

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg (Direktor: Professor Dr. L. Demling), Forschungsabteilung für Ernährung und Stoffwechselkrankheiten (Vorsteher: Professor Dr. G. Berg)

Charakteristische Stoffwechselwirkungen von Glucose, Fructose, Sorbit, Xylit und deren Mischungen bei intravenöser Dauerinfusion

Von F. Matzkies

Mit 15 Abbildungen und 3 Tabellen

(Eingegangen am 5. Juni 1974)

Nach intravenöser Infusion von Kohlenhydraten kommt es zu charakteristischen Wirkungen auf den Stoffwechsel, die zum Teil seit längerer Zeit bekannt sind (2, 6-14, 19-22, 28-32, 34-36, 39, 41, 43-45, 47-59, 61, 64-66, 70-81). Die Utilisation von Hexosen und Pentosen nach intravenöser Langzeitinfusion wurde jedoch erst in den letzten Jahren untersucht (7, 16-18, 37-40, 51, 83-85). Die unterschiedlichen Wirkungen der verschiedenen Kohlenhydrate werden teilweise bereits durch die einleitenden Reaktionen bei der Verwertung hervorgerufen.

Glucose wird durch die Hexokinasereaktion zu Glucose-6-phosphat phosphoryliert; dabei wird 1 Mol ATP verbraucht. Die intracelluläre Konzentration von Glucose-6-phosphat bestimmt die Rate der weiteren Glucoseoxydation durch die Zelle (41). Die Verwertung der Glucose bei Gesunden ist auch bei hochdosierter Dauerinfusion nahezu vollständig. Selbst bei einer Dosierung von 1,5 g/kg/Std. über einen längeren Zeitraum werden 92,5 % verwertet. Der Umsatz beträgt dabei 1,42 g/kg Körpergewicht. Bezogen auf eine Person von 70 kg, sind das 99,4 g/Std. (37, 38, 39). Bei akuten Stresszuständen nimmt die Verwertung jedoch trotz erhöhter Insulinkonzentrationen rasch ab. So konnten beispielsweise postoperative Patienten nur noch 78,5 % der zugeführten Glucose verarbeiten (17).

Beim Fructoseabbau wird NADH₂ bei der Dehydrierung von 3-Phosphoglycerinaldehyd gebildet. Diese Reaktion führt zur vermehrten Bildung von Lactat aus Pyruvat (2, 6, 15, 20, 49, 56, 65). Nach Applikation von Fructose werden die Glykogen-Depots besonders rasch aufgefüllt. Das gebildete Lactat dient dabei als Substrat für die Gluconeogenese. Bei einer Dosierung von 0,25 g/kg/Std. liegt die totale Clearance um 16,7 ml/kg/Minute. 99 % der applizierten Dosis werden dabei utilisiert (7, 51). Auch bei höheren Zufuhraten nimmt die Verwertung nur langsam ab (83, 85).

Sorbit wird über die Sorbit-Dehydrogenase zu Fructose dehydriert, wobei NADH₂ entsteht. Dies führt dazu, daß nach Gabe von Sorbit mehr Glycerin-1-phosphat gebildet wird als nach Gabe von Fructose (2, 6). Die

antiketogene Wirkung von Sorbit ist besonders ausgeprägt, vermutlich durch die gleichzeitige Bereitstellung von α -Glycerophosphat und eine Hemmung der Gluconeogenese durch Bildung von Oxalacetat (2, 6, 54). Die totale Clearance beträgt 17 ml/kg/Minute. Die Verwertung im Bereich des Umsatzgleichgewichtes beträgt 88,1-89,6 % (18, 51).

Xylit wird zu D-Xylulose oxydiert. Dabei wird 1 Mol NADH₂ geliefert, woraus 3 äquivalente ATP entstehen können (41). Die berechnete Energieausbeute soll daher 10 % über der von Glucose liegen (41). Die totale Clearance für Xylit beträgt bei Infusion von 0,25 g/kg/Std. 16 ml/kg/Minute, die Verwertung im Umsatzgleichgewicht liegt bei 85 % der zugeführten Dosis (7, 51). Nach Infusion von Xylit wurde der Serumlipidgehalt von Diabetikern signifikant gesenkt (34). Die mit Dexamethason induzierte Nebennierenrindeninsuffizienz konnte durch Gabe von Xylit bei Kaninchen unterdrückt werden, nicht aber durch Sorbit (35). Eine übersichtliche Darstellung der bisher bekannten Wirkungen von Xylit wurde von Lang erarbeitet (47).

Es war zu erwarten, daß bei der klinischen Anwendung – besonders bei Langzeitinfusionen – sich diese charakteristischen Unterschiede auch bemerkbar machen müßten. Es sollten daher folgende Fragen bearbeitet werden:

1. Wasserbilanz und Verhalten der Serumelektrolyte.
2. Verhalten der Serumglucosekonzentration und des Insulins nach Infusion von Glucose, Sorbit, Fructose und Xylit.
3. Verhalten der Serumlipoproteide nach Kohlenhydratinfusion.
4. Verhalten der Enzymkonzentrationen von SGOT, alkalischer Phosphatase, LDH und Änderungen der Serumbilirubinkonzentration.
5. Harnsäurestoffwechsel.
6. Verhalten von Lactat und Pyruvat in Abhängigkeit von der Dosierung.
7. Dosisabhängigkeit der antiketogenen Wirkung.
8. Verwertung der Kohlenhydrate bei intravenöser Langzeitinfusion.

Probanden und Methodik

58 gesunde, erwachsene junge Männer erhielten eine intravenöse Dauerinfusion von Glucose (n = 8), Fructose (n = 12), Xylit (n = 18), Sorbit (n = 12) sowie den Mischungen von Xylit und Fructose (n = 4) und Glucose, Fructose und Xylit (n = 4). Die Dosierungen lagen zwischen 0,125 g/kg/Std. und 0,75 g/kg/Std. Die Infusionszeit betrug 6 Stunden. Als Infusionslösungen wurden 10%ige elektrolytfreie Lösungen verwendet. 5 gesunde Erwachsene dienten als Kontrollpersonen. Eine Stunde vor Infusionsbeginn erhielten die nüchternen Probanden die Infusionsmenge der ersten Stunde als ungesüßten Tee zugeführt.

Am Versuchsanfang sowie 2, 4 und 6 Stunden nach Infusionsbeginn wurden Blutproben aus der Armvene zur Bestimmung von Lactat-Pyruvat, Insulin, Glucose, Harnsäure, der Serumelektrolyte, Gesamteiweiß, Albumin, LDH, SGOT, Cholesterin, Neutralfett, Gesamtlipide, Harnstoff, Kreatinin, Bilirubin und der Konzentration von Sorbit, Xylit und Fructose entnommen. Teilweise wurde die Konzentration von Acetacetat und β -Hydroxybutyrat zu den gleichen Zeitpunkten gemessen.

Die Wasserbilanz wurde berechnet aus der infundierten Flüssigkeitsmenge und der Trinkmenge eine Stunde vor Infusionsbeginn abzüglich der Urinausscheidung bis eine Stunde nach Infusionsende. Die Konzentration von Glucose,

Fructose und Sorbit aus den durch Spontanmiktion gewonnenen Urinproben wurde bestimmt und daraus die Gesamtausscheidung berechnet.

Die Messung von Harnsäure, Phosphat, Calcium, Bilirubin, SGOT, alkalischer Phosphatase, Gesamteiweiß, Albumin und LDH erfolgte mit einem Autoanalyzer der Firma Technicon, Insulin wurde nach der Methode von *Yellow* und *Berson*, die Serumlipoproteide wurden nach *Zöllner* und *Kirsch*, *Kreutz* und *Eggstein* sowie *Liebermann* und *Burchhard*, Glucose und Fructose mit der Hexokinasereaktion nach *Schmidt*, Xylit und Sorbit nach der Methode von *Gauchel*, *Wagner* und *Bässler*, Lactat und Pyruvat sowie β -Hydroxybutyrat und Acetacetat mit Testpackungen der Firma Boehringer Mannheim, die Elektrolyte flammenphotometrisch und Chlorid titrimetrisch bestimmt (33, 62).

Ergebnisse und Diskussion

1. Wasserbilanz und Verhalten der Serumelektrolyte

Glucose und Fructose führten zu überwiegend positiven Wasserbilanzen, während Sorbit und Xylit negative bis positive Bilanzen in Abhängigkeit von der Dosierung zeigten (Abb. 1). Nach Infusion von Fructose in einer Dosierung von 0,5 g/kg/Std. wurden 1040 ml Flüssigkeit retiniert.

