

*Medizinische Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. L. Demling) und
Forschungsabteilung für Ernährung und Stoffwechselkrankheiten
(Vorsteher: Professor Dr. Dr. h. c. G. Berg)*

Wirkung von Maltose nach intravenöser Dauerinfusion auf den Stoffwechsel

G. Berg und F. Matzkies

Mit 2 Tabellen

(Eingegangen am 12. Dezember 1975)

Nach intravenöser Applikation wird Maltose unverändert in fast alle Zellen des menschlichen Organismus aufgenommen. Nach ersten Untersuchungen von Young und Weser sowie nach zahlreichen Voruntersuchungen japanischer Autoren wurde Maltose als Substrat für die parenterale Ernährung vorgeschlagen (1, 8–13, 18–28). Wir untersuchten daher die Utilisation und das Stoffwechselverhalten von Maltose bei intravenöser Dauerinfusion über einen Zeitraum von 6 Stunden an gesunden erwachsenen Männern.

Probanden und Methoden

6 gesunde erwachsene Männer im Alter zwischen 21 und 30 Jahren erhielten eine Dauerinfusion von Maltose mit einer Zufuhr rate von 0,25 g/kg/Std./Körpergewicht. Die Maltose lag als 20 %ige Lösung vor und enthielt 80 mval Natrium, 30 mval Kalium, 6 mval Magnesium, 5 mval Phosphat, 111 mval Chlorid und 5 mg Zink/l.

Am Beginn nach der 6. Stunde und am Infusionsende sowie 1 Stunde danach wurde venöses Blut zur Bestimmung von Maltose, Glukose, Insulin, Laktat, Pyruvat, Neutralfett, Cholesterin, freies Glycerin, Acetacetat, β -Hydroxybutyrat, Harnsäure, Harnstoff, Kalium, Natrium, Kalzium, Chlorid, Phosphat, Bikarbonat, Protein, Albumin, Hämoglobin, Erythrozyten, Hämatokrit, alk. Phosphatase, Laktat, Dehydrogenase, Bilirubin, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Zink und Magnesium.

Am Beginn der Untersuchung wurde die Blase spontan entleert. Vom Infusionsbeginn bis 1 Stunde nach Infusionsende wurde der Urin gesammelt, die Menge gemessen und die Ausscheidung von Glukose, Maltose, Natrium, Kalium, Kalzium, Phosphat, Zink und Magnesium bestimmt.

Die Messung der Konzentrationen von Maltose, Glukose, Laktat, Pyruvat, Neutralfett, Acetacetat und β -Hydroxybutyrat sowie Harnsäure erfolgte mit Standardmethoden (Testpackungen der Firma Boehringer/Mannheim). Die Ent-eiweißung des Serums erfolgte mit 1 normaler Perchlorsäure. Der Überstand wurde mit 2 normaler KOH auf ein pH 7,0 neutralisiert. Die Reaktionszeit nach Zugabe wurde so lange verlängert, bis es zum Stillstand der Reaktion kam. Cholesterin, Kalzium, anorg. Phosphat, Gesamtbilirubin, Albumin, Gesamteiweiß, Harnstoff-Stickstoff, Laktat, Dehydrogenase, alk. Phosphatase und Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase wurden mit Hilfe eines Technicon-Auto-analyzers (SMA 1260) bestimmt.

Tab. 1. Klinisch-chemische Parameter nach Dauerinfusion einer 20%igen elektrolythaltigen Maltose in einer Dosierung von 0,25 g/kg/Std. über einen Zeitraum von 6 Stunden bei 6 gesunden Männern.
 Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichung oder Median und 95% Vertrauensgrenzen.
 Die fettgedruckten Zahlen sind vom Ausgangswert signifikant verschieden.

