

Zentrum der Biologischen Chemie der Universität Frankfurt a. M.

Vergleich von Nebenwirkungen bei Infusion von Glukose und von Glukoseaustauschstoffen*)

H. Förster

Mit 9 Abbildungen und 1 Tabelle

(Eingegangen am 18. März 1978)

Die Abgrenzung von Wirkungen und Nebenwirkungen ist bei den sog. Glukoseaustauschstoffen nicht immer ohne Schwierigkeiten möglich. Ob eine Wirkung zur Nebenwirkung wird, ist zunächst auch ein quantitatives Problem. Am Beispiel der Glukoseaustauschstoffe ist der Vergleich mit Glukose naheliegend und zwingend, da ja Glukose ersetzt werden soll. „Wirkungen“ von Glukose können bei gleichem quantitativen Ausmaß nicht als „Nebenwirkungen“ von Glukoseaustauschstoffen charakterisiert werden. Ein klinisch-chemisch oder ein biologisch-chemisch von der Norm abweichender Wert ist nicht grundsätzlich als eine „Nebenwirkung“ zu betrachten. Dieser abweichende Wert wird lediglich durch die Zuordnung zu einem pathologisch bedeutsamen Mechanismus zur Nebenwirkung. Es ist ferner selbstverständlich, daß hochwirksame Medikamente und auch gut metabolisierbare Substanzen eher klinisch chemisch faßbare Veränderungen bis hin zu Nebenwirkungen verursachen können als therapeutisch unwirksame Substanzen.

Die Glukoseaustauschstoffe wurden zu Beginn ihrer therapeutischen Verwendung sicherlich nicht sehr kritisch beurteilt, sie galten ebenso wie Glukose als natürliche Substanzen; es wurde für wenig wahrscheinlich gehalten, daß bei ihrer Verwendung Nebenwirkungen auftreten könnten. Fruktose ist allerdings ein nicht unbedeutender Bestandteil der mittel-europäischen Ernährung. Auch diese Tatsache sprach dagegen, daß Fruktose wesentliche Nebenwirkungen entfalten könnte. In den sehr seltenen Ausnahmen der hereditären Fruktoseintoleranz (19) oder auch bei Fruktose-1,6-Diphosphatasemangel (24) ist die Verwendung von Fructose natürlich kontraindiziert. Diese seltenen hereditären Erkrankungen sind jedoch mit auch in der Intensivmedizin üblichen Routinemethoden einfach zu erfassen: Fruktoseinfusionen führen dabei in der Regel zu teilweise extremen Hypoglykämien. Es ist daher sicherlich nicht gerechtfertigt, die Ablehnung von Fruktoseinfusionen allein mit dem Hinweis auf diese außerordentlich seltenen hereditären Erkrankungen zu begründen, wie dies wiederholt getan wurde (32).

Die Frage nach den Nebenwirkungen von Glukoseaustauschstoffen oder von Glukose kann auf der Grundlage von Untersuchungen mit freiwilligen Versuchspersonen nur bei Verwendung von überhöhten Dosen dieser Substanzen beantwortet werden. In vielen Fällen ist aller-

*) Herrn Prof. Dr. Dr. K. Lang in Verehrung zum 80. Geburtstag.

dings darüber hinaus auch eine Dosis-Wirkungsbeziehung von Interesse. Führt die höhere Dosierung tatsächlich zu einer proportionalen oder gar zu einer überproportionalen Verstärkung der als „Nebenwirkung“ betrachteten „Wirkung“?

Untersuchungsgut und Methoden

Die Untersuchungen wurden bei freiwilligen männlichen Versuchspersonen (Alter 20–28 Jahre) durchgeführt (siehe auch 16).

Zu Beginn der Infusion waren die Probanden 10–12 Stunden ohne Nahrungs- zufuhr und ohne Flüssigkeitszufuhr. Die 20%igen Lösungen wurden über eine periphere Vene mittels einer Schlauchpumpe (Infusomat, Braun – Melsungen) zugeführt. Die Blutentnahmen erfolgten aus einer Dauerkanüle am Arm. Das entnommene Blut wurde – sofern erforderlich – sofort enteiweißt. Alle Analysen wurden noch am gleichen Tag durchgeführt.

Laktat wurde mittels Laktatdehydrogenase bestimmt (23). Harnsäure wurde mit Uricase am Spektralphotometer bei 293 nm gemessen. Der Nachweis von Bilirubin erfolgte nach Jendrassik und Grof. Phosphat wurde mit Moybdat/Wolframat analysiert (siehe 14).

Ergebnisse

1. Einfluß auf die Laktatkonzentration

Bei höherdosierter intravenöser Infusion verursacht Glukose bei freiwilligen Versuchspersonen einen deutlichen Anstieg der Laktatkonzentration auf 25–40 mg/100 ml (Abbildung 1). Die durch hochdosierte Fruktoseinfusionen bei den stoffwechselgesunden Probanden hervorgerufenen Werte sind nicht wesentlich höher, sie liegen zwischen 40

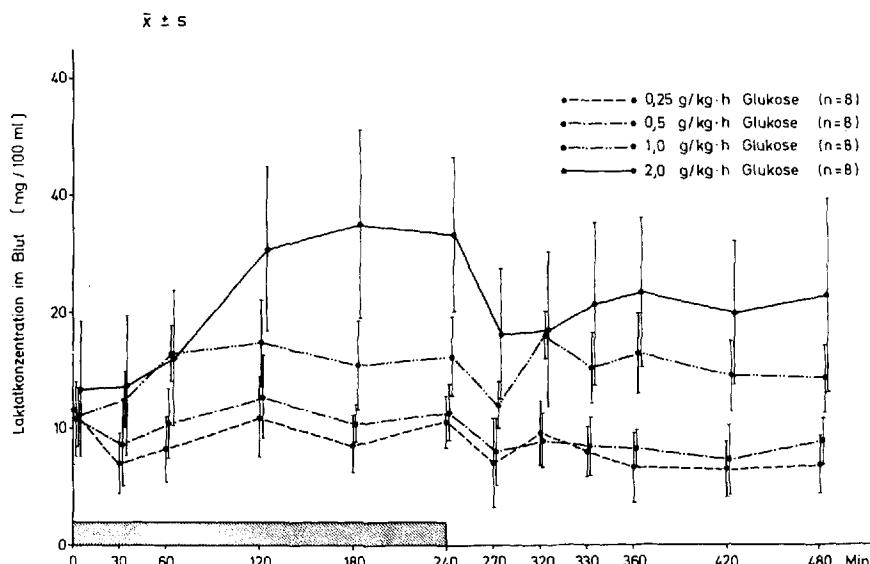


Abb. 1. Konzentration des Laktats im Blut während und nach vierstündigen Infusionen von Glukose in