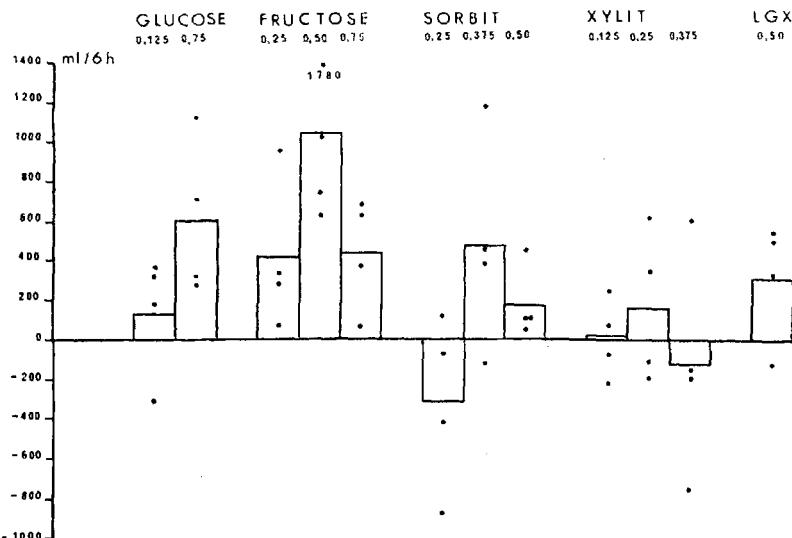


Abb. 1. Wasserbilanz nach Infusion von elektrolytfreien Lösungen von Glucose, Fructose, Sorbit und Xylit in verschiedener Dosierung. Angegeben sind Einzelwerte als Punkte und Mittelwerte. LGX = Kohlenhydratmischung mit Elektrolytzusatz.

Bei Steigerung der Dosierung nahm die Wasserretention jedoch ab. Der gleiche Effekt ergab sich auch nach Infusion von Sorbit und Xylit. Jeweils die mittleren Dosierungen zeigten die am stärksten positiven Bilanzen (Abb. 1). Man kann vermuten, daß die unterschiedlichen Wasserbilanzen nach Gabe von Fructose, Sorbit und Xylit durch die unterschiedliche renale Elimination der infundierten Kohlenhydrate bedingt sind. So werden nach Infusion von Xylit in der Dosierung von 0,5 g/kg/Std. 17 %,

Tab. 1. Konzentrationen von Harnstoff, Kreatinin, Serumglutamatoxalacetat-Transaminase (SGOT), alkalischer Phosphatase (AP) und Lactatdehydrogenase (LDH) vor (A) und nach (B) Dauerinfusion verschiedener Kohlenhydrate. Angegeben sind die Mittelwerte
n = Zahl der Untersuchungen; K. A. U. = King Armstrong Units; K. U. = King Units; W. U. = Wacker Units

| Substrat | Dosisierung n g/kg/Std. | Harnstoff mg/100 ml | | Kreatinin mg/100 ml | | SGOT | | AP | | LDH | |
|---------------------------------------|-------------------------------|------------------------|------|------------------------|------|------|------|------|------|-------|-------|
| | | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B |
| Glucose | 4 | 0,75 | 14,0 | 11,5 | 0,93 | 0,93 | 25,8 | 25,0 | 8,1 | 7,3 | 95,5 |
| Glucose | 4 | 0,125 | 16,5 | 12,5 | 0,83 | 0,83 | 29,5 | 29,3 | 8,5 | 8,0 | 75,0 |
| Fructose | 4 | 0,75 | 16,0 | 9,5 | 0,95 | 0,75 | 23,8 | 24,8 | 10,9 | 8,9 | 108,0 |
| Fructose | 4 | 0,5 | 17,8 | 11,8 | 1,00 | 0,98 | 25,5 | 22,0 | 8,8 | 7,7 | 109,0 |
| Fructose | 4 | 0,25 | 14,3 | 11,8 | 1,00 | 0,95 | 51,3 | 46,5 | 11,2 | 9,6 | 112,0 |
| Xylit | 5 | 0,5 | 16,2 | 11,4 | 0,90 | 1,00 | 22,5 | 21,5 | 8,7 | 8,5 | 84,0 |
| Xylit | 4 | 0,375 | 17,0 | 11,0 | 1,00 | 1,10 | 33,0 | 32,0 | 10,4 | 9,6 | 139,0 |
| Xylit | 5 | 0,25 | 13,4 | 12,4 | 1,10 | 1,00 | 27,8 | 24,3 | 9,8 | 9,7 | 109,0 |
| Xylit | 4 | 0,125 | 14,8 | 11,8 | 1,00 | 0,90 | 37,0 | 32,5 | 13,0 | 11,0 | 123,0 |
| Xylit + Fructose (1:1) | 4 | 0,5 | 14,3 | 9,3 | 1,00 | 0,97 | 33,8 | 30,8 | 15,2 | 13,1 | 99,0 |
| Fructose + Glucose + Xylit (2:1:1) | 4 | 0,5 | 12,7 | 10,7 | 1,00 | 0,90 | 32,0 | 26,5 | 10,0 | 9,0 | 119,0 |
| Kontrolle | 5 | 15,0 | 13,3 | 0,90 | 0,90 | 31,8 | 33,2 | 9,8 | 8,8 | 132,0 | 123,0 |

nach Sorbit 12 % und nach Fructose nur 4 % der applizierten Dosis ausgeschieden. Berücksichtigt man den großen Verteilungsraum der Kohlenhydrate im Organismus, dürfte der Verdünnungseffekt bei einer positiven Bilanz von 600 ml Flüssigkeit nur etwa 2 % betragen. Die Frage, welche Verdünnung tatsächlich stattgefunden hat, versuchten wir durch Messung von Albumin, Gesamteiweiß, Harnstoff und Kreatinin vor und nach Infusion zu klären.

Es zeigte sich eine geringe Abnahme sämtlicher gemessener Parameter, welche überraschenderweise unabhängig von der Dosierung war (Tab. 1; Abb. 2). Aus diesem Befund kann geschlossen werden, daß zwar ein Verdünnungseffekt eintritt, dieser jedoch unabhängig von der zugeführten Flüssigkeitsmenge bleibt. Offenbar wird bei den langen Infusionszeiten die endogene Volumenkorrektur voll wirksam. Bei der Berechnung der Gesamteiweißkonzentration vor und nach Infusion von Kohlenhydraten ergibt sich für Glucose und Fructose eine Abnahme der Konzentration um 6,6 % gegenüber der Ausgangskonzentration und für Xylit eine Abnahme von 5,3 %. Man kann daher annehmen, daß die intravasale Verdünnung zwischen 5 % und 7 % liegt.

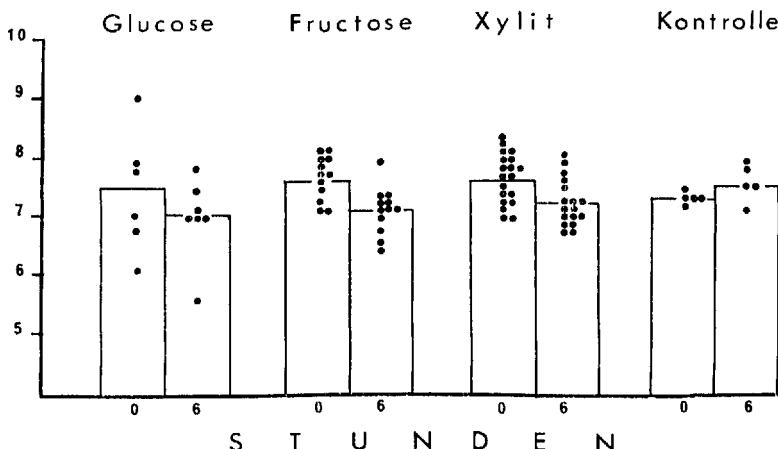


Abb. 2. Serumprotein (g/100 ml) vor und nach Infusion von Glucose, Fructose und Xylitol unabhängig von der Dosierung.