	Ausgangswert	3. Stunde	Infusionsende	1 Stunde nach Infusionsende
Maltose	—	109 (68–239)	109 (76–215)	99 (37–210)
Glukose	mg/100 ml	93 ± 7	101 ± 13	104 ± 10
Insulin	µE/ml	4,5 ± 2,3	7,8 ± 5,8	8,3 ± 1,5
Laktat	mg/100 ml	10,3 ± 3,4	6,4 (5,1–14,3)	7,7 ± 3,7–11,7
Pyruvat	mg/100 ml	0,27 (0,19–0,65)	0,22 ± 0,08	0,15 ± 0,04
Neutralfett	mg/100 ml	57 (50–180)	39 (31–76)	56 (48–149)
Cholesterin	mg/100 ml	197 ± 18	175 ± 33	186 ± 23
freies Glycerin	mg/100 ml	0,70 (0,61–1,17)	0,47 (0,4–2,23)	0,83 (0,31–1,35)
Acetacetat	mg/100 ml	0,37 ± 0,05	0,30 ± 0,04	0,42 ± 0,11
β-Hydroxybutyrat	mg/100 ml	0,74 ± 0,20	0,53 ± 0,14	0,50 (0,42–1,63)
Harnsäure	mg/100 ml	6,20 ± 1,38	5,87 ± 1,31	5,27 ± 0,24
Harnstoff-N	mg/100 ml	18 ± 4	16 ± 4	13 ± 4

(Fortsetzung Tab. 1)

	Ausgangswert	3. Stunde	Infusionsende	1 Stunde nach Infusionsende
Kalium	mval/l	4,43 ± 0,38	4,13 ± 0,37	4,32 ± 0,21
Natrium	mval/l	145 ± 3	142 ± 5	144 ± 2
Kalzium	mg/100 ml	9,9 ± 0,2	9,5 ± 0,2	9,4 ± 0,7
Chlorid	mval/l	105 (104-110)	104 (103-109)	107 ± 4,6
Phosphat	mg/100 ml	3,7 ± 0,9	3,0 ± 0,6	3,6 ± 0,4
Bikarbonat	mval/l	22 (21-25)	21 (20-24)	22 ± 1,3
Protein	g/100 ml	7 (7,0-7,7)	7 (6,5-7,2)	7 ± 0,4
Albumin	g/100 ml	4,7 (4,5-5,1)	4,5 ± 0,2	4,4 ± 0,1
Hämoglobin	g/100 ml	15,4 ± 0,7	14,8 ± 0,7	14,6 (14,4-15,7)
Erythrozyten	mm ³	4,8 (4,7-5,2)	4,8 ± 0,2	4,7 ± 0,3
Hämatokrit	%	45 ± 2	41 ± 4	41 ± 2
MCV		93 ± 5	87 ± 8	90 (88-103)
MCC		34 ± 1	35 (34-39)	33 (33-37)
Alk. Phosphatase	K. A. U.	8 (6,9-10,8)	7 ± 1,2	7 ± 1,1
LDH	W. U.	98 ± 11	85 ± 16	85 (75-120)
Bilirubin	mg/100 ml	0,62 ± 0,17	0,63 ± 0,19	0,72 ± 0,22
SGOT	K. U.	25 ± 6	21 ± 5	20 ± 6
Zink	μg/100 ml	94 ± 10	96 ± 10	86 ± 8
Magnesium	mval/l	1,55 (1,5-1,6)	1,60 (1,5-1,8)	1,70 (1,55-1,85)

Die Konzentration von Kalium, Natrium und Kalzium wurden flammenphotometrisch, die von Chlorid und Bikarbonat merkurimetrisch bzw. titrimetrisch ermittelt.

Ergebnisse

1. Verträglichkeit

Die Infusionen wurden von allen Patienten sehr gut toleriert.

