

*Zentrum der Biologischen Chemie der Universität Frankfurt/Main*

## **Tierexperimentelle Untersuchungen zur parenteralen Verwertung von Maltose**

*H. Förster und I. Hoos*

Mit 10 Abbildungen und 4 Tabellen

(Eingegangen am 23. Januar 1976)

Die Kohlenhydrate dienen in der parenteralen Ernährung als die wichtigsten Kalorienträger, solange die Verwendung von Fettemulsionen zu diesem Zweck nur mit starken Einschränkungen möglich ist. Ein wesentlicher Nachteil der bei der parenteralen Applikation gebräuchlichen Kohlenhydratlösungen ist das niedrige Molekulargewicht der zu diesem Zweck verwendeten Monosaccharide und Polyalkohole. Durch den dementsprechend hohen osmotischen Druck der Infusionslösungen kann es bei Zufuhr über periphere Venen zu Venenreizungen kommen. Eine mögliche Alternative zu den Monosacchariden wäre die Verwendung von Disacchariden und von Polysacchariden. Allerdings werden Lactose und Saccharose nach parenteraler Zufuhr annähernd vollständig im Harn ausgeschieden (1, 12), sie sind daher für Infusionszwecke vollständig ungeeignet. Günstigere Bedingungen liegen bei Maltose und bei den entsprechenden Oligosacchariden vor. Die bisherigen tierexperimentellen Untersuchungen ergaben einen gegenüber Glucose nur wenig eingeschränkten Umsatz (1, 3, 13, 14).

Der Abbau parenteral zugeführter Maltose erfolgt vorwiegend über die lysosomale  $\alpha$ -Glucosidase der Leberparenchymzellen („saure Maltase“) und über eine  $\alpha$ -Glucosidase der Nierenepithelien (8, 11). Die Zytoplasmamembranen anderer Organe sind wahrscheinlich vollständig impermeabel für Maltose, die dort ebenfalls vorhandene „saure“ Maltase kann somit nicht auf das parenteral verabreichte Substrat einwirken. Eine intravasculäre Hydrolyse von Maltose ist ebenfalls wenig wahrscheinlich. Die lysosomale Maltase ( $\alpha$ -Glykosidase) wird wegen ihres pH-Optimums bei 4 aus als „saure Maltase“ bezeichnet, ihr Fehlen ist charakteristisch für die Glykogenspeicherung (8) bei Pompescher Erkrankung (Glykogenose Typ II). Das Nierenenzym hat hingegen das pH-Optimum im Neutralbereich (11), wahrscheinlich ist dieses Enzym nicht identisch mit der sauren Maltase der anderen Organe, wahrscheinlich ist es auch nicht lysosomalen Ursprungs. Möglicherweise besteht eine Beziehung zu den membranständigen Verdauungsenzymen der Darmepithelzellen.

Die enge Verwandtschaft zwischen Darmepithelzellen und Nierentubuluszellen drückt sich unter anderem darin aus, daß häufig Transportsysteme in beiden Organen gemeinsam ausfallen, z. B. Kopplung von Glucosemalabsorption und renaler Diabetes (2).

Andere Organe als Leber und Niere kommen somit nach den vorliegenden Untersuchungen für eine Spaltung von parenteral zugeführter Maltose voraussichtlich nicht in Frage. Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, zunächst mittels Perfusion der isolierten Rattenleber die Bedeutung dieses Organs für die Maltosehydrolyse zu klären. Ferner sollte in dreistündigen Infusionsversuchen am lebenden Tier die maximale Umsatzkapazität für Maltose bestimmt werden. Bei 72stündigen Dauerversuchen sollte anschließend das Verhalten von Maltose im Langzeitversuch festgestellt werden. Durch Verwendung von diabetischen Tieren sollte ferner untersucht werden, ob Maltose unter diesen Bedingungen Vorteile gegenüber Glucose hat.

### Material und Methode

Die Untersuchungen wurden mit männlichen Sprague-Dawley-Ratten (Hoe SPR Kf [SPF 71 Sprague]) von 280–340 g Körpergewicht durchgeführt. Den Versuchstieren wurde jeweils 24 Std. vor Versuchsbeginn Nahrung und Wasser entzogen. Der Diabetes wurde drei Tage vor Versuchsbeginn durch i.v. Injektionen von 30 mg Streptozotocin pro kg Körpergewicht erzeugt.

Bei den dreistündigen Versuchen wurde bei den nembutalnarkotisierten Tieren 0,3; 0,6 oder 1,2 g Maltose pro Stunde über einen in der V. jugularis liegenden Katheter infundiert (jeweils 6 ml als 5 %ige, 10 %ige oder 20 %ige Lösung). Die Blutentnahmen während des Versuchs erfolgten aus dem Schwanz. Bei einem Teil der Tiere wurde am Ende des Versuchs aus der Leber Material für Gefrierstopppuntersuchungen entnommen. Andere Tiere wurden aus der Bauchorta ausgeblutet.

Bei den 72-Std.-Infusionen wurden die nichtnarkotisierten Tiere in Stoffwechselkäfigen fixiert (siehe auch 6). Die Infusion der 20 %igen Maltoselösung erfolgte über einen in der Vena jugularis liegenden Silikonkatheter. Am Ende des Versuchs (nach 72 Std.) wurden die Tiere über die Bauchorta ausgeblutet. Während der Infusion erfolgten regelmäßige Blutentnahmen aus dem Schwanz.

Die Leberperfusionen wurden mit einer nach Hems et al. (7) modifizierten Methode (5) in situ durchgeführt. Als Sauerstoffträger wurde 1:1 mit frisch entnommenem Rattenblut gemischte Krebs-Ringer-Lösung (mit Zusatz von 6 % Haemacceel) verwendet. Die Maltose wurde als „Dauerinfusion“ in die Perfusionslösung zugeführt. Blutentnahmen erfolgten stündlich aus dem rezirkulierten System.