Da ausschließlich elektrolytfreie Lösungen infundiert wurden, war das Verhalten der Serumkonzentrationen von Kalium, Natrium, Calcium, Phosphat und Chlorid besonders interessant. Nach Infusion fand sich in allen Gruppen eine Tendenz zur Verminderung des Kaliumgehaltes um 0,1 bis 0,2 mval/l. Ein hypokaliämischer Wert von 3,5 mval/l wurde nur in einem Fall beobachtet. Die Konzentrationsminderung lag zwischen 2,5 und 5 % und wäre damit durch den Verdünnungseffekt zu erklären. Ähnliche Verhältnisse ergaben sich für die Konzentrationen von Natrium und Kalium (Abb. 3, 4, 5; Tab. 1). Überraschenderweise verminderte sich die Phosphatkonzentration nur nach Applikation von Xylit, nicht aber nach Glucose, Fructose und Sorbit (Abb. 6). Unterstellt man einen Ver-

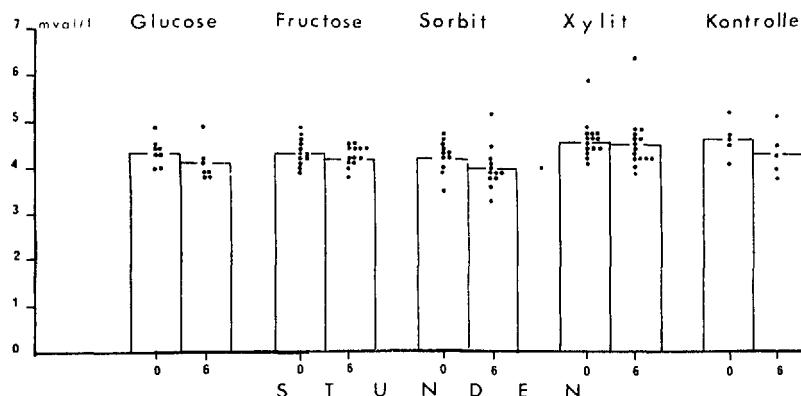


Abb. 3. Kalium (mval/l) vor und nach Infusion von Glucose, Fructose, Sorbit und Xylitol unabhängig von der Dosierung. Punkte = Einzelwerte; Säulen = Mittelwerte.

dünnungseffekt von 6 % des intravasalen Raumes, so ergibt sich rechnerisch eine Zunahme der Phosphatkonzentration um 20 % gegenüber der Ausgangskonzentration bei der Infusion von Fructose. Da ein initialer Phosphatabfall im Serum nach Verabreichung von Hexosen und Zuckeralkoholen gefunden wurde (80), muß angenommen werden, daß es durch Infusion zu einer vorübergehenden Senkung der Phosphatkonzentration mit einer sich daran anschließenden Gegenregulation kommt. Nach Sorbitinfusion wurde ein solcher Effekt auch tatsächlich nachgewiesen (Bickel, unveröffentlichte Ergebnisse).

2. Glucose und Insulin

Die intravenöse Dauerinfusion von Sorbit, Fructose und Xylit führt zu einer Abnahme der Serumglucosekonzentration (7). Nach Infusion von

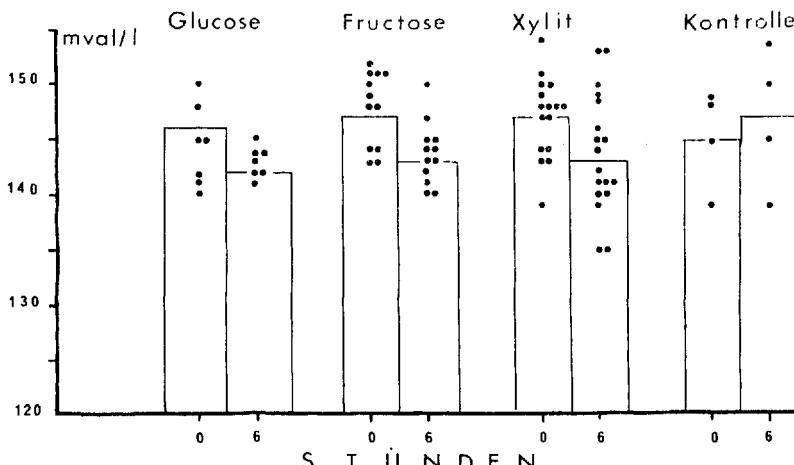


Abb. 4. Natrium (mval/l) vor und nach Infusion von Glucose, Fructose und Xylitol unabhängig von der Dosierung. Punkte = Einzelwerte; Säulen = Mittelwerte.

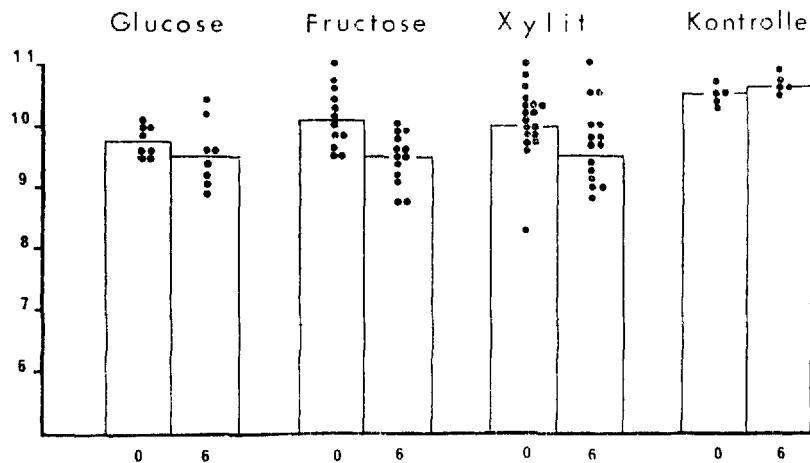


Abb. 5. Calcium (mg/100 ml) vor und nach Infusion von Glucose, Fructose und Xylitol unabhängig von der Dosierung. Punkte = Einzelwerte; Säulen = Mittelwerte.

Xylitol in einer Dosierung von 0,25 g/kg/Std. war dieser Abfall sogar signifikant, ohne daß eine Insulininkretion im venösen Blut nachgewiesen wurde (52). Stellte man die prozentuale Senkung der Glucose in bezug zum Ausgangswert der gefundenen Insulininkretion gegenüber, so ergeben sich folgende Verhältnisse:

Glucose führt zu einer deutlichen Steigerung der mittleren Konzentration von Glucose und zu einer vermehrten Ausschüttung von Insulin.

Nach Infusion von Fructose liegt der blutzuckersenkende Effekt unter 10 %. Eine deutliche Insulinausschüttung wurde nicht gefunden.

Sorbit hat von den untersuchten Glucoseaustauschstoffen den geringsten Einfluß auf die Serumglucosekonzentration. Eine Insulinausschüttung wird nicht beobachtet.

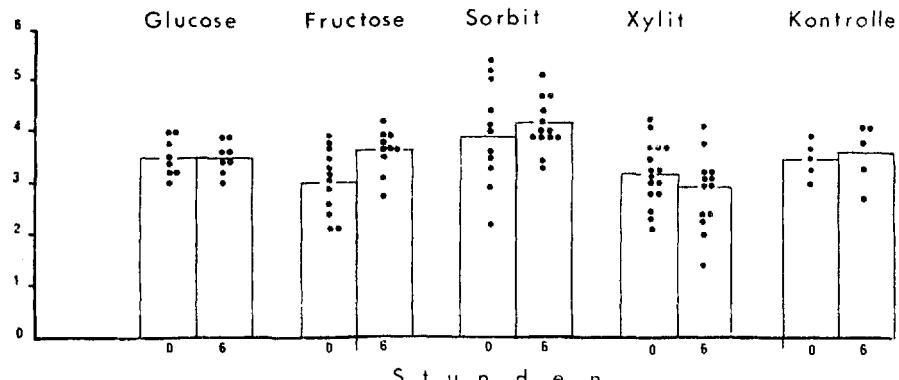


Abb. 6. Phosphat (mg/100 ml) vor und nach Infusion von Glucose, Fructose, Sorbit und Xylitol unabhängig von der Dosierung. Punkte = Einzelwerte; Säulen = Mittelwerte.

Tab. 2. Verhalten der Serumglucose nach Infusion von Glucose, Sorbit, Fructose, Xylit und deren Mischungen bei sechsständiger Dauerinfusion. Angegeben sind die Mittelwerte aus 4 Einzelmessungen

| Substrate | Dosierung | Ausgangs- konzen- tration | Mittlere Konzentr. im Steady state | Prozentuale Abweichung vom Aus- gangswert | Summe der Insulinkonzentration nach der 2., 4. u. 6. Stunde |
|----------------------------|-----------|---------------------------------|--|--|--|
| | g/kg/Std. | mg/100 ml | mg/100 ml | % | μE/ml |
| Glucose | 0,75 | 90 | 160 | + 77 | 147 |
| | 0,125 | 84 | 97 | + 15 | 23 |
| Xylit | 0,50 | 90 | 80 | - 11 | 62 |
| | 0,375 | 94 | 76 | - 19 | 57 |
| | 0,25 | 85 | 72 | - 15 | 13 |
| | 0,125 | 79 | 67 | - 14 | 10 |
| Fructose | 0,75 | 92 | 85 | - 8 | 28 |
| | 0,50 | 82 | 80 | - 2 | 20 |
| | 0,25 | 85 | 85 | 0 | 13 |
| Sorbit | 0,50 | 81 | 77 | - 5 | 4,5 |
| | 0,375 | 77 | 78 | + 1 | 3,0 |
| | 0,25 | 89 | 87 | - 2 | 3,0 |
| Fructose Xylit } LGX | 0,50 | 80 | 71 | - 11 | 20 |
| | 0,50 | 85 | 89 | + 5 | 36 |

Xylit senkt in allen Dosierungen die Glucosekonzentration um Werte zwischen 11 % und 19 % gegenüber dem Ausgangswert. Die Insulinausschüttung liegt deutlich höher als nach Fructose und Sorbit (Tab. 2).