2. Kohlenhydratstoffwechsel

Für die Glukose stellte sich ein Steady-state zwischen 101 und 104 mg/100 ml ein. Der Anstieg von 93 mg/100 ml und 104 mg/100 ml war nicht signifikant (Tab. 1). Die Maltosekonzentration betrug nach der 3. Stunde 109 und nach der 6. Stunde ebenfalls 109 mg/100 ml und zeigte 1 Stunde nach Infusionsende nur einen Rückgang um rund 10 mg/100 ml. Die Einzelwerte streuten jedoch so stark, daß ein einheitliches Verhalten der Maltosekonzentration im Blut nicht gefunden wurde. Überraschenderweise ergab sich rechnerisch dennoch während der Infusion ein Steady-state bei 109 mg/100 ml. Die totale Clearance betrug somit 3,8 ml/kg/min. Wegen des geringen Umsatzes war auch keine Änderung der Metaboliten des Kohlenhydratstoffwechsels, nämlich von Laktat und Pyruvat, zu erwarten (Tab. 1).

3. Fettstoffwechsel

Als Ausdruck einer geringen antiketogenen Wirkung sank die Konzentration von β -Hydroxybutyrat signifikant von 0,74 mg/100 ml auf 0,53 mg/100 ml. Die Konzentration von Acetacetat fiel geringfügig und nicht signifikant ab.

Die Konzentrationen von Neutralfett und Cholesterin lagen bei den gesunden Erwachsenen bereits im unteren Normalbereich. Dennoch kam es zu einer weiteren signifikanten Senkung, welche nicht allein durch den Verdünnungseffekt bedingt sein kann.

4. Harnsäure

Bis 1 Stunde nach Infusionsende kam es zu einem signifikanten Abfall der Harnsäurekonzentration von 6,2 auf 5,2 mg/100 ml (Tab. 1).

5. Intravasale Volumenzunahme

Als Parameter der intravasalen Volumenzunahme wurden Protein, Albumin, Hämoglobin, die Zahl der Erythrozyten, der Hämatokritwert sowie die daraus berechnete mittlere korpuskuläre Konzentration (MCC) und mittleres korpuskuläres Volumen (MCV) herangezogen. Die Hämatokritkonzentration fiel von 45 auf 41 % ab. Eine Änderung der anderen Parameter bis auf eine geringfügige Minderung der Hämoglobinkonzentration und der Albuminkonzentration wurde nicht beobachtet. Legt man die Hämatokritkonzentration zugrunde, wird eine Volumenexpansion von ca. 9 % errechnet.

6. Elektrolyte

3 Stunden nach Infusionsbeginn kam es zu einem leichten Anstieg der Kaliumkonzentration von 4,08 auf 4,43 mval/l. Die Natriumkonzentration fiel ganz gering ab, während Kalzium sich von 9,9 mg/100 ml auf 9,4 mg/

100 ml signifikant verminderte. Ebenso wurde ein signifikanter Abfall der Phosphatkonzentration beobachtet. Chlorid blieb während der gesamten Beobachtungsdauer innerhalb des Normalbereichs. Während der gesamten Infusionszeit wurde 7,1 mval Kalium/Std., 19,3 mval Natrium/Std., 0,7 mval Kalzium und 75 mg Phosphat ausgeschieden.

Die Konzentration von Zink und Magnesium änderten sich nicht, die Zinkausscheidung betrug 42 μ g, die von Magnesium 0,8 mval/Std. Eine Änderung der Bikarbonatkonzentration wurde nicht beobachtet. Bei einigen Patienten wurde auch die pH- und $p\text{CO}_2$ -Konzentration am Anfang und am Versuchsende gemessen. Eine Änderung des pH und der $p\text{CO}_2$ -Konzentration wurde nicht beobachtet.

Enzymaktivitäten von Bilirubin, die Konzentrationen der alk. Phosphatase, der LDH, des Bilirubin und der Oxalacetat-Transaminase änderten sich nicht.

7. Diuretischer Effekt

Die Zufuhr von Flüssigkeit war vom Körpergewicht abhängig. Sie lag zwischen 500 und 645 ml. Die Ausscheidung lag bei allen Probanden wesentlich höher. Sie schwankte zwischen 760 und 1300 ml. Im Durchschnitt wurden 1008 ml, d. h. 137 ± 27 ml/Std., ausgeschieden. Die Diurese war begleitet von einer erheblichen Glukosurie und Maltosurie. Die Glukoseausscheidung lag dabei 4mal so hoch wie die Maltoseausscheidung. Die stündliche Ausscheidung von Glukose betrug 2,9 g, die von Maltose 0,54 g (Tab. 2).

8. Bilanzen

Die mittlere Zufuhr von Flüssigkeit betrug 578 ± 54 ml, die mittlere Ausscheidung 958 ± 230 , die Wasserbilanz war somit mit 407 (106 bis 775) ml sehr stark negativ.

Der Verlust von Maltose betrug 3,4 % der zugeführten Menge (2,0 bis 6,3). Addiert man zu diesem Maltoseverlust die Ausscheidung von Glukose, so kommt es zu einem Gesamtkohlenhydratverlust von 27,5 % (9–40 %).

Tab. 2. Ausscheidung von Elektrolyten und Wasser nach Maltoseinfusion. Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung oder Median + 95% Vertrauensbereich.
n = 6 gesunde Männer

		Ausscheidung während der Infusion und 1 Stunde danach	Ausscheidung pro Stunde
Urinmenge	ml	1008 ± 184	137 ± 27
Glukose	g	$20,2 (7,5-38,7)$	$2,9 (1,1-5,5)$
Kalium	mval	$49,8 \pm 13,2$	$7,1 \pm 1,9$
Natrium	mval	$135,4 \pm 35$	$19,3 \pm 5,0$
Calcium	mval	$5,1 \pm 0,9$	$0,7 \pm 0,1$
Phosphat	mg	$500 (200-700)$	$75 (30-100)$
Maltose	g	$3,7 (1,9-7,7)$	$0,54 (0,28-1,26)$
Zink	μ g	$294 (104-418)$	$42 (16-58)$
Magnesium	mval	$4,8 (3,1-7,6)$	$0,80 \pm 0,27$

Die Kaliumbilanz war bei allen Patienten negativ. Durchschnittlich wurden 34,5 mval (19–46,6 mval) Kalium während der 6 Stunden ausgeschieden.

Auch die Natriumbilanz war mit einem durchschnittlichen Verlust von 87 mval (51–137 mval) in 6 Stunden sehr stark negativ. Ebenso wie die Bilanz für Natrium und Kalium negativ war, war auch die Phosphatbilanz stark negativ. Während der 6stündigen Infusionsdauer wurden 407 (107 bis 620) mg Phosphat mehr ausgeschieden.

Die Magnesiumbilanzen waren bei einem Patienten positiv, bei den übrigen 5 negativ. Eine Mittelwertberechnung war nicht möglich. Die Bilanzen bewegten sich zwischen + 0,51 bis – 4,4 mval/6 Stunden.

Wegen der überhöhten Zinkzufuhr fanden sich sehr stark positive Zinkbilanzen von $2,4 \pm 0,4$ mg/6 Stunden.

Diskussion

Die Verwertung parenteral applizierter Maltose wurde tierexperimentell, aber auch beim Menschen wiederholt untersucht. Nach den bisherigen Ergebnissen mußte man annehmen, daß eine nennenswerte Maltaseaktivität im Blut nicht vorhanden ist. Die Maltose könnte daher unverändert in alle Zellen des Organismus eindringen und intrazellulär auf Grund einer dort vorhandenen Maltaseaktivität gespalten werden und somit Glukose auf einem insulinabhängigen Weg in alle Körperzellen hineinbringen (18, 23, 26–28). Die ersten Untersucher waren daher der Ansicht, daß Maltose ein ideales Substrat für die parenterale Ernährung darstellen mußte. In der vorliegenden Untersuchung sollte nun geklärt werden, ob sich für Maltose bei intravenöser Langzeitinfusion eine konstante Maltosekonzentration im Blut einstellt und wie groß der renal eliminierte Anteil ist. In vorangehenden Untersuchungen fanden wir, daß Sorbit und Fruktose bis zu einer Zufuhrate von 0,25 g/kg/Std. und Xylit bis zu einer Dosierung von 0,125 g/kg/Std. ohne nennenswerte Stoffwechselveränderungen über Zeiträume bis zu 12 Stunden appliziert werden können (2–7, 14–17). Wir wählten daher für Maltose ebenfalls eine Zufuhrate von 0,25 g/kg/Std. Ein einheitliches Steady-state für die Maltosekonzentration im Blut stellte sich nicht ein. Bei einigen Probanden stieg die Maltose im Blut kontinuierlich an, was als Zeichen einer überhöhten Zufuhrate gewertet werden muß.

Überraschend hoch war die Ausscheidung von Glukose, obwohl zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung eine Hyperglykämie bestand. Man muß also annehmen, daß innerhalb der Niere die Maltose zu Glukose gespalten wird und nicht mehr renal reabsorbiert werden kann. Gleichzeitig mit der hohen Glukosurie wird eine vermehrte Ausscheidung von Natrium, Kalium, Kalzium und Phosphat beobachtet, wie wir sie auch nach hochdosierter Infusion verschiedener Kohlenhydrate und Kohlenhydratkombinationslösungen gefunden hatten (14, 15, 17). Auf Grund dieser Untersuchungen ist Maltose als Substrat für die parenterale Ernährung geeignet. In weiteren Untersuchungen soll geklärt werden, ob der diuretische Effekt therapeutisch nutzbar gemacht werden kann.

Obwohl im Durchschnitt nur 578 ± 54 ml Flüssigkeit infundiert wurden, wurde während des Zeitraumes von 6 Stunden über 1 l Flüssigkeit

ausgeschieden. Die Flüssigkeitsbilanz war mit fast $\frac{1}{2}$ l bei allen Patienten einheitlich negativ. Da gleichzeitig Natrium, Kalium und Phosphat vermehrt ausgeschieden wurden, kann man annehmen, daß eine osmotisch induzierte Diurese vorliegt. Diese verstärkte diuretische Wirkung kommt nicht über eine Erhöhung der Blutosmolarität zustande, sondern durch eine vermehrte Freisetzung von Glukose aus Maltose in der Niere selbst. Ein solcher Mechanismus zur Auslösung einer diuretischen Wirksamkeit ist bisher noch nicht beschrieben worden.

Zusammenfassung

Maltose wurde mit einer Zufuhr rate von 0,25 g/kg/Stunde als 20 %ige elektrolythaltige Lösung über einen Zeitraum von 6 Stunden infundiert. Die Maltosekonzentration stieg bis zum Infusionsende auf 109 mg/100 ml an. Die Maltoseausscheidung betrug 3,7 g/7 Stunden. Eine Änderung der Blutkonzentration von Glukose und Insulin wurde nicht gefunden. Überraschenderweise fand sich eine starke Glukosurie von 20,2 g/7 Stunden. Die Glukosurie führte zu einer deutlichen Steigerung der Diurese auf 137 ± 27 ml/Stunde. Gleichzeitig wurden $49,8 \pm 13,2$ mval Kalium und $135,4 \pm 35$ mval Natrium/7 Stunden ausgeschieden. Durch die intravenöse Applikation von Maltose wird eine osmotische Diurese über eine Glukosurie ohne Hyperglykämien induziert.

Summary

6 healthy subjects received a 20 % electrolyte containing maltose solution over a period of 6 hours. The concentration of maltose rose up to 109 (76–215 mg/100 ml). During the infusion period 3,7 (1,9–7,7) g maltose were excreted. The concentration of glucose and insulin was not altered, although the renal glucose loss was 20,2 (7,5–38,7) g. In the same period $49,8 \pm 13,2$ mval potassium and $135,4 \pm 35$ mval sodium were eliminated. Maltose induced an osmotic diuresis which was not caused by hyperglycemia. Such a type of osmotic substance has not been described before.

Literatur

1. Aono, K., et al., Jap. J. Anesthesiol. **23**, 797 (1974). – 2. Berg, G., H. Bickel, F. Matzkies, Dtsch. Med. Wschr. **98**, 602 (1973). – 3. Berg, G., F. Matzkies, D. Bergner, Klin. Wschr. **51**, 1124 (1973). – 4. Berg, G., F. Matzkies, H. Bickel, R. Zeilhofer, Z. Ernährungswiss. Suppl. **15**, 47 (1973). – 5. Berg, G., F. Matzkies, H. Bickel, Dtsch. med. Wschr. **99**, 633 (1974). – 6. Berg, G., F. Matzkies, H. Heid, M. Connolly, Z. Ernährungswiss. **14**, 64 (1975). – 7. Berg, G., F. Matzkies, H. Heid, W. Fekl, Z. Ernährungswiss. **14**, 163 (1975). – 8. Cantanzaro, R., et al., Ann. Ist. Sup. Sanit. **2**, 408 (1966). – 9. Dencker, H., et al., Scand. J. Gastroenterol. **7**, 707 (1972). – 10. Fujawara, H., et al., Clin. Endocrinol. (Tokyo) **20**, 1101 (1972). – 11. Joshikawa, K., et al., Jap. J. Anesthesiol. **22**, 1341 (1973). – 12. Kobayashi, T., et al., Jap. J. Anesthesiol. **23**, 1090 (1974). – 13. Lind, T., et al., Proc. Nutr. Soc. **28**, 64 (1969). – 14. Matzkies, F., Z. Ernährungswiss. **14**, 184 (1975). – 15. Matzkies, F., Z. Ernährungswiss. **13**, 113 (1974). – 16. Matzkies, F., G. Berg, Infusionstherapie **1**, 545 (1973/74). – 17. Matzkies, F., H. Heid, W. Fekl, G. Berg, Z. Ernährungswiss. **14**, 53 (1975). – 18. Oneda, A., et al., Tohoku J. Exp. Med. **112**, 141 (1974). – 19. Tanaka, S., et al., Jap. J. Anesthesiol. **23**, 700 (1974). – 20. Tanaka, S., et al., Jap. J. Anesthesiol. **22**, 21 (1973). – 21. Toyotu, T., Tohoku J. Exp. Med. **114**, 61 (1974). – 22. Toyota, T., et al., Tohoku J. Exp. **104**, 325 (1971). – 23. Weser, E., M. H. Slesenger, J. clin. Invest. **46**, 499 (1967). – 24. Yoshida, H., et al., Folia Endocrinol. Jap. **50**, 215 (1974). – 25. Yoshimura, N. N., et al., J. Nutr. **103**, 1256 (1973). –

26. Young, E. A., et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. **38**, 181 (1974). – 27. Young, J. M., et al., Endocrinology **86**, 426 (1970). – 28. Young, J. M., E. Weser, J. clin. Invest. **50**, 986 (1971). – Während der Drucklegung wurden 2 weitere Arbeiten über die Wirkung parenteral applizierter Maltose bekannt: 1. Förster, H., S. Hoos, Europ. J. Intensive Care Medicine **1**, 141–144 (1975). – 2. Förster, H., I. Hoos, S. Boecker, B. Michel, Infusionstherapie **2**, 385 (1975).

Anschrift für die Verfasser:

Prof. Dr. G. Berg, Med. Klinik u. Poliklinik d. Univ. Erlangen-Nürnberg, Forschungsabteilung f. Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten, Krankenhausstraße 12, 8520 Erlangen