Glucose wurde mit Hexokinase/Glucose-6-Phosphatdehydrogenase nachgewiesen. Maltose wurde im gleichen Ansatz durch Zusatz von Maltase gemessen (siehe auch 3). Die übrigen Standardmethoden sind in früheren Arbeiten ausgeführt (4, 5, 6, 9).

### Ergebnisse

#### 1. Dreistündige Infusionen

Bei allen verwendeten Infusionsgeschwindigkeiten stellte sich im Tierversuch rasch ein Steady-state für Maltose ein. Dies galt selbst für die hohe Infusionsrate von 1,2 g/Std., was einer Dosierung von etwa 3,6 g/kg Körpergewicht und Stunde entspricht (Abb. 1). Allerdings wurden hierbei relativ hohe Maltosekonzentrationen im Blut der Versuchstiere erreicht (über 500 mg/100 ml).

Während der Maltoseinfusion kam es bei den Tieren zu einem mäßigen Anstieg der Blutglucosekonzentration, wobei eine gewisse Beziehung zur

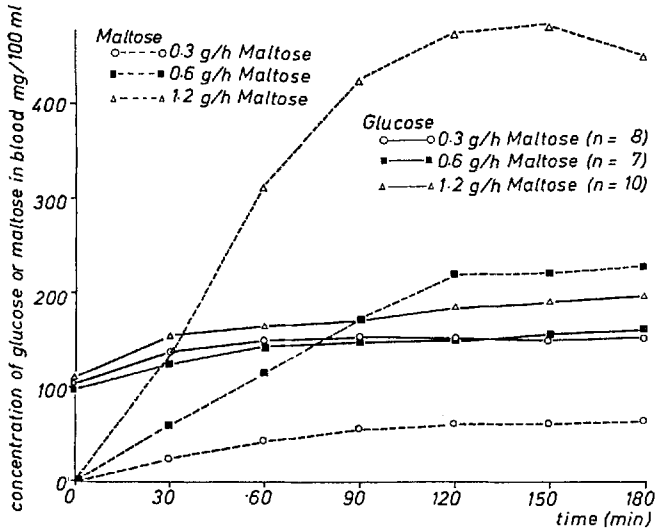


Abb. 1. Konzentration von Glucose oder Maltose im Blut während dreistündiger intravenöser Infusion von Maltose bei narkotisierten Ratten.

infundierten Maltosemenge bestand (Abb. 1). Daß es sich hierbei um aus der Maltose stammende Glucose handelt, wird dadurch unterstrichen, daß bei Mannitinfusionen die Blutglucosekonzentration nicht ansteigt (Förster, unveröffentlicht).

Eine Erhöhung der Lactatkonzentration im Blut als Stoffwechselwirkung der infundierten Maltose wurde nur bei der höchsten verwendeten Dosierung festgestellt (Abb. 2). Die Konzentration der Fettsäuren im Se-

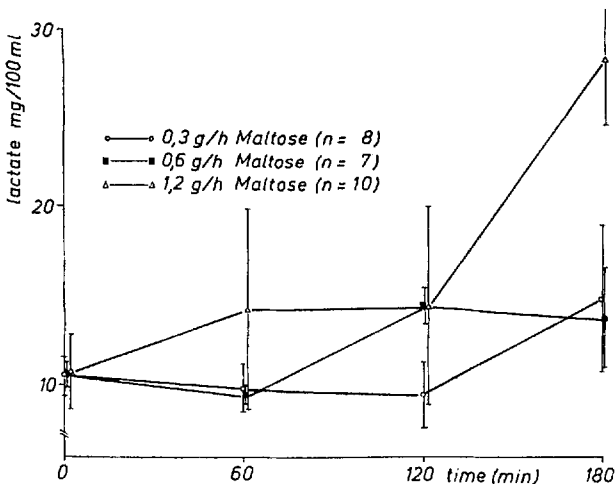


Abb. 2. Konzentration von Lactat im Blut während dreistündiger intravenöser Infusion von Maltose bei narkotisierten Ratten.

Tab. 1. Einfluß von dreistündigen Infusionen von Glucose oder von Maltose auf die Glykogenkonzentration in der Leber in mg/g ( $\bar{x} \pm s$ ).

Konzentration der Infusionslösung	5%	10%	20 %
Glucose	14,9 $\pm$ 4,8 (n = 12)	19,8 $\pm$ 7,4 (n = 15)	31,2 $\pm$ 6,3 (n = 14)
Maltose	34,1 $\pm$ 9,9 (n = 11)	30,1 $\pm$ 4,3 (n = 8)	28,7 $\pm$ 12,4 (n = 7)

rum wurde – parallel zu Versuchen mit Glucose – durch alle verwendeten Maltosedosierungen stark erniedrigt. Die hepatische Verwertung von Maltose wird außerdem durch die hohen Leberglykogenkonzentrationen bei den mit Maltose infundierten Versuchstieren bestätigt. Die Lebern der Vergleichstiere waren nach 24 Std. Hunger (d. h. vor Infusionsbeginn) praktisch glykogenfrei (Tab. 1). Aus dieser Tabelle ist ferner zu entnehmen, daß die Glykogenkonzentration auch bei niedriger Dosierung der Maltoseinfusion und bei annähernd normaler Blutglucosekonzentration bereits maximal ist.

## 2. Dauerinfusionen bei stoffwechselgesunden Ratten

Die Maltosekonzentration im Blut stellte sich bei den Dauerinfusionen an stoffwechselgesunden fixierten Ratten auf Werte um 40–50 mg/100 ml ein (Abb. 3). Diese Konzentration ist bei einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,23 g/Std. vergleichbar mit 60–65 mg/100 ml bei dreistündigen Infusionen mit 0,3 g/Std.