Die Mischung aus Fructose und Xylit senkt die Glucosekonzentration und führt zu einer geringen Insulinausschüttung, während das Gemisch aus Fructose, Glucose und Xylit in gleicher Dosierung die Glucosekonzentration nicht mehr senkt. Auch die Insulinsekretion nimmt zu (Tab. 2).

Der blutglucosesenkende Effekt von Fructose wurde wiederholt beschrieben (49, 67, 83) und wird auf eine intrahepatische Akkumulation von Fructose-1-phosphat zurückgeführt (81, Übersicht bei 4). Auch das Verhalten der Glucosekonzentration nach oraler und intravenöser Gabe von Xylit wurde ausführlich untersucht (Übersicht bei 47). Es kann diskutiert werden, daß Xylit das Pankreas direkt stimuliert über einen Mechanismus, welcher unabhängig ist von zyklischem 3',5'-AMP. Die direkte Stimulation der Beta-Zellen konnte durch Messung der Insulinkonzentration nach Xylitgabe im Portalvenenblut bewiesen werden (14). Dafür sprechen auch die von uns gefundenen Insulinkonzentrationen im peripher-venösen Blut (52). Die Wirkung verschiedener Kohlenhydratkombinationen in einer Dosierung von 0,5 g/kg/Std. auf die mittlere Glucosekonzentration im Steady state bei Dauerinfusion wurde tierexperimentell untersucht (5). Die Kombinationen von Glucose und Fructose sowie Glucose, Fructose und Xylit führten zu einem geringen Anstieg, die Kombinationen von Glucose und Xylit in derselben Dosierung dagegen zu einem Abfall der mittleren Serumglucosekonzentration. Die Ergebnisse

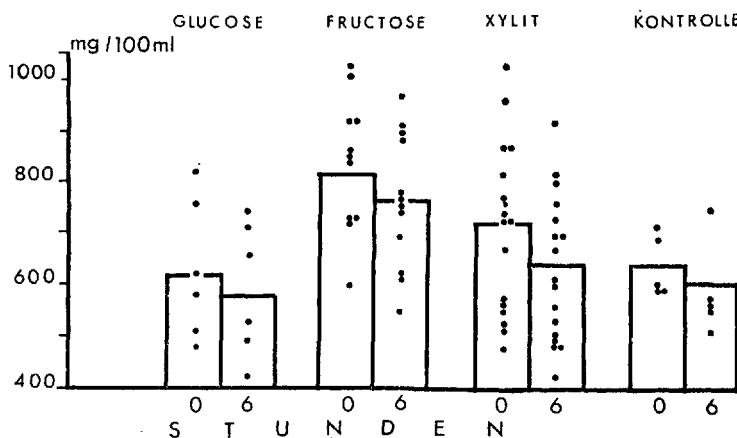


Abb. 7. Gesamtlipide vor und nach Infusion von Glucose, Fructose und Xylitol unabhängig von der Dosierung. Punkte = Einzelwerte; Säulen = Mittelwerte.

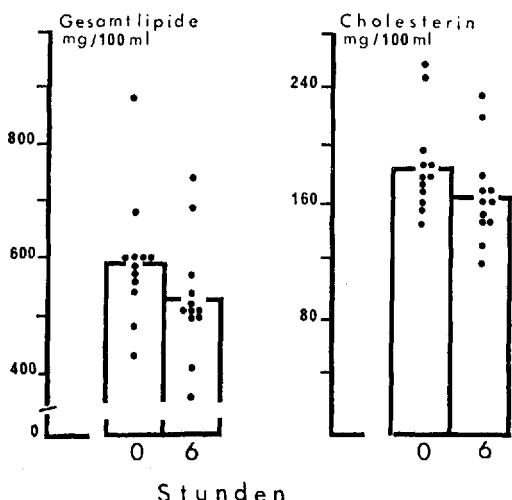


Abb. 8. Gesamtlipide und Cholesterin vor und nach Gabe von Sorbit in einer Dosierung von 0,25-0,5 g/kg/Std. Punkte = Einzelwerte; Säulen = Mittelwerte. Die cholesterinsenkende Wirkung war signifikant ($p 0,001$).

entsprechen den von uns erhobenen Befunden. Wie Keller und Frösch zeigten, werden Sorbit, Fructose und Xylitol zu Glucose transformiert (45). Injiziert man 0,5 g/kg Sorbit, Fructose oder Xylitol rasch intravenös, so kommt es zu einem Anstieg der Blutglucosekonzentration. Da wir bei intravenöser Dauerinfusion Erhöhungen der Glucose jedoch nie gefunden haben, ist zu diskutieren, daß die Umwandlungsrate von Xylitol, Sorbit und Fructose in Glucose bei dieser Applikationsart wesentlich geringer ist.

3. Verhalten der Serumlipoproteide nach Kohlenhydratinfusion

Nach Infusion von Fructose, Xylitol und Sorbit finden wir, unabhängig von der angewendeten Dosierung, eine Senkung der Cholesterin- und

Gesamtlipidkonzentration (Abb. 7 u. 8). Der cholesterinsenkende Effekt war allerdings nur nach Sorbitinfusionen signifikant (9, 50, 54). Nach Gabe von Fructose kam es zu einem Anstieg der Neutralfettkonzentration von 155 auf 179 mg% ; Sorbit hatte dagegen überraschenderweise eine Tendenz zur Verminderung der Neutralfettkonzentration, während Xylit die Neutralfette im Serum nicht beeinflußte. Die gefundenen Veränderungen waren wegen der hohen Streubreite nicht signifikant (Abb. 9). Als Mechanismus für die Wirkung von Fructose und Sorbit auf die Konzen-

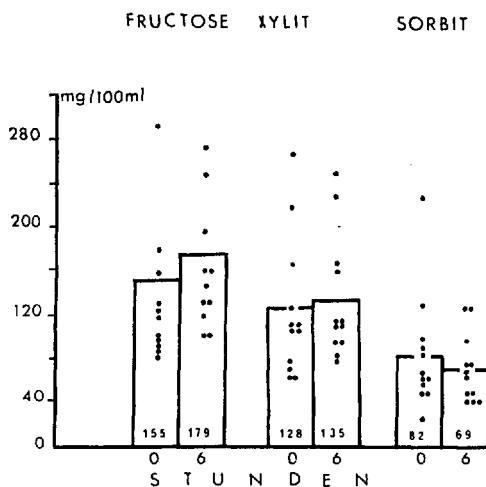


Abb. 9. Neutralfette (mg/100 ml) vor und nach Infusion von Fructose, Xylit und Sorbit in verschiedener Dosierung. Punkte = Einzelwerte; Säulen = Mittelwerte. Die Unterschiede sind nicht signifikant.

tration von Cholesterin und Neutralfett können zwei unterschiedliche Mechanismen Bedeutung haben (2, 6):

1. Nach Infusion von Sorbit und Fructose wird vermehrt α -Glycerophosphat bereitgestellt. Dadurch können die freien Fettsäuren zu Neutralfett verestert werden. Es wird daher ein Anstieg von Neutralfett erwartet. Gleichzeitig wird durch die Kohlenhydratinfusion die Lipolyse gehemmt, wodurch weniger Acetyl-CoA anfällt. Acetyl-CoA ist jedoch seinerseits die Ausgangssubstanz für die Cholesterinsynthese.
2. Nach Kohlenhydratinfusion wird gleichzeitig vermehrt Oxalacetat angeboten. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Bildung von Citronensäure durch Reaktion von Oxalacetat mit Acetyl-CoA. Die auf diesem Weg erreichte Senkung der Acetyl-CoA-Konzentration könnte ebenfalls zu einer verminderten Cholesterinsynthese führen.

Die eigenen Befunde unterstützen diese Annahme. Inzwischen wurde auch nach Glucosegabe ein mittlerer cholesterinsenkender Effekt von 22 mg/100 ml beschrieben, welcher ebenfalls in keiner Beziehung zur Größe der Zufuhrmenge stand (39).

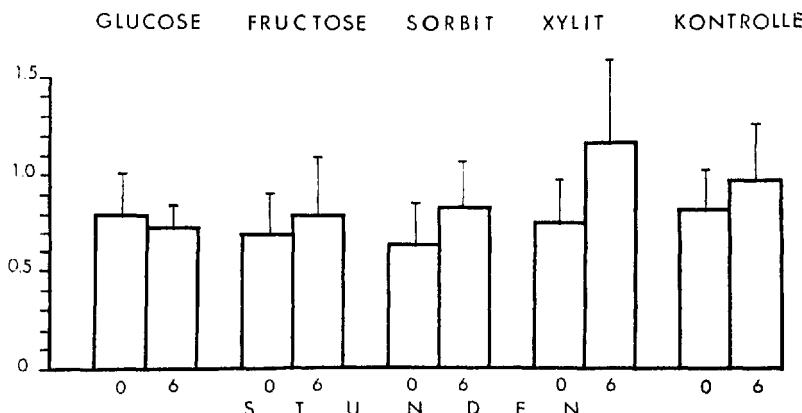


Abb. 10. Bilirubin (mg/100 ml) vor und nach Infusion verschiedener Kohlenhydrate. Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichung.

4. Verhalten des Bilirubins und der Serumtransaminasen nach Kohlenhydratinfusion

Die Konzentrationen von SGOT, alkalischer Phosphatase und der LDH blieben nach Infusion von Kohlenhydraten konstant (Tab. 1). Ein geringer Bilirubinanstieg zeigte sich nach Fructose, Sorbit und Xylit, nicht dagegen nach Glucose (Abb. 10). Die Beeinflussung der Bilirubinkonzentration durch Sorbit, Xylit und Fructose wurde bereits mitgeteilt (29). Unsere eigenen Untersuchungen an Intensivpflegepatienten, welche über mehrere Tage ausschließlich Kohlenhydrate infundiert bekamen, ergaben, daß nach Kohlenhydratinfusion nur ein initialer Bilirubinanstieg auftritt. Trotz weiterer Infusionen werden nach einigen Tagen die Ausgangswerte wieder erreicht (11). Der Wirkungsmechanismus des Bilirubinanstieges ist bisher noch nicht geklärt. Es wäre vorstellbar, daß durch die Verwertung der Glucoseaustauschstoffe der Glucuronsäure-D-Xylulose-Cyclus, welcher den Pentose-Phosphat-Cyclus mit dem Uronsäureweg verbindet, mehr Glucuronsäure zur Veresterung des Bilirubins bereitstellt.

5. Harnsäurestoffwechsel

Die fructoseinduzierte Hyperurikämie wurde 1967 erstmals beschrieben (31). Bei weiteren Untersuchungen fand man, daß nach intravenöser Stoffinfusion von Xylit, Fructose und Sorbit eine Steigerung der Harnsäurekonzentration auftritt, während diese nach Glucose und Galactose ausblieb (28-32). Auch nach oraler Aufnahme von Glucoseaustauschstoffen und Saccharose kam es zu einer Erhöhung der Serumharnsäurekonzentration. Die Wirkungen waren allerdings von der Dosierung abhängig (28-32, 57, 58). In eigenen Untersuchungen fanden wir, daß die intravenöse Dauerinfusion von Sorbit und Fructose in einer Dosierung von 0,5 g/kg/Std. keine Harnsäureerhöhung bewirkt, während Xylit noch bis zu einer Dosierung von 0,25 g/kg/Std. wirksam sein kann. Als Mechanismus für den Effekt wurde ein vermehrter Abbau der Leberadenin-nucleotide diskutiert (61). Der Adeninnucleotidgehalt der Rattenleber

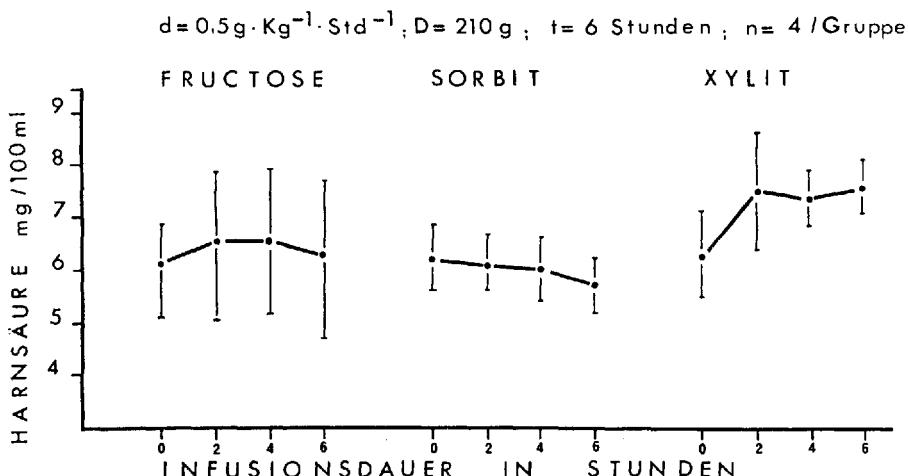


Abb. 11. Harnsäureverhalten während Dauerinfusion von Fructose, Sorbit und Xylitol. Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen. d = Dosierung; D = Gesamtdosis. t = Infusionszeit; n = Fallzahl.

nimmt jedoch nur während Stoßinfusionen, nicht aber nach Dauerinfusionen ab (21). Ein vermehrter Abbau von präformierten Purinen braucht sich nicht immer in einer Erhöhung der Serumharnsäurekonzentration widerspiegeln, sondern könnte bei Gesunden durch eine vermehrte Ausscheidung von Harnsäure kompensiert werden. Deshalb untersuchten andere Autoren die Uratausscheidung nach Gabe von Fructose und Glucose während intravenöser Dauerinfusion bei postoperativen Patienten. Sie fanden keine Unterschiede (46).

6. Lactat und Pyruvat

Nach Infusion von Fructose, Sorbit und Xylitol kommt es in Abhängigkeit von der Dosierung zu einer Erhöhung der Pyruvat- und Lactatkonzentration. Vor der Anwendung hochdosierter Fructose- und Xylitinfusionen wurde daher gewarnt (73, 82). Lactatazidosen wurden allerdings nur gelegentlich beobachtet (69, 71). In eigenen Untersuchungen fanden wir, daß die Lactatkonzentration nach Infusion von Fructose bis zur sechsten Stunde deutlich ansteigt, während Sorbit nur zu einem initialen Anstieg führt. Der Lactatanstieg nach Xylitol war in derselben Dosierung vergleichsweise gering. Bei Verwendung einer Kombinationslösung aus Fructose und Xylitol stellte sich ein Steady state der Lactatkonzentration um 16 mg% nach der zweiten Stunde ein. Die Kombinationslösung aus Fructose, Glucose und Xylitol mit dem gleichen Fructoseanteil hatte zu allen Zeitpunkten eine geringere Wirkung auf die Lactatspiegel (Abb. 12).

Die Pyruvatkonzentration wird durch Fructose kontinuierlich bis zur sechsten Stunde erhöht. Sorbit führt nur zu einer initialen Pyruvat erhöhung, während Xylitol die Pyruvatspiegel sogar vermindert. Nach Infusion der Kohlenhydratmischungen findet sich ab der vierten Stunde ein Steady state der Pyruvatkonzentration, wobei die Ausgangswerte nur

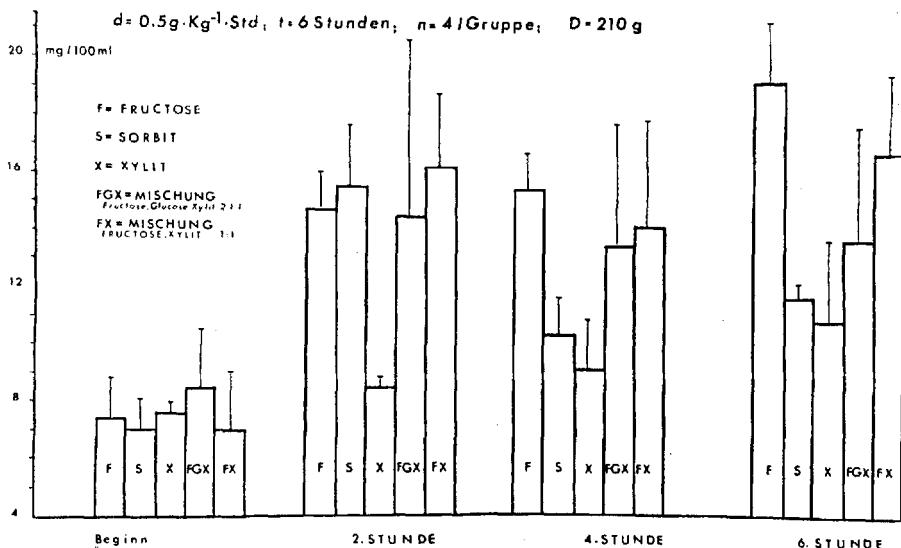


Abb. 12. Lactat (mg/100 ml) während Dauerinfusion mit verschiedenen Kohlenhydraten und Kohlenhydratmischungen in einer Dosierung von 0,5 g/kg/Std. Angegeben sind Mittelwerte (Säulen) und Standardabweichungen.

gering überschritten werden (Abb. 13). In diesem Zusammenhang ist das Verhalten der Lactat- und Pyruvatkonzentrationen nach körperlicher Arbeit von großem Interesse (15, 42). Nach 15 Minuten Ergometerbelastung bei gesunden Erwachsenen stieg die mittlere Lactatkonzentration von 11 mg% auf 56 mg% und die Pyruvatkonzentration von 1 mg% auf 2,1 mg% an. Solche Konzentrationsänderungen wurden von uns selbst nach hochdosierten Fructoseinfusionen auch in Einzelfällen niemals ge-

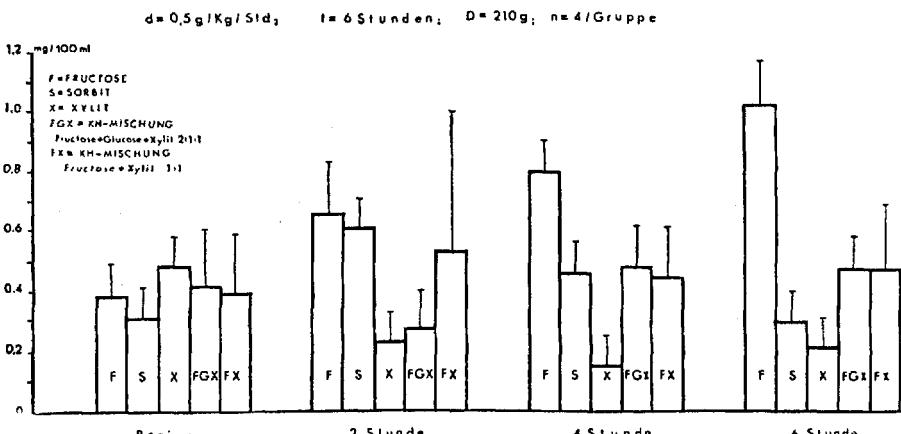


Abb. 13. Pyruvat (mg/100 ml) während Dauerinfusion mit verschiedenen Kohlenhydraten und Kohlenhydratmischungen in einer Dosierung von 0,5 g/kg/Std. Angegeben sind Mittelwerte (Säulen) und Standardabweichungen.

funden. Man kann daher vermuten, daß dem Anstieg dieser beiden Substrate keine pathogenetische Bedeutung zukommen kann.

7. Acetacetat und β -Hydroxybutyrat

Nach Infusion von Sorbit fand sich unabhängig von der Dosierung bis zur zweiten Stunde eine Senkung der Acetacetatkonzentration. Trotz weiterer Infusion blieb der Spiegel konstant. Die β -Hydroxybutyrat-Spiegel

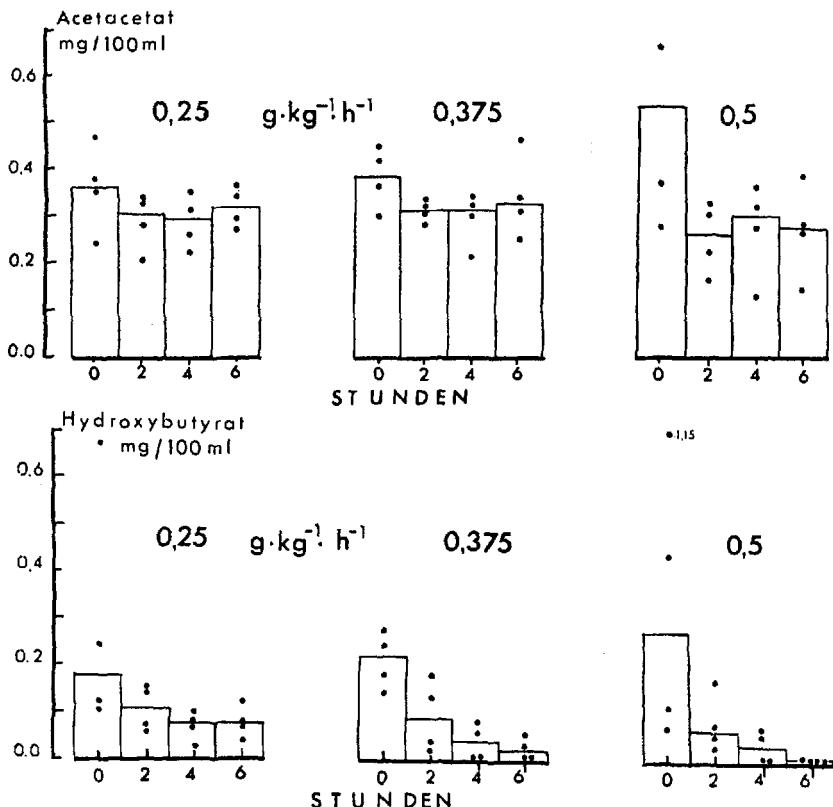


Abb. 14. Blutketonkörper während Dauerinfusion von Sorbit in den Dosierungen 0,25 bis 0,5 g/kg/Std. Punkte = Einzelwerte; Säulen = Mittelwerte.

senkten sich kontinuierlich bis zur sechsten Stunde. Diese Wirkung war dosisabhängig (Abb. 14). In der Gruppe ohne Infusion dagegen stiegen im gleichen Zeitraum beide Parameter, und zwar Acetacetat um das Doppelte und β -Hydroxybutyrat um das Vierfache gegenüber dem Ausgangswert (Abb. 15). Der Quotient Acetacetat zu β -Hydroxybutyrat lag am Beginn der Untersuchung über 1, am Ende der Untersuchung unter 1. Er ist also abhängig von der Dauer der Nüchternperiode, welche am Versuchsbeginn bei 12 Stunden, am Versuchsende bei 18 Stunden lag. Die

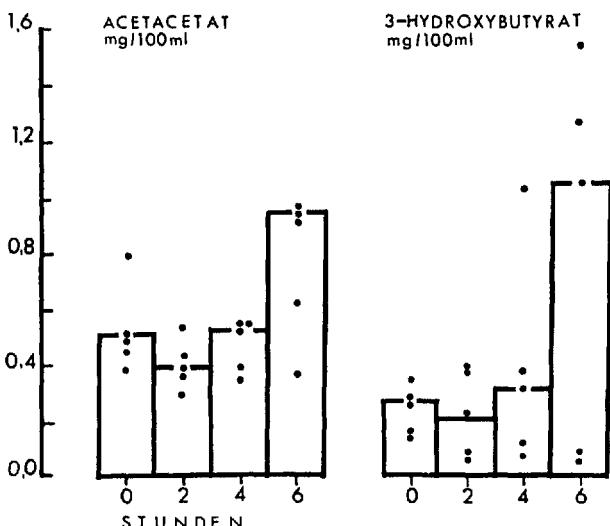


Abb. 15. Blutketonkörper beim Fasten. Punkte = Einzelwerte; Säulen = Mittelwerte.

antiketogene Wirkung kann auf die Unterdrückung der Gluconeogenese oder eine vermehrte Bereitstellung von Oxalacetat zurückgeführt werden. Die Hemmung der Lipolyse oder die vermehrte Bereitstellung von α -Glycerophosphat hat dagegen nur eine untergeordnete Bedeutung (2, 6).

8. Verwertung der Kohlenhydrate

Die gewählte Untersuchungstechnik erlaubte es, Dosierungen zu ermitteln, welche über einen längeren Zeitraum zu keinen klinischen Nebenwirkungen und biochemischen Veränderungen führten (7).

Glucose konnte bis 0,75 g/kg/Std. infundiert werden. Bei dieser Dosis stellt sich ein Steady state für die Glucosekonzentration um 160 mg% ein. Bei der Infusion von Fructose führte die Zufuhrrate von 0,5 g/kg/Std. zu einem deutlichen Lactatanstieg. Klinische Nebenwirkungen wurden dabei nicht beobachtet. Als sichere Dosierung wurde daher 0,25 g/kg/Std. angenommen. Sorbit dagegen konnte bis 0,5 g/kg/Std. ohne klinische und biochemische Nebenwirkungen infundiert werden. Erst die Zufuhr von 0,75 g/kg/Std. führte als Ausdruck der zunehmenden Verwertungsstörung zu einem überhöhten Anstieg des Sorbitspiegels (18). Nach Infusion von Xylit wurden bei allen Patienten nach der Infusion von 0,5 g/kg/Std. Übelkeit und Erbrechen und gestörtes Allgemeinbefinden beobachtet. In Einzelfällen konnte eine metabolische Acidose als Ursache gefunden werden (10). Klinische Nebenwirkungen oder biochemische Veränderungen traten bei der Zufuhrrate von 0,25 g/kg/Std. nicht mehr auf.

Aufgrund der unterschiedlichen Wirkungen der Kohlenhydrate auf den Stoffwechsel wurde vorgeschlagen, Kohlenhydratmischungen bei der Infusionstherapie zu verwenden (4, 5). Untersuchungen über die Kombinationen von Fructose und Xylit sowie Xylit und Glucose, Galactose und Glucose und die Kombination von Sorbit und Äthanol wurden durch-

geführt (12, 37, 45). In eigenen Untersuchungen fanden wir, daß die Kombination von Xylit und Fructose sowie Fructose und Glucose und Xylit bis zu einer Dosierung von 0,5 g/kg/Std. über eine Laufzeit von 12 Stunden ohne Nebenwirkungen appliziert werden konnte. Die Verwertung der Einzelkohlenhydrate wurde durch die Kombination nicht herabgesetzt (7, 8, 13, 16). Die ursprüngliche Annahme von Bässler, daß durch die Verwendung von Kohlenhydratkombinationen höhere Zufuhraten erreicht werden können, weil bei der Verwertung ein breiterer Stoffwechselquerschnitt benutzt werden kann, hat sich damit voll bestätigt (4).

Über die Verwertung von Sorbit, Fructose, Xylit, Glucose und Galactose liegen zahlreiche Arbeiten vor (7, 8, 18, 23, 24, 37, 38, 40, 51, 67, 68, 83, 84, 85). Totale Clearance, Blutsubstratkonzentration, renale Ausscheidung und Verwertung von Fructose, Sorbit und Xylit bei intravenöser Dauerinfusion in einer Dosierung von 0,25 g/kg/Std. sind in Tab. 3 zusammenfassend dargestellt. Nach Infusion von Sorbit tritt eine Blut-

Tab. 3. Blutsubstratkonzentration, totale Clearance, renale Ausscheidung und Verwertung von Fructose, Sorbit und Xylit im Steady state bei intravenöser Dauerinfusion in einer Dosierung von 0,25 g/kg/Std. Werte für gesunde, männliche Erwachsene. Angegeben sind die Mittelwerte aus je 4 Untersuchungen

| Substrat | Blut- | Totale Clearance | Verwertung | | Verwertung bezogen auf 70 kg |
|-----------|------------------------|---------------------|------------|-------|------------------------------------|
| | substrat- konzentr. | | mg/kg/Std. | % | |
| | mg/100 ml | | | | |
| Fructose | 26,7 | 17,9 | 248,5 | 99,3 | 17,4 |
| Sorbit | 24,8 | 17,2 | 220,6 | 88,6 | 15,44 |
| (Fructose | 3,0 | — | 30,0) | 100,0 | |
| Summe | | | 250,6 | — | 17,54 |
| Xylit | 28,4 | 15,1 | 209,7 | 84,4 | 14,68 |

substratkonzentration von Fructose um 3 mg% auf. Bei der Berechnung der Verwertung für Sorbit wurde die umgesetzte Fructose mit berücksichtigt. Bei einer Zufuhrrate von 0,25 g/kg werden in der Phase des Steady state von einer 70-kg-Person 17,4 g Fructose, 17,5 g Sorbit und 14,7 g Xylit verwertet.

Zusammenfassung

1. Die Wasserbilanz ist nach Infusion von Glucose und Fructose überwiegend positiv, nach Sorbit und Xylit dagegen mehr ausgeglichen. Der Verdünnungseffekt liegt, gemessen am Abfall des Gesamteiweißes, unabhängig von der Dosierung zwischen 5 % und 7 %.
2. Die Konzentrationen von Natrium, Kalium und Calcium vermindern sich innerhalb des physiologischen Bereiches. Die Phosphatkonzentration steigt nach Fructose und Sorbit, nicht jedoch nach Xylit an.
3. Nach Infusion von Xylit und Fructose und der Kombination aus Xylit und Fructose senkt sich die Glukosekonzentration, nach Sorbit bleibt sie konstant. Eine geringe Insulinfreisetzung wird nur nach Xylit beobachtet.
4. Die Serumkonzentration von Cholesterin senkt sich nach Sorbit, Fructose

und Xylit, die von Neutralfett steigt gering nach Fructose, nicht aber nach Xylit und Sorbit.

5. Die Konzentrationen von SGOT, LDH und AP werden nicht beeinflußt. Bilirubin erhöht sich nach Fructose, Sorbit und Xylit gering.
6. In vergleichbarer Dosierung von 0,5 g/kg/Std. erhöht sich nur nach Xylit, nicht aber nach Fructose und Sorbit die Serumharnsäurekonzentration.
7. In vergleichbarer Dosierung wird die Lactatkonzentration durch Fructose stärker als durch Sorbit und Xylit erhöht.
8. Der Pyruvatspiegel erhöht sich nach Fructose, initial auch nach Sorbit, während er bei Infusion von Xylit gering abfällt.
9. Die β -Hydroxybutyratwerte vermindern sich nach Infusion von Sorbit dosisabhängig. Die Acetacetatspiegel werden nur initial dosisunabhängig gesenkt.
10. Die Verwertung von Fructose beträgt 99,3 %, die von Sorbit 88,6 % und die von Xylit 84,4 % der zugeführten Dosis bei einer Dauerinfusion in der Dosierung von 0,25 g/kg/Std.

Literatur

1. Bartels, O., F. Matzkies, G. Berg, Parenterale Ernährung mit einem hochkalorischen Kohlenhydrgemisch. 5. Gemeinsame Tagung der Deutschen und der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für Internistische Intensivmedizin. Wien 27.-29. September 1973. - 2. Bäßler, K. H., G. Stein, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. **348**, 533 (1967). - 3. Bäßler, K. H., W. Toussaint, G. Stein, Klin. Wschr. **44**, 212 (1966). - 4. Bäßler, K. H., Z. Ernährungswiss., Suppl. 10 (Darmstadt 1971). - 5. Bäßler, K. H., H. Bickel, The use of carbohydrates alone and in combination in parenteral nutrition. In: A. W. Wilkinson: Parenteral Nutrition (Edinburgh und London 1972). - 6. Bäßler, K. H., H. Brinkrolf, Z. ges. Exp. Med. **156**, 52 (1971). - 7. Berg, G., F. Matzkies, H. Bickel, Dtsch. Med. Wschr. **99**, 633 (1974). - 8. Berg, G., H. Bickel, F. Matzkies, Dtsch. Med. Wschr. **98**, 602 (1973). - 9. Berg, G., F. Matzkies, G. Berger, Klin. Wschr. **51**, 1124 (1973). - 10. Berg, G., F. Matzkies, H. Bickel, R. Zeilhofer, Z. Ernährungswiss., Suppl. **15**, 47 (Darmstadt 1973). - 11. Berg, G., F. Matzkies, K. Renz, Z. Ernährungswiss. **12**, 159 (1973). - 12. Berg, G. H. Böhles, F. Wolf, Med. u. Ernähr. **13**, 1 (1972). - 13. Berg, G., H. Bickel, F. Matzkies, Studies of various metabolic parameters under long-term infusion of glucose, fructose and xylitol. IX. International congress of nutrition, Mexico City, 3. bis 9. 9. 1972. - 14. Berger, W., H. Goeschke, J. Moppert, H. Kuenzli, Horm. Metab. Res. **5**, 4 (1973). - 15. Bergström, J., E. Hultman, A. E. Roch-Norlund, Acta med. Scand. **184**, 359 (1968). - 16. Bickel, H., F. Matzkies, G. Berg, Discussion at the international conference "Sugars in Nutrition". Nashville, November 1972 (im Druck). - 17. Bickel, H., H. Bünte, D. A. Coats, P. Misch, L. v. Rauffer, P. Scranowitz, F. Wopfner, Dtsch. Med. Wschr. **98**, 809 (1973). - 18. Bickel, H., F. Matzkies, W. Fekl, G. Berg, Dtsch. Med. Wschr. **98**, 2079 (1973). - 19. Blair, J. B., D. E. Cook, H. A. Lardy, J. Biol. Chem. **248**, 3601 (1973). - 20. Bode, J. Ch., O. Zelder, H. J. Rumpelt, U. Wittkamp, Europ. J. clin. Invest. **3**, 436 (1973). - 21. Brinkrolf, H., K. H. Bäßler, Z. Ernährungswiss. **11**, 167 (1972). - 22. Bredan, V., J. Vialek, Z. Slabochovia, E. Kuhn, M. Brodanovia, Rev. Czech. Med. **19**, 89 (1973). - 23. Bye, P. A., Brit. J. Surg. **56**, 653 (1969). - 24. Dittrich, P., F. Gebl, Klin. Wschr. **43**, 772 (1965). - 25. Erdmann, G., Klin. Wschr. **38**, 1002 (1960). - 26. Evans, G. W., G. Phillips, T. M. Mukherjee, M. R. Snow, J. R. Lawrence, D. W. Thomas, J. Clin. Pathol. **26**, 32 (1973). - 27. Felber, J. P., A. E. Renold, G. R. Zahnd, Mod. Probl. Pädiat. **4**, 467 (1959). - 28. Förster, H., Dtsch. Med. Wschr. **98**, 839 (1973). - 29. Förster, H., E. Meyer, M. Ziege, Klin. Wschr. **48**, 878 (1970). - 30. Förster, H., Med. u. Ernähr. **13**, 7 (1972). - 31. Förster, H., H. Mehnert, Lancet **1967/II**, 1205. - 32. Förster, H., Z. Ernährungswiss. **11**, 227

(1972). - 33. Gauchel, F. D., G. Wagner, K. H. Bässler, Z. klin. Chem. u. klin. Biochem. 9, 25 (1971). - 34. Grabner, W., G. Berg, D. Bergner, F. Matzkies, H. U. Maeder, Med. u. Ernähr. 12, 126 (1971). - 35. Grabner, W., W. Pesch, F. Matzkies, H. Bickel, G. Berg, Res. Exp. Med. 162, 133 (1973). - 36. Halmagyi, M., Z. Ernährungswiss., Suppl. 10 (Darmstadt 1971). - 37. Heuckenkamp, P. U., N. Zöllner, Z. ges. Exp. Med. 153, 136 (1970). - 38. Heuckenkamp, P. U., N. Zöllner, Nutr. Metabol. 14, Suppl. 58 (1972). - 39. Heuckenkamp, P. U., M. Marshall, K. Kuchlbauer, N. Zöllner, Infusionstherapie 1, 43 (1973). - 40. Heuckenkamp, P. U., N. Zöllner, Klin. Wschr. 50, 1063 (1972). - 41. Horecker, B. L., Med. u. Ernähr. 10, 95 (1969). - 42. Juchems, R., R. Ohr, H. Kaffernik, Med. Klinik 68, 1071 (1973). - 43. Kato, K., Jap. J. Gastroenterol. 69, 1137 (1972). - 44. Kazda, A., R. Dvo, A. S. Akov, Z. Ernährungswiss., Suppl. 13, 65 (1972). - 45. Keller, U., E. R. Froesch, Schweiz. Med. Wschr. 102, 1017 (1972). - 46. Kekomäki, M., R. Collan, O. Lundfors, K. O. Raivio, Acta Chir. Scand. 138, 245 (1972). - 47. Lang, K., Klin. Wschr. 49, 233 (1971). - 48. Lee, H. A., A. G. Morgan, R. Waldram, J. Bennett, Sorbitol: some aspects of its metabolism and role as an intravenous nutrient. Parenteral Nutrio (Symposium London) p. 121 (Edinburgh and London 1972). - 49. Leuthardt, F., K. Stuhlfauth, Biochemische, physiologische und klinische Probleme des Fruktosestoffwechsels. In: K. F. Bauer, Med. Grundlagen Forsch. Bd. III (Stuttgart 1960). - 50. Matzkies, F., G. Berg, D. Bergner, H. Bickel, Cholesterol and triglycerides after a long-termin infusion of fructose, sorbitol and xylitol. Vortrag auf dem 3rd. International Symposium on Atherosclerosis. Berlin 25.-28. 10. 1973. - 51. Matzkies, F., Utilisation von Kohlenhydraten nach parenteraler Zufuhr. 28. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, 27. bis 29. 9. 1973, Erlangen. - 52. Matzkies, F., W. Grabner, H. Scharrer, H. Bickel, G. Berg, Horm. Metab. Res. 5, 221 (1973). - 53. Matzkies, F., Dtsch. Med. Wschr. 98, 1238 (1973). - 54. Matzkies, F., G. Berg, H. Bickel, D. Sailer, Blutketonkörper während sechsstündiger Infusion von Sorbit in verschiedener Dosierung, 8. Kongreß der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, München 21.-23. 6. 1973. - 55. Matzkies, F., Harnsäurestoffwechsel nach Kohlenhydratzufuhr. 28. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. 27.-29. 9. 1973, Erlangen. - 56. Mendeleff, A. I., T. E. Weichselbaum, Metabolism 2, 450 (1953). - 57. Mertz, D. P., V. Kaiser, M. Klöpfer-Zaar, H. Beisbarth, Klin. Wschr. 50, 1097 (1972). - 58. Mertz, D. P., V. Kaiser, M. Klöpfer-Zaar, H. Beisbarth, Klin. Wschr. 50, 1107 (1972). - 59. Murisasco, A., D. Unal, P. Jauffert, M. D. E. Belsunce, Aggressologie 7, 253 (1966). - 60. Olsen, Ch., E. S. Petersen, Pflügers Arch. 342, 342 (1973). - 61. Raivio, K. O., M. P. Kekomäki, P. H. Mäenpää, Biochem. Pharmacol. 18, 2615 (1969). - 62. Schmidt, F. H., Klin. Wschr. 39, 1244 (1961). - 63. Schumer, W., Metabolism 20, 345 (1971). - 64. Seeberg, McQuarrie, Secor, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 89, 303 (1955). - 65. Sillero, M. A., A. Sillero, A. Sols, Europ. J. Biochem. 10, 345 (1969). - 66. Spitz, J. M., H. H. Rubenstein, J. Bersohn, K. H. Bässler, Metabolism 19, 24 (1970). - 67. Strack, E., H. Reinhold, F. Müller, Z. ges. exp. Med. 135, 431 (1962). - 68. Strack, E., E. Kuhfahl, F. Müller, K. Beyreiss, Z. ges. exp. Med. 139, 23 (1965). - 69. Strohmeyer, G., W. Dölle, Dtsch. Med. Wschr. 90, 2255 (1965). - 70. Suzawa, A., Clin. Endocrinol. (Tokyo), 20, 1091 (1972). - 71. Talke, H., K. P. Maier, Infusionstherapie 1, 49 (1973). - 72. Thannhauser, S. J., K. H. Meyer, Mchn. Med. Wschr. 9, 356 (1929). - 73. Thomas, D. W., J. E. Gilligan, J. B. Edwards, R. G. Edwards, Med. J. Aust. 1, 1246 (1972). - 74. Turner, R. C., B. Schneeloch, J. D. Nabarro, J. Clin. endocrinol. metab. 33, 301 (1971). - 75. Verron, G., Med. u. Ernähr. 6, 160 (1965). - 76. Wagner, G., F. D. Gauchel, K. H. Bässler, Med. u. Ernähr. 11, 179 (1970). - 77. Wang, Y. M., S. M. King, J. H. Patterson, J. van Eys, Metabolism 22, 885 (1973). - 78. Wenzel, M., Z. Ernährungswiss. 12, 67 (1973). - 79. Willgerodt, H., K. Beyreiss, H. Theile, Acta biol. med. germ. 28,

651 (1972). – 80. Wolf, H. P., W. Queisser, K. Beck, Klin. Wschr. **47**, 1884 (1969). – 81. Woods, H. F., L. V. Eggleston, H. A. Krebs, Biochem. J. **119**, 501 (1970). – 82. Woods, H. F., K. G. M. M. Alberti, Lancet **1972/II**, 1354. – 83. Zöllner, N., P. U. Heuckenkamp, W. Nechwatal, Klin. Wschr. **46**, 1300 (1968). – 84. Zöllner, N., P. U. Heuckenkamp, Z. ges. exp. Med. **153**, 112 (1970). – 85. Zöllner, N., U. Berhenke, P. U. Heuckenkamp, Klin. Wschr. **45**, 848 (1967).

Anschrift des Verfassers:

Dr. F. Matzkies, Medizinische Klinik und Poliklinik,
8520 Erlangen, Krankenhausstraße 12