose (n = 18)	—	0,84 ± 0,22 (n = 13)	—	—	0,67 ± 0,19 (n = 10)	0,62 ± 0,24 (n = 6)

3. Wirkung verschiedener Kohlenhydrate auf die Serumphosphatkonzentration

Die Konzentrationen für das Serumphosphat vor Infusion, während der Infusionsbehandlung und nach Ende der Behandlungsdauer werden zusammenfassend für die einzelnen Gruppen in Tab. 3 wiedergegeben. Im einzelnen zeigt sich, daß bei allen Gruppen nur während der Infusion am ersten und zweiten Tag Veränderungen der Serumphosphatkonzentration zu finden sind. Die Mittelwerte sind hier nicht in der Lage, das Ausmaß der Veränderungen wiederzugeben, da während der Infusionsbehandlung etwa bei der gleichen Anzahl von Patienten Erhöhungen als auch Erniedrigungen der Phosphatkonzentration gefunden wurden. Zum Beispiel fanden wir nach Infusion von Xylit am ersten und zweiten Infusionstag unter 28 Patienten siebenmal eine Hyperphosphatämie, während fünf Patienten eine Hypophosphatämie hatten. Auch eine Aufgliederung der Patienten nach der erhaltenen Gesamtdosis und der Infusionsdauer zeigte ein sehr unterschiedliches Verhalten. Von vier Probanden, welche mehr als 600 g Xylit erhalten hatten, zeigten zwei einen Anstieg des Phosphates und zwei einen Abfall. Auffallend ist, daß sechs Tage nach Beendigung der Infusionsbehandlung bei allen Gruppen höhere mittlere Phosphatspiegel gemessen wurden als vor der Infusion.

4. Wirkung verschiedener Kohlenhydrate auf die Serumharnstoffkonzentration

Eine Veränderung der Serumharnstoffkonzentration konnte bei keiner Gruppe gefunden werden. Die Ergebnisse werden in Tab. 4 wiedergegeben.

5. Einfluß verschiedener Kohlenhydrate auf die Gesamteiweißkonzentration

Im Durchschnitt zeigten alle Gruppen bis zum vierten Tag eine geringe Minderung der Gesamteiweißkonzentration (Tab. 5).

6. Verhalten von Harnstoff-N, Harnsäure, Bilirubin, Phosphat und Gesamteiweiß im Serum während der Infusionstherapie mit verschiedenen Kohlenhydraten bei Patienten mit Retention (Harnstoff-N > 25 mg%)

Bei 13 Patienten bestand eine Erhöhung des Serumharnstoffs auf 59 mg% im Durchschnitt. Während der Infusionstherapie mit verschiedenen Zuckern kommt es zu einem Anstieg auf 70 mg%. Alle Patienten hatten eine Hyperurikämie, welche sich jedoch während der Infusionsbehandlung nicht weiter verstärkte. Auffallend war ein sehr deutlicher Rückgang der Serumphosphatkonzentration bis zum sechsten Tag.

Besprechung der Ergebnisse

Harnsäure

Es ist bekannt, daß Xylit, Fructose, Sorbit und Lactat die Serumharnsäure nach intravenöser Zufuhr erhöhen können (4, 5, 7, 9, 13, 24). Bei den vorliegenden Untersuchungen betrug der größte Anstieg nach der Infusionsbehandlung mit Fructose und Xylit 3,3 mg%, nach Fructose allein 3,1 mg% und nach Xylit 2,3 mg%. Alle Veränderungen waren nach Beendigung der Infusionstherapie, zum Teil aber auch schon während der Infusionsbehandlung, ohne weitere therapeutische Maßnahmen voll rever-

Tab. 3. Phosphatsveränderungen im Serum nach Infusionen verschiedener Kohlenhydrate (Angaben in mg-%)

	Vor Infusion	Während Infusion	Nach Infusion			
	1./2. Tag	3./4. Tag	5./6. Tag	1./3. Tag	4./6. Tag	> 6 Tage
Xylit (n = 32)	3,22 ± 0,28 (n = 17)	3,4 ± 0,47 (n = 28)	3,53 ± 0,46 (n = 20)	3,57 ± 0,49 (n = 12)	-	-
Xylit - Fructose (n = 34)	3,16 ± 0,49 (n = 16)	2,68 ± 0,42 (n = 25)	3,12 ± 0,52 (n = 19)	3,46 ± 0,54 (n = 11)	3,28 ± 0,32 (n = 13)	3,74 ± 0,68 (n = 7)
Xylit - Glucose (n = 31)	3,21 ± 0,64 (n = 8)	2,6 ± 0,4 (n = 27)	3,24 ± 0,53 (n = 16)	3,2 ± 0,74 (n = 7)	3,17 ± 0,55 (n = 14)	3,15 ± 0,28 (n = 6)
Fructose (n = 20)	3,05 ± 0,63 (n = 8)	3,03 ± 0,58 (n = 15)	3,09 ± 0,54 (n = 10)	-	3,47 ± 0,64 (n = 12)	-
Fructose - Glucose (n = 12)	3,51 ± 0,91 (n = 7)	2,94 ± 0,46 (n = 11)	3,0 ± 0,96 (n = 6)	-	-	3,27 ± 0,39 (n = 6)
Fructose - Glucose - Xylit (n = 46)	3,33 ± 0,93 (n = 15)	2,97 ± 0,63 (n = 35)	3,25 ± 0,58 (n = 26)	3,56 ± 0,71 (n = 22)	3,19 ± 0,38 (n = 13)	3,3 ± 0,49 (n = 8)
Glucose (n = 18)	3,47 ± 0,68 (n = 13)	3,82 ± 0,3 (n = 10)	-	-	-	3,67 ± 0,49 (n = 6)

Tab. 4. Harnstoffveränderungen im Serum nach Infusionen verschiedener Kohlenhydrate (Angaben in mg-%)

	Vor Infusion	Während Infusion 1./2. Tag	3./4. Tag	Nach Infusion 1./3. Tag	> 6 Tage
Xylit (n = 32)	15,8 ± 2,2 (n = 16)	13,89 ± 2,75 (n = 18)	13,4 ± 2,29 (n = 10)	—	13,17 ± 7,43 (n = 6)
Xylit - Fructose (n = 34)	18,0 ± 5,12 (n = 7)	14,78 ± 3,09 (n = 9)	—	—	18,0 ± 4,83 (n = 6)
Xylit - Glucose (n = 31)	13,5 ± 2,64 (n = 8)	14,08 ± 2,98 (n = 13)	14,7 ± 3,47 (n = 10)	16,75 ± 5,25 (n = 8)	11,88 ± 2,95 (n = 8)
Fructose (n = 20)	—	14,0 ± 3,5 (n = 7)	—	12,13 ± 2,84 (n = 8)	—
Glucose - Fructose (n = 12)	—	16,86 ± 3,48 (n = 7)	—	—	—
Fructose - Glucose - Xylit (n = 46)	16,72 ± 4,23 (n = 9)	15,14 ± 2,61 (n = 14)	16,22 ± 4,4 (n = 9)	13,17 ± 3,95 (n = 6)	—
Glucose (n = 18)	—	16,2 ± 3,5 (n = 10)	—	15,9 ± 4,07 (n = 10)	13,5 ± 5,96 (n = 6)

sibel. Obwohl bei einzelnen Patienten ein Harnsäurewert über 12 mg% beobachtet wurde, traten niemals Symptome einer Gicht auf. Eine deutliche Abhängigkeit von der Menge des infundierten Zuckers und der Behandlungsdauer wurde in keiner Gruppe nachgewiesen. Werden Kohlenhydratkombinationen aus Xylit und Glucose, Fructose und Glucose sowie Fructose, Glucose und Xylit infundiert, läßt sich feststellen, daß häufiger ein Abnehmen der Harnsäurewerte zu beobachten ist als ein Anstieg. Nach Infusion von Xylit und Glucose in Kombination fanden wir bei 18 Patienten eine Verminderung der Harnsäure um 2,9 mg% und nur bei 12 Patienten eine Zunahme um 2,0 mg%. Nach Gabe von Fructose, Glucose und Xylit in Kombination fanden wir bei 30 Patienten eine Verminderung der Serumharnsäure um 3,9 mg%. Nach Untersuchungen von Skeith steigert die Glucose die Harnsäureclearance (29). Entsprechend fanden wir bei Diabetikern ($n = 10$) keinen Harnsäureanstieg nach Infusionstherapie mit Xylit und Fructose.

Nach Untersuchungen von *Morgulis, Lockie und Christofori* kann eine durch Fasten oder fettreiche Ernährung auftretende Hyperurikämie durch Gabe von Glucose beseitigt werden (2, 19, 23). Der Wirkungsmechanismus für die harnsäuresteigernde Wirkung von Fructose und Xylit wurde bisher nicht geklärt. Durch Untersuchungen von *Heuckenkamp* wurde eine Verminderung der renalen Ausscheidung ausgeschlossen (14). Förster und Mehnert zeigten, daß sich der Harnsäureanstieg durch Gabe des Xanthinoxidase-Inhibitors Allopurinol verhindern läßt (4, 6). Es muß daher eine echte De-novo-Synthese stattfinden. Da bei einer Dauerinfusion von Fructose und Xylit über einen Zeitraum von fünf Stunden von *Heuckenkamp* kein Anstieg der Serumharnsäure beobachtet wurde, darf man annehmen, daß nur eine rasche intravenöse Infusion, welche oberhalb der Umsatzraten für die entsprechenden Kohlenhydrate liegt, in der Lage ist, die harnsäuresteigernde Wirkung auszulösen (14). Auch ein vermehrter Abbau von ATP, welcher zur Phosphorylierung verbraucht wird, wurde für den Harnsäureanstieg nach Gabe von Fructose verantwortlich gemacht (48). Dieser Mechanismus kann jedoch für Xylit nicht zutreffen, da nach Applikation von Xylit die ATP-Konzentration in der Leber sich eher erhöht (16). Faßt man alle bisherigen Befunde zusammen, so scheint der Harnsäureanstieg immer dann stattzufinden, wenn der Pentose-Phosphat-Weg stark stimuliert und damit Ribulose-5-phosphat als Ausgangssubstanz der Purin-de-novo-Synthese vermehrt bereitgestellt wird.

Bilirubin

Eine geringe Bilirubinerhöhung wurde in allen Gruppen gefunden (Tab. 2). Das Maximum des Anstiegs tritt nach Applikation von Xylit, und Xylit und Glucose bis zum zweiten Tag, nach Gabe von Xylit und Fructose bis zum vierten Tag auf. Den größten Anstieg von Bilirubin fanden wir nach Infusion von Fructose, Glucose und Xylit gleichzeitig. Der Ausgangswert betrug hier 0,86 mg%, der Höchstwert 1,1 mg%. Bereits während der Infusionsbehandlung und nach Absetzen der Behandlung kommt es in allen Gruppen zu einer Verminderung der mittleren Bilirubinkonzentration. Insgesamt wurde bei 30 Patienten eine geringe Hyperbilirubinämie beobachtet. Auch in diesem Fall wurde keine Abhängigkeit von der Gesamtdosis der applizierten Kohlenhydrate festgestellt. Die Befunde stehen

Tab. 5. Gesamteiweiß im Serum nach Infusionen verschiedener Kohlenhydrate (Angaben in g%)

	Vor Infusion	Während Infusion	3./4. Tag	5./6. Tag	Nach Infusion	1./3. Tag	4./6. Tag	> 6 Tage
	1./2. Tag							
Xylit (n = 32)	6,94 ± 0,46 (n = 10)	6,33 ± 0,39 (n = 28)	6,49 ± 0,44 (n = 19)	—	—	—	—	—
Xylit - Fructose (n = 34)	7,01 ± 0,59 (n = 15)	6,67 ± 0,35 (n = 22)	6,62 ± 0,24 (n = 15)	6,51 ± 0,45 (n = 9)	6,65 ± 0,52 (n = 12)	6,71 ± 0,5 (n = 11)	6,49 ± 0,44 (n = 7)	—
Xylit - Glucose (n = 31)	6,87 ± 0,6 (n = 7)	6,81 ± 0,31 (n = 27)	6,52 ± 0,27 (n = 13)	6,01 ± 0,52 (n = 7)	6,95 ± 0,28 (n = 14)	6,83 ± 1,65 (n = 6)	7,18 ± 0,31 (n = 13)	—
Fructose (n = 20)	6,61 ± 0,61 (n = 8)	6,54 ± 0,4 (n = 15)	6,38 ± 0,38 (n = 10)	—	6,32 ± 0,5 (n = 12)	—	6,72 ± 0,53 (n = 6)	—
Fructose - Glucose (n = 12)	7,01 ± 0,66 (n = 7)	6,82 ± 0,52 (n = 11)	6,83 ± 0,85 (n = 6)	—	—	6,8 ± 0,87 (n = 6)	—	—
Fructose - Glucose - Xylit (n = 46)	6,66 ± 0,35 (n = 14)	6,71 ± 0,35 (n = 30)	6,35 ± 0,29 (n = 22)	6,59 ± 0,36 (n = 17)	6,65 ± 0,5 (n = 11)	6,41 ± 0,61 (n = 8)	6,82 ± 0,42 (n = 6)	—
Glucose (n = 18)	—	6,69 ± 0,42 (n = 13)	—	—	6,82 ± 0,48 (n = 9)	—	6,53 ± 1,29 (n = 6)	—

in Übereinstimmung mit Ergebnissen von Förster, welcher nach Kurzzeitinfusionen von 1,5 g/kg Xylit einen vorübergehenden Anstieg des Gesamtbilirubins im Serum bei unveränderten Serumtransaminasen fand (7, 12). Ein lebertoxischer Effekt der Substanz wurde durch Untersuchungen von Griem und Lang ausgeschlossen (7, 11). Diese Befunde stehen im Gegensatz zu denen von Igarashi, welcher beim Kaninchen 0,8 g/kg/h Xylit über einen Zeitraum von zwei Stunden infundierte und dabei histologisch eine Leberzellenschädigung feststellte (17). Nach Untersuchungen von Hollmann besteht ein Zusammenhang zwischen dem Glucuronsäure-Cyclus und der Bilirubinausscheidung (15, 21). Ob eine vorübergehende Hemmung des Glucuronsäure-Xylulose-Cyclus zu einer verminderten Bereitstellung von UDP-Glucuronsäure für die transitorische Bilirubinerhöhung verantwortlich gemacht werden kann, ist nicht untersucht.

Phosphat

Bereits Froesch zeigte 1963, daß nach Applikation von Kohlenhydraten, welche nur in der phosphorylierten Form verwertet werden, im intravasalen Raum eine vorübergehende Verminderung der Phosphatkonzentrationen festzustellen ist (8).

Betro und Pain fanden in einer Klinikstudie, daß von 100 diagnostizierten Hypophosphatämien 40 nach Kohlenhydratinfusionen auftraten (1).

Wolff, Queisser und Beck beobachteten einen Abfall der Phosphatkonzentration nach Fructose, Sorbit und Xylit um 0,6 mg% innerhalb der ersten acht Minuten. Durch Mobilisation von Phosphat aus dem Knochen, welcher 80 % des Gesamtphosphors speichert, soll eine rasche Gegenregulation erfolgen (31). Unsere Beobachtungen beziehen sich auf einen Zeitraum bis zu sechs Tagen. Es waren daher einheitliche Tendenzen nicht zu erwarten. Dennoch überrascht das Ausmaß der Konzentrationsänderungen für Serumphosphat während der Infusionstherapie. Von 193 Patienten fanden wir in 25 Fällen eine Hyper- und in 26 Fällen eine Hypophosphatämie. Nach Infusion von Xylit fanden wir unter 32 behandelten Patienten fünfmal eine Hypophosphatämie und siebenmal eine Hyperphosphatämie. Werden die Kohlenhydrate Xylit und Fructose gleichzeitig infundiert, sind unter 34 Patienten 11 Patienten mit Hypophosphatämien zu beobachten. Die Ergebnisse zeigen, daß bei der Infusionsbehandlung mit einem vorübergehenden Verbrauch von Phosphat, welcher durch eine rasche Gegenregulation ausgeglichen wird, gerechnet werden muß. Ob ein Zusatz von Phosphat bei der Infusionsbehandlung mit Kohlenhydraten notwendig ist, bleibt abzuwarten. Dieses wird jedoch in Einzelfällen bei der Hyperalimentation mit parenteraler Zufuhr von mehr als 5000 Kalorien pro Tag, wie Dudrick 1972 zeigte, notwendig (3).

Harnstoff-Stickstoff

Nach Infusion von Xylit, Xylit und Fructose sowie Fructose, Xylit und Glucose in Kombination fanden wir eine Abnahme der Harnstoffkonzentration im Blut bis zum zweiten Tag. Da die Konzentration des nicht eiweißgebundenen Stickstoffs im Blut hauptsächlich vom Gleichgewicht zwischen Proteinabbau und Harnstoffausscheidung bestimmt wird, resultiert daraus ein erhöhter Plasmaspiegel von Harnstoff bei erhöhtem Eiweißumsatz. Für die geringe Verminderung von Harnstoff-Stickstoff im

Tab. 6. Verhalten von Harnstoff-N, Harnsäure, Bilirubin, Phosphat und Gesamteiweiß bei Patienten während der Infusionstherapie mit den Kohlenhydraten Xylit, Fructose und Glucose

	Während Infusionstherapie			Nach Infusionsende
	1./2. Tag	3./4. Tag	5./6. Tag	4./6. Tag
Harnstoff-N mg%	59,5 ± 18,6 (n = 13)	61,8 ± 14,2 (n = 10)	66,7 ± 19,8 (n = 10)	70,6 ± 22,6 (n = 7)
Harnsäure mg%	11,0 ± 1,7 (n = 13)	10,7 ± 1,6 (n = 10)	9,9 ± 2,7 (n = 9)	10,2 ± 2,4 (n = 7)
Bilirubin mg%	0,9 ± 0,4 (n = 13)	1,0 ± 0,4 (n = 10)	0,9 ± 0,3 (n = 9)	1,1 ± 0,7 (n = 7)
Phosphat mg%	3,7 ± 1,4 (n = 13)	3,5 ± 0,9 (n = 10)	3,1 ± 0,9 (n = 9)	2,9 ± 1,4 (n = 7)
Gesamteiweiß g%	6,3 ± 0,8 (n = 13)	6,4 ± 0,6 (n = 10)	6,2 ± 0,5 (n = 9)	6,2 ± 1,3 (n = 6)
				5,7 ± 1,0 (n = 6)

Serum nach Infusionstherapie kann daher der eiweißsparende Effekt, welcher insbesondere für Xylit von Schultis nachgewiesen wurde, verantwlich gemacht werden (26, 27).

Gesamteiweiß

Obwohl die Veränderungen der Serumkonzentration für das Gesamt-eiweiß während der Infusionstherapie gering sind, zeigten sich jedoch insgesamt einheitliche Tendenzen. Mit Ausnahme der Gruppe, welche Fructose, Xylit und Glucose in Kombination infundiert erhielt, vermindert sich in allen Gruppen der Gesamteiweißgehalt im Serum. Nach Infusion von Xylit fanden wir einen Abfall von 0,6 g%, nach Infusion von Xylit und Fructose von 0,5 g% und nach Infusion von Xylit und Glucose von 0,8 g%. Insgesamt bekamen von 143 Patienten 47 eine vorübergehende Hypoproteinämie. Da bei allen Patienten während des Beobachtungszeitraums nur Kohlenhydrate infundiert wurden, kann der beobachtete Rückgang der Gesamtproteinkonzentration auf eine mangelhafte Versorgung des Organismus mit Eiweißen zurückgeführt werden. Ein Verdünnungseffekt könnte ebenfalls diskutiert werden.

Zusammenfassung

Bei 231 Patienten wurden während der Infusionstherapie von sechs Tagen mit den Zuckern Xylit, Fructose und Glucose die Serumwerte für Harnsäure, Bilirubin, anorganisches Phosphat, Harnstoff-Stickstoff und Gesamteiweiß beobachtet. Im einzelnen zeigen sich folgende Ergebnisse:

1. Xylit- und fructoseinduzierte Harnsäureanstiege konnten regelmäßig nachgewiesen werden. Die Maxima fanden sich am vierten bzw. am fünften und sechsten Tag nach Beginn der Infusionsbehandlung. Bereits während der Behandlung findet sich ein Rückgang der mittleren Harnsäurekonzentration und nach Absetzen eine völlige Normalisierung.
2. Nach Infusion von Xylit und Fructose und deren Kombinationen erhöht sich vorübergehend die Bilirubinkonzentration. Die maximalen Anstiege werden nach Applikation von Xylit am zweiten und nach Infusion von Xylit und Fructose am vierten Tag gefunden.
3. Während der Infusionsbehandlung fanden sich bei 26 % pathologische Werte für das Serumphosphat. 25mal wurde eine Hyperphosphatämie und 26mal eine Hypophosphatämie beobachtet.
4. Die Harnstoff-Stickstoff-Konzentration im Serum zeigt eine Tendenz zur Verminderung. In 47 Fällen trat eine Hypoproteinämie auf, wobei der größte Abfall des Gesamteiweißes nach Xylit und Xylitkombinationen auftrat.
5. Bei Patienten mit Retention von Harnstoff-Stickstoff und Hyperurikämie führt die Infusionstherapie zu keinem weiteren Anstieg der Serumharnsäure. Jedoch wurde ein kontinuierlicher Anstieg des Harnstoff-Stickstoffs beobachtet.

Literatur

1. Betro, M. G. und R. W. Pain, Brit. Med. J. 1, 273 (1972). – 2. Christofri, F. C. und G. G. Duncan, Metabolism 13, 303 (1964). – 3. Dudrick, S. J., D. W. Wilmore und H. M. Vars et al., Surg. 64, 134 ff. (1964). – 4. Förster, H., Med. u. Ernähr. 1, 7-16 (1972). – 5. Förster, H., E. Meyer und M. Ziege, Klin. Wschr. 48, 878 (1970). – 6. Förster, H., H. Mehnert, Lancet II 1967, 1207. – 7. Förster, H., H. Mehnert und I. Although, Klin. Wschr. 45, 436 (1967). – 8. Froesch, E. R., H. P. Wolf, A. Prader und A. Labhart, in: Amer. J. Med. 34, 151 (1963). – 9. Gibson, H. V. und E. A.

Dojsy, J. biol. Chem. 55, 606 (1923). — 10. *Gimbino*, S. R. und H. *Schreiber*, Technicon Symposion 1964, Vortr. Nr. 54. — 11. *Griem*, W. und K. *Lang*, Klin. Wschr. 15, 801 f. (1962). — 12. *Halmagyi*, M., Z. Ernährungswissenschaft Suppl. 11, 17 ff. (Darmstadt 1971). — 13. *Handler*, J. S., J. clin. Invest. 39, 1526 (1960). — 14. *Heuckenkamp*, P. U. und M. *Zöllner*, Nutr. Metabol. 14, Suppl. 58-73 (1972). — 15. *Hollmann*, S. und H. *Reinauer*, Z. Ernährungswissenschaft Suppl. 11, 1 (Darmstadt 1971). — 16. *Hosoya*, N., T. *Sakurai*, H. *Takagi* und T. *Machiya*, in: Metabolism and physiology of pentoses and pentitols. — *Horecker*, B. L., K. *Lang* und M. Y. *Tagaki* (Edts.), p. 182 (Berlin 1969). — 17. *Igarashi*, T., T. *Shoji*, H. *Yamamoto*, Y. *Tanabe*, Y. *Miyakawa*, M. *Kobayashi*, Suppl. 11, 20 ff. (1971). — 18. *Kefler*, G. u. M. *Wolfman*, Clin. Chem. 10, 686 (New York 1964). — 19. *Lockie*, L. M. und R. S. *Hubbard*, J. Amer. med. Ass. 104, 2072 (1935). — 20. *Lofland*, B. H. und L. *Crouse*, In: Analyt. Chem. 356 (1965). — 21. *Markoff*, N. und E. *Kaiser*, Krankheiten der Leber und der Gallenwege in der Praxis (Stuttgart 1962). — 22. *Marsh*, W. H., B. *Fingerhut* und H. *Miller*, Clin. Chem. 11, 624 ff. (1965). — 23. *Morgulis*, S. und A. C. *Edwards*, Amer. J. Physiol. 68, 477 (1924). — 24. *Perheentupa*, J. und K. *Raivio*, Lancet II/1967, (167) 528. — 25. *Raivio*, K. O., M. P. *Nekomäki* und P. H. *Mäenpää*, Biochem. Pharmacol. 18, 1073 (1969). — 26. *Schultis*, K., Wien. Med. Wschr. 117, 55 (1967). — 27. *Schultis*, K., W. *Diedrichson* und O. *Hahn*, Med. u. Ernähr. 3, 59 ff. (1970). — 28. *Schumer*, W., Metabolism. 20, 4 (1971). — 29. *Skeith*, M. D., L. A. *Healey* und R. E. *Cutler*, J. Lab. Clin. Med. 70, 213 (1967). — 30. *Weichselbaum*, T. E., In: Amer. J. Clin. Path. 7, 40 (1946). — 31. *Wolff*, H. P., W. *Queißer* und K. *Beck*, Klin. Wschr. 47, 1084 ff. (1969).

Anschrift des Verfassers:

Med. Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg,
8520 Erlangen, Krankenhausstraße 12