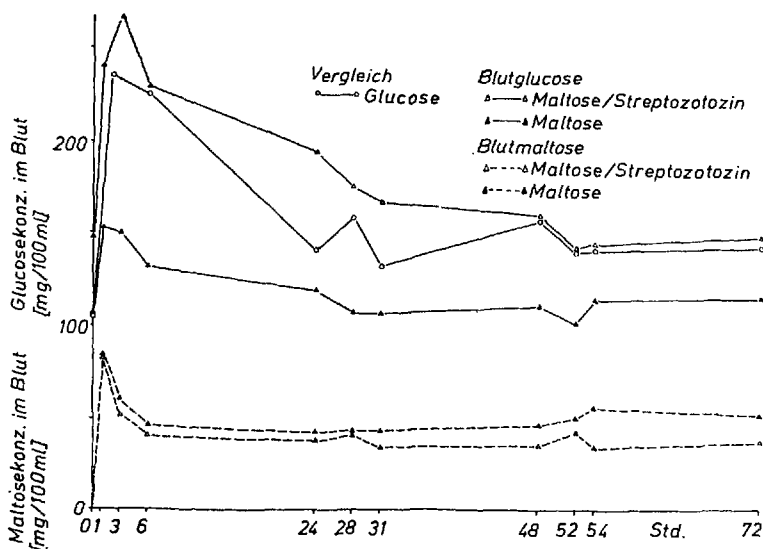


Abb. 3. Konzentration von Maltose und von Glucose bei stoffwechselgesunden Ratten und bei Ratten mit Streptozotocindibabetes (30 mg/kg KG) während intravenöser Infusion von Maltose (5,6 g/Tag).

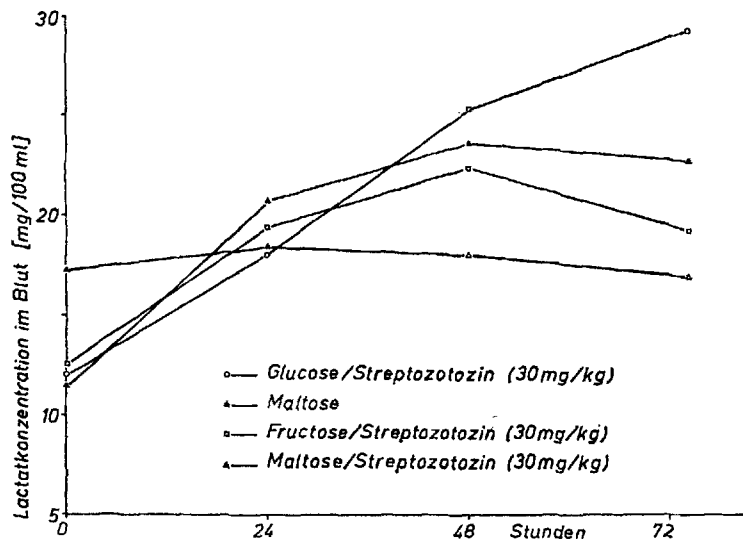


Abb. 4. Konzentration von Lactat im Blut bei stoffwechselgesunden Ratten und bei Ratten mit Streptozotocindiabetes (30 mg/kg KG) während intravenöser Infusion von Maltose, Glucose oder Fructose (jeweils 5,6 g/Tag).

Der etwas raschere Anstieg der Maltosekonzentration im Blut zu Beginn der Dauerinfusionen (auf 80 mg/100 ml) ist technisch bedingt (Freispielen der am Vortag eingelegten Katheter). Auch die initiale Erhöhung der Blutglucosekonzentration auf etwa 150 mg/100 ml ist den Veränderungen bei den dreistündigen Infusionen vergleichbar (Abb. 1). Insgesamt ist die Glucosekonzentration im Blut während der Maltoseinfusionen bei Ratten nur wenig niedriger als diejenige bei einer gleichdosierten Glucoseinfusion (Abb. 4).

Tab. 2. Tägliche Ausscheidung von Glucose und Maltose während dreitägiger Infusion von Glucose oder Maltose in g pro Tag ( $\bar{x} \pm s$ ). Gesamte infundierte Zuckermenge: 5,6 g/Tag; G = Glucoseausscheidung; M = Maltoseausscheidung.

	1. Tag	2. Tag	3. Tag
Glucoseinfusion (n = 18)	0,85 ± 0,03 (15,2%)	0,064 ± 0,010 (1,1%)	0,049 ± 0,008 (0,9%)
Maltoseinfusion (n = 15)	0,051 ± 0,052 (G) 0,145 ± 0,038 (M)	0,046 ± 0,021 (G) 0,149 ± 0,076 (M)	0,159 ± 0,167 (G) 0,193 ± 0,130 (M)
gesamt:	0,196 (3,5%)	0,195 (3,5%)	0,325 (6,3%)
Maltoseinfusion (streptozotocin- diabetische Tiere, n = 12)	1,111 ± 0,970 (G) 0,412 ± 0,323 (M)	0,693 ± 0,905 (G) 0,565 ± 0,376 (M)	0,362 ± 0,767 (G) 0,764 ± 0,560 (M)
gesamt:	1,532 (27,2%)	1,258 (22,5%)	1,126 (20,1%)

Tab. 3. Harnstoffausscheidung während dreitägiger Infusion von Glucose oder Maltose bei stoffwechselgesunden Ratten oder bei Tieren mit Streptozotocindiabetes (Angaben in g pro Tag;  $\bar{x} \pm s$ )

	1. Tag	2. Tag	3. Tag
Glucoseinfusionen (n = 18)	0,58 $\pm$ 0,05	0,61 $\pm$ 0,048	0,55 $\pm$ 0,07
Maltoseinfusionen (n = 15)	0,50 $\pm$ 0,09	0,45 $\pm$ 0,09	0,52 $\pm$ 0,14
Maltoseinfusionen Streptozotocindiabetes (n = 12)	0,49 $\pm$ 0,13	0,52 $\pm$ 0,09	0,57 $\pm$ 0,11

Im Sammelharn wurde neben Maltose auch Glucose gefunden. Die Glucoseausscheidung ist am zweiten und dritten Tag geringer als bei gleichdosierten Glucoseinfusionen (Tab. 2).

Die Gesamtzuckerausscheidung war auf jeden Fall verhältnismäßig gering, sie lag an den beiden ersten Tagen unter 5 % und nur am dritten Tag über 5 %. Bemerkenswert ist, daß am dritten Tag sowohl die Maltoseausscheidung ansteigt wie auch die Glucoseausscheidung (Tab. 2).

Die Harnstoffausscheidung war mit den Ergebnissen von Glucoseinfusionen vergleichbar (Tab. 4), sie lag deutlich niedriger als bei Vergleichsuntersuchungen (Infusion von Kochsalzlösungen). Daraus ist abzuleiten, daß die retinierte Maltose von den Versuchstieren auch umgesetzt worden ist, da bei der Ratte ein stickstoffsparender Effekt ausgeübt wird. Diese Schlußfolgerung wird durch die verhältnismäßig niedrigen Harnstoffwerte im Serum ebenfalls bestätigt.

Die Konzentration der Serumlipide (Triglyceride, Gesamtfett, Cholesterin) war am Ende der Infusion sehr niedrig, das liegt sicherlich teilweise an der kalorisch unzureichenden Nahrungszufuhr.

Die Bilirubinkonzentration war normal, die GOT war, wie bei anderen langdauernden Dauerinfusionen, leicht erhöht. Dies kann jedoch nicht im Sinne eines Leberschadens gedeutet werden (siehe auch 6).

Tab. 4. Verschiedene Serumwerte nach dreitägiger Infusion von Glucose oder Maltose bei stoffwechselgesunden oder bei streptozotocindiabetischen Ratten ( $\bar{x} \pm s$ ).

	Glucose (n = 18)	Maltose (n = 15)	Maltose/Diabetes (n = 12)
Bilirubin (mg/100 ml)	0,21 $\pm$ 0,08	0,075 $\pm$ 0,051	0,11 $\pm$ 0,06
SGOT (mU/ml)	35,2 $\pm$ 14,8	37,7 $\pm$ 4,2	80,4 $\pm$ 14,2
Harnstoff (mg/100 ml)	46,6 $\pm$ 4,3	26,7 $\pm$ 6,8	34,6 $\pm$ 12,0
Ges. Eiweiß (mg/100 ml)	5,9 $\pm$ 0,5	5,5 $\pm$ 0,4	6,0 $\pm$ 0,2
Phosphat (mg/100 ml)	5,6 $\pm$ 0,9	5,9 $\pm$ 0,6	7,7 $\pm$ 0,6
Ges. Lipide (mg/100 ml)	321,0 $\pm$ 57,7	272,5 $\pm$ 48,4	417,0 $\pm$ 83,0
Neutralfett (mg/100 ml)	62,4 $\pm$ 11,3	54,9 $\pm$ 22,0	49,0 $\pm$ 14,4
Cholesterin (mg/100 ml)	82,4 $\pm$ 20,4	62,3 $\pm$ 14,6	93,6 $\pm$ 17,2

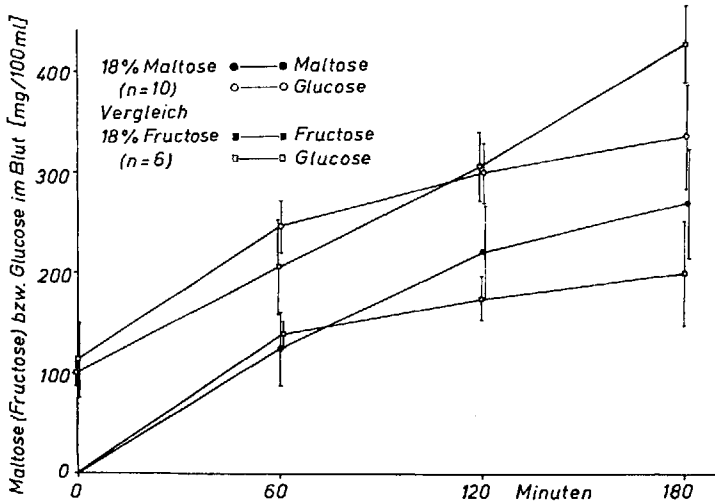


Abb. 5. Konzentration von Glucose und von Maltose bzw. Fructose bei isoliert perfundierter Rattenleber.

### 3. Dauerinfusionen bei streptozotocindiabetischen Ratten

Bei den streptozotocindiabetischen Ratten ist der Anstieg der Blutglucosekonzentration noch deutlicher ausgeprägt als bei den stoffwechselgesunden Tieren (Abb. 3). Ebenso hohe Werte wie bei gleichdosierten Glucoseinfusionen werden bei streptozotocindiabetischen Tieren allerdings nicht erreicht. Die Maltosekonzentration im Blut ist hingegen im Vergleich zu stoffwechselgesunden Tieren eher vermindert, die Werte sind

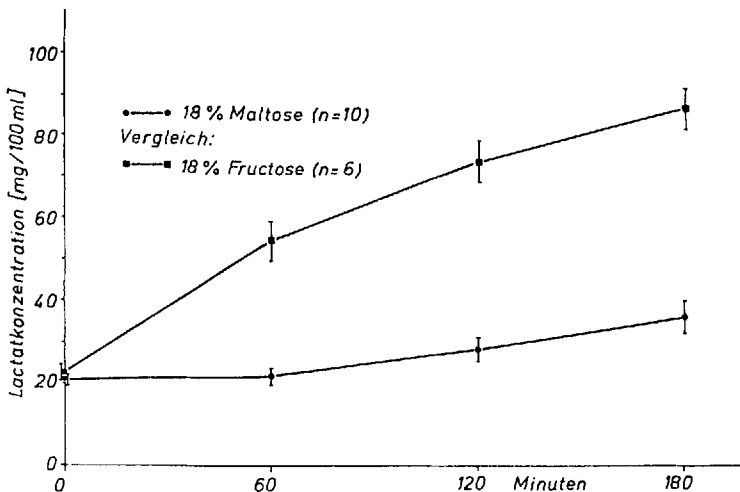


Abb. 6. Konzentration von Lactat im Blut bei „Dauerinfusion“ von Maltose bzw. Fructose bei isoliert perfundierter Rattenleber.

um 5–10 mg/100 ml niedriger (Abb. 3). Die Glucoseausscheidung im Harn ist am ersten Tag relativ hoch, sie wird dann von Tag zu Tag geringer (Tab. 2).

Hingegen nimmt die Maltoseausscheidung von Tag zu Tag deutlich zu. Auch ist die Maltoseausscheidung bei den diabetischen Tieren wesentlich höher als bei den stoffwechselgesunden Versuchstieren (Tab. 2). Die gesamten Zuckerverluste über den Harn betragen bei den diabetischen Tieren 20–30 % der intravenös applizierten Menge. Am dritten Tag werden ca. 12 % der intravenös zugeführten Menge allein in Form von Maltose ausgeschieden (Tab. 2). Die Harnstoffausscheidung war etwa in der gleichen Größenordnung wie bei den stoffwechselgesunden Vergleichstieren (Tab. 4). Der stickstoffsparende Effekt wurde demnach auch bei diesen Versuchen deutlich. Die Harnstoffkonzentration im Serum war allerdings etwas höher als bei den stoffwechselgesunden Tieren (Nierenschaden durch Streptozotocin?).

Die Konzentration der Serumlipide zeigte keine Besonderheiten (Tab. 4). Die Bilirubinkonzentration blieb ebenfalls auf den niedrigen Werten, wie sie bei Ratten in der Regel gemessen werden. Die Aktivität der GOT war hingegen leicht erhöht (siehe oben). Doch sollte auch bei diesem Versuch ein Leberschaden nicht in Betracht gezogen werden, da bei Vergleichsuntersuchungen ebenfalls erhöhte Werte gefunden wurden.

#### 4. Leberperfusionen

Der kontinuierliche Anstieg der Glucosekonzentration im Perfusionsmedium ist bei den nüchternen Ratten (d. h. bei glykogenfreier Leber) ein sicherer Beweis für die rasche hepatische Hydrolyse der Maltose (Abb. 5). Gleichzeitig kann festgestellt werden, daß – parallel zu Untersuchungen mit Glucose – die aus Maltose stammende Glucose offensichtlich in der Leber nicht direkt metabolisiert werden kann. Die Gesamtmarkierung bleibt konstant, wie dies auch bei Glucoseinfusionen festgestellt werden kann. Bei Verwendung von Glucoseaustauschstoffen (Fructose, Sorbit, Xylit) ist hingegen parallel zum Verschwinden der Substanzen aus dem Blut auch eine Abnahme der Radioaktivität festzustellen. Der geringe Anstieg der Lactatkonzentration bei den Versuchen mit Maltose (Abb. 6) ist wohl auf die erhaltene glykolytische Aktivität der als Sauerstoffträger verwendeten Blutkörperchen (frisches Rattenblut) zurückzuführen. Es soll darauf hingewiesen werden, daß im frischen Gesamtblut auch die glykolytisch besonders aktiven Leukozyten enthalten sind.

Die übrigen Werte (Anstieg der Phosphatkonzentration und der Kaliumkonzentration) weisen auf einen gewissen Mangel der Leber an energieliefernden Substraten hin. Lediglich das durch Glykolyse der Blutzellen gebildete Lactat und Pyruvat ist für den Stoffwechsel verfügbar, der leberspezifische niedrige L/P-Quotient stellte sich während des Versuchs ein, während zu Beginn (trotz Begasung) ein blutspezifischer hoher L/P-Quotient vorhanden ist.

#### 5. Untersuchungen mit Gefrierstopp

Während der Maltoseinfusionen kommt es bei den narkotisierten Tieren zu einem Anstieg der Konzentration von Glucose-6-Phosphat in der



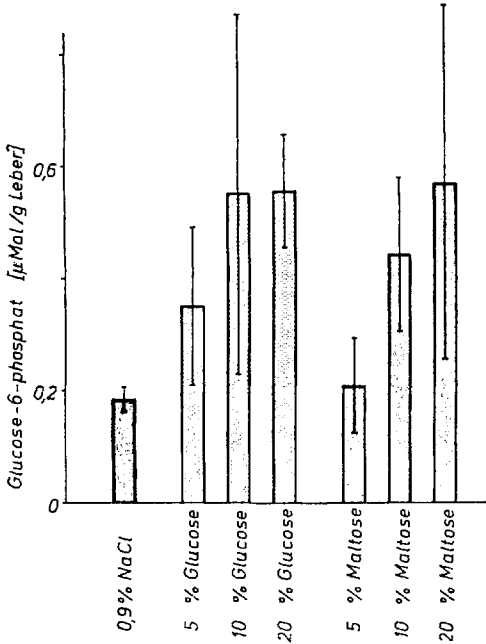


Abb. 7. Einfluß einer dreistündigen Infusion von Glucose bzw. von Maltose auf die Glucose-6-Phosphatkonzentration der Leber bei Ratten.

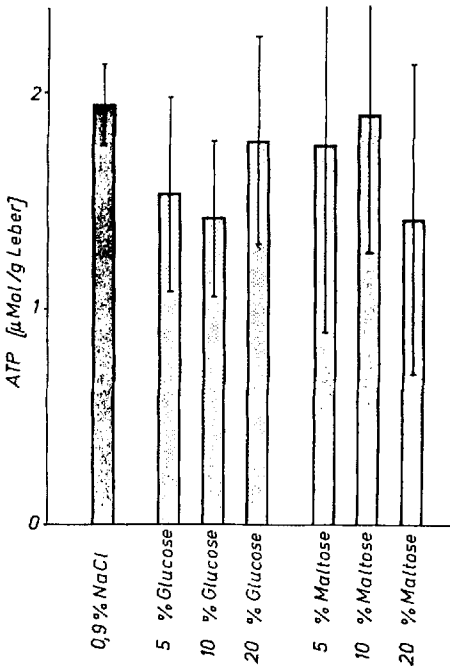


Abb. 8. Einfluß einer dreistündigen Infusion von Glucose bzw. von Maltose auf die ATP-Konzentration der Leber bei Ratten.

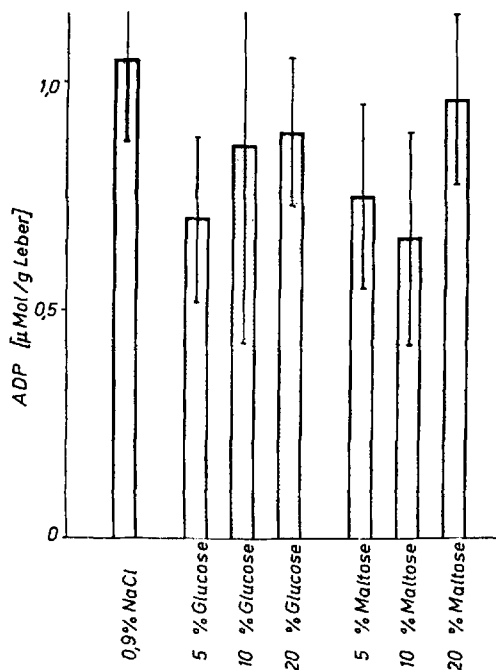


Abb. 9. Einfluß einer dreistündigen Infusion von Glucose bzw. von Maltose auf die ADP-Konzentration der Leber bei Ratten.

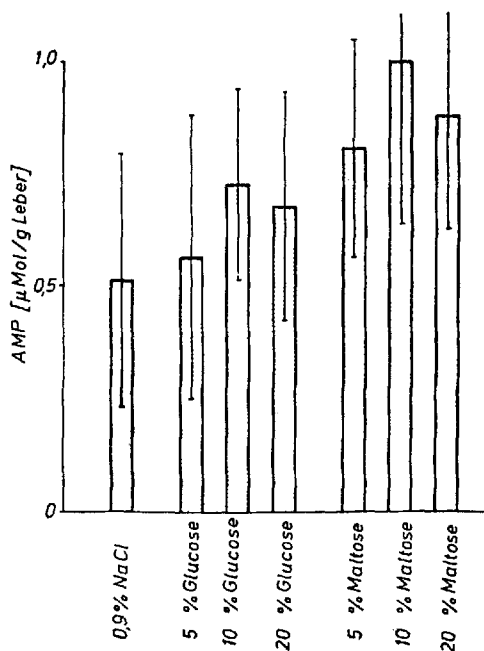


Abb. 10. Einfluß einer dreistündigen Infusion von Glucose bzw. von Maltose auf die AMP-Konzentration der Leber bei Ratten.

Leber, welcher den Veränderungen bei Glucoseinfusionen vergleichbar ist (Abb. 7). Ebenso wie bei Glucoseinfusionen sind andererseits keine wesentlichen Veränderungen bei den Adeninnukleotiden (Abb. 8, 9, 10) festzustellen.

Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß der Umsatz von Maltose nach vorangehender Hydrolyse zu Glucose ähnlich verläuft wie derjenige von Glucose. Eine engere Beziehung zu den Glucoseaustauschstoffen (Fructose, Sorbit, Xylit) ist unwahrscheinlich, da bei Infusion dieser Substanzen die Glucose-6-Phosphatkonzentration nicht wesentlich ansteigt (*Förster*, unveröffentlicht), die ATP-Konzentration hingegen teilweise extrem absinkt.

### Diskussion

Die tierexperimentellen Untersuchungen machen deutlich, daß parental zugeführte Maltose von der Ratte in relativ hohem Umfang hydrolysiert und auch verwertet werden kann. Dies zeigt sich sowohl bei den dreistündigen hochdosierten Infusionen (Abb. 1) wie auch bei den Langzeituntersuchungen (Abb. 3). Bei den Leberperfusionen ist ebenfalls eine hohe Hydrolyserate festzustellen, wie der rasche Anstieg der Blutglucosekonzentration zeigt (Abb. 5).

Die bei der Maltosehydrolyse freigesetzte Glucose kann am intakten Tier offenbar gut verwertet werden (Abb. 1). Trotz hoher Zufuhr rate ist die renale Ausscheidung von Maltose und Glucose recht gering (Tab. 2). Bei der isoliert perfundierten Rattenleber kann die aus Maltose stammende Glucose jedoch nicht mehr umgesetzt werden, was auch für direkt zugeführte Glucose für das isoliert perfundierte Organ festgestellt wurde (6). Hingegen werden die sog. Glucoseaustauschstoffe Fructose, Sorbit und Xylit zwar ebenfalls über die Leber in den Stoffwechsel einbezogen, jedoch kann auch die isoliert perfundierte Leber einen wesentlichen Teil dieser Substanzen für ihren Energiestoffwechsel verwerten (6). Es ist daher aus diesem Grund fraglich, ob die beim Menschen gesicherten Vorteile der Glucoseaustauschstoffe in der Postaggressionsphase (2, 5, 6) auch für Maltose gelten könnten, selbst wenn bei gesunden Probanden ein ausreichender Umsatz festgestellt werden könnte.

Der rasche Blutglucoseanstieg bei den dreistündigen Versuchen bei der Ratte spricht eher gegen diese Annahme (Abb. 1). Wir hatten bereits früher darauf hingewiesen, daß Parallelen zwischen dem Umsatz in der perfundierten Rattenleber und dem Verhalten der Leber im „Stoffwechsel“ bestehen (5, 6).

Beim intakten Tier wird auch ein deutlicher stickstoffsparender Effekt ausgeübt, der Eiweißkatabolismus wird sogar bei den Versuchstieren mit mäßigem Diabetes mellitus gehemmt (Tab. 4). Es ist jedoch darauf hinzuweisen, daß bei der gewählten niedrigen Streptozotocindosierung nur ein partieller Ausfall der B-Zellen hervorgerufen wird. Es ist also noch Insulin verfügbar.

Diese Befunde eines guten Umsatzes von Maltose beim intakten Versuchstier stehen im Einklang mit früheren Befunden anderer Autoren. Sowohl für Maltose wie auch für Maltotriose waren im Tierexperiment hohe Umsatzraten festgestellt worden (3, 10, 13, 14). Bei Untersuchungen

mit radioaktiv markierter Maltose wurde nachgewiesen, daß der Umsatz von Maltose beim Versuchstier sogar mit dem Umsatz von Glucose vergleichbar ist. Hingegen wird Maltose beim Menschen deutlich langsamer in den Stoffwechsel einbezogen als Glucose, wie ebenfalls mit markierten Verbindungen nachgewiesen worden war (13). Auch eigene Infusionsuntersuchungen mit einer relativ niedrigen Dosierung von 0,25 g/kg Körpergewicht beim Menschen führten zu dem Ergebnis einer unzureichenden Verwertung von Maltose (3).

Andere frühere Untersuchungen am Menschen wurden mit sog. „Stoßinfusionen“ in einer niedrigen Dosierung von 25 g durchgeführt. Unter diesen Bedingungen war über einen relativ langen Zeitraum Maltose im Blut nachweisbar (13). Die langsame Hydrolyse von Maltose beim Menschen drückt sich auch darin aus, daß im Gegensatz zur Ratte die Blutglucosekonzentration während Maltoseinfusionen beim Menschen nur wenig verändert wird (3); sogar bei diabetischen Probanden war kein wesentlicher Einfluß festzustellen (16). Daneben wird beim Menschen ein verhältnismäßig großer Anteil der infundierten Maltose (als Maltose und auch als Glucose) im Harn ausgeschieden (3). Als Ursache für die Glucoseausscheidung bei Maltoseinfusionen gibt es verschiedene Möglichkeiten. Durch den Zusatz eines Desinfiziums wurde bei den Tierversuchen eine bakterielle Einwirkung zunächst ausgeschlossen. Bei den Humanversuchen (3) erfolgten die Analysen so rasch, daß eine bakterielle Einwirkung ebenfalls unwahrscheinlich war. Daneben ist es möglich, daß Maltose in den Nierentubuluszellen direkt hydrolysiert und die dabei freigesetzte Glucose dann nicht mehr ausreichend rückresorbiert werden kann und dadurch im Harn verlorengeht. Die andere Möglichkeit besteht in einer Hemmung des tubulären Glucosetransportsystems durch Maltose. Diese Möglichkeiten sollen weiter untersucht werden.

Es ist aus den angeführten Gründen sicherlich nicht gerechtfertigt, die auch von uns festgestellte gute Verwertungsrate von Maltose im Tierversuch voll auf den Menschen zu übertragen. Die bislang vorliegenden eigenen Ergebnisse beim Menschen (3) sprechen eher gegen eine Eignung von Maltose für die Infusionstherapie, während anhand der tierexperimentellen Befunde die Verwendung von Maltose mit niedrigerem osmotischen Druck gegenüber Glucose bevorzugt werden könnte. Es sollte jedoch auch hinsichtlich der Ergebnisse der Tierversuche eingeschränkt werden, daß Maltose oder auch Glucoseoligosaccharide aufgrund der vorliegenden Ergebnisse sicherlich mit den Glucoseaustauschstoffen nicht den Vorteil der überwiegend hepatischen Verwertung (auch nicht im Postaggressionsstoffwechsel) gemeinsam haben können. Maltose wird zwar vorwiegend von dem lysosomalen Enzym der Leberparenchymzellen hydrolysiert, die dabei freigesetzte Glucose muß jedoch anschließend noch phosphoryliert werden, ehe sie metabolisiert werden kann. Da die Phosphorylierung der Glucose jedoch für deren Umsatz in der Leber limitierend ist, kann Maltose keine weiteren Vorzüge (abgesehen von niedrigerem osmotischen Druck) vor Glucose haben. Bei intakter Leberfunktion und in Anwesenheit von Insulin ist aufgrund der hohen stationären Glucosekonzentration in der Leber die Glykogenspeicherung gegenüber Vergleichsuntersuchungen mit Glucoseinfusionen gesteigert (Tab. 1). Dieser Effekt ist durch die für Maltose charakteristische, dem Stoffwechsel vor-

ausgehende Hydrolyse innerhalb der Leberparenchymzellen bedingt. Für die Glykogenspeicherung aus Maltose ist ferner Insulin unbedingt erforderlich, wie auch eigene Untersuchungen gezeigt haben (Förster, unveröffentlicht).

### *Zusammenfassung*

Im Tierversuch wurde die Verwertung von intravenös applizierter Maltose überprüft. Hierzu wurden zunächst dreistündige Infusionen bei narkotisierten Ratten vorgenommen. Ferner wurden 72stündige Infusionen bei nichtnarkotisierten und in Käfigen fixierten Ratten durchgeführt. Darunter befanden sich auch streptozotocindiabetische Tiere. Ergänzt wurden die verschiedenen Experimente am lebenden Tier durch Perfusion der isolierten Rattenleber.

Intravenös verabreichte Maltose wird bei der Ratte verhältnismäßig gut umgesetzt. Selbst bei sehr hoher Dosierung kann noch ein Steady-state erreicht werden. Allerdings wird ein Teil der infundierten Maltose direkt als Maltose oder auch als Glucose im Harn ausgeschieden. Doch liegen die renalen Verluste bei den stoffwechselgesunden Tieren lediglich um 5% der gesamten infundierten Zuckermenge. Die bei annähernd normaler Blutglucosekonzentration ausgeschiedene Glucose könnte aus Maltose durch Hydrolyse an den Nierentubuli entstanden sein. Bei höherer Dosierung der Maltoseinfusionen kann bei den narkotisierten Tieren ein deutlicher Anstieg der Blutglucosekonzentration festgestellt werden. Der hepatische Umsatz von Maltose wird durch einen Anstieg der Glucose-6-Phosphatkonzentration (im Gefrierstopp gemessen) und durch eine Erhöhung der Leberglykogenkonzentration angezeigt.

Die hepatische Hydrolyse von Maltose ist bei den Versuchen mit isoliert perfundierter Leber durch den starken Anstieg der Glucosekonzentration im Perfusionsmedium zu erkennen. Ein ähnlicher Anstieg der Glucosekonzentration ist auch während des Fructoseumsatzes festzustellen, doch bestehen deutliche metabolische Unterschiede zwischen Maltose und Fructose. Die aus Fructose umgebildete Glucose muß den Stoffwechsel der Leber „durchlaufen“, es werden phosphorylierte Zwischenprodukte gebildet. Demgegenüber wird Maltose lediglich durch ein lysosomales Enzym hydrolysiert, ein echter Umsatz mit phosphorylierten Intermediären findet nicht statt. Infolgedessen wird Maltose auch nicht direkt in den Stoffwechsel der Leber einbezogen.

Im Tierversuch wird intravenös verabreichte Maltose in ausreichendem Maß umgesetzt. Die Leber hat eine wesentliche Bedeutung für die Hydrolyse von Maltose zu Glucose. Die renalen Verluste sind verhältnismäßig gering. Insgesamt gesehen können die tierexperimentellen Ergebnisse als Beweis für einen ausreichenden Umsatz von Maltose bei parenteraler Zufuhr angesehen werden.

### *Summary*

The utilisation of parenterally administered maltose was investigated in the anaesthetized rat, and in rats fixed in metabolic cages. Additionally, the metabolism of maltose was measured with the isolated perfused rat liver.

During intravenous infusion of 0.3 g, 0.6 g or 1.2 g maltose (corresponding to 0.9 g, 1.8 g or 3.6 g/kg bodyweight) per hour a steady-state for maltose in blood was attained. Blood glucose concentration rose during the maltose infusions. The utilisation of parenterally administered maltose was established by a high rate of glycogen storage in the liver and by a decrease in concentration of free fatty acids in serum.

During the 72 hour infusion of maltose at a rate 0.23 g/hour (corresponding to 0.70 g/kg bodyweight) a constant blood maltose concentration of 60 mg/100 ml

was measured. Simultaneously, the blood glucose concentration increased. The excretion of maltose and of glucose was approximately 5 % of the total amount administered intravenously. The nitrogen sparing effect of maltose was equal to that of glucose (or glucose substitutes). In the streptozotocind diabetic rats, the renal excretion of maltose and glucose was 20–30 % of the total amount. Moreover, blood glucose concentration was elevated significantly during maltose infusion.

In the isolated perfused rat liver maltose hydrolysis was established. However, the glucose obtained by this hydrolysis was not metabolized by the isolated organ as was observed for glucose. On the other hand, the glucose substitutes (fructose, xylitol, sorbitol) are also partially transformed to glucose by the isolated liver. These substances, however, were additionally utilized by this organ in other ways.

On the basis of these results it is concluded that maltose is metabolized following its intravenous application. Therefore, maltose should have advantages compared to glucose because of the lower osmotic pressure. The metabolism of maltose, however, is similar to that of glucose. The advantages of the glucose substitutes (fructose, sorbitol, xylitol) are not shared by maltose.

#### Literatur

1. Dahlquist, A., D. L. Thomas, *Acta physiol. Scand.* **59**, 111 (1963).
2. Förster, H., H. Mehnert, Kohlenhydratstoffwechsel. In: *Klinische Pathophysiologie*, p. 34 (Stuttgart 1975).
3. Förster, H., I. Hoos, *Europ. J. Intensiv Care* **1**, 141 (1975).
4. Förster, H., D. Zigel, *Dtsch. med. Wschr.* **99**, 1300 (1974).
5. Förster, H., I. Hoos, *Infusionstherapie* **1**, 455 (1974).
6. Förster, H., H. Hoffmann, I. Hoos, *Infusionstherapie* **1**, 265 (1974).
7. Hems, R., D. B. Ross, N. N. Berry, H. A. Krebs, *Biochem. J.* **86**, 11 (1963).
8. Hers, H. G., *Biochem. J.* **86**, 11 (1963).
9. Hohorst, H. J., F. H. Kreutz, T. Bocker, *Biochem. Z.* **332**, 18 (1959).
10. Ohneda, A., S. Yamagata, K. Tsutsumi, H. Fujiwara, *Tokoku. J. Exp. Med.* **112**, 141 (1974).
11. Salefsky, I. S., H. L. Nadler, *J. Lab. Clin. Med.* **81**, 450 (1973).
12. Weser, E., M. Friedman, M. H. Sleisinger, *J. Clin. Invest.* **46**, 499 (1967).
13. Weser, E., M. Friedman, M. H. Sleisinger, *Biochem. Biophys. acta* **136**, 170 (1967).
14. Yoshimura, N. N., S. Yamagata, K. Tsutsumi, H. Fujiwara, *Tokoku. J. Exp. Med.* **112**, 141 (1974).
15. Young, J. M., E. Weser, *J. Clin. Invest.* **50**, 986 (1971).
16. Young, J. M., E. Weser, *J. Clin. Endocrinol.* **38**, 181 (1974).

#### Anschrift der Verfasser:

H. Förster und I. Hoos, Zentrum der Biologischen Chemie der Universität  
Frankfurt/Main, Theodor-Stern-Kai 7, 6000 Frankfurt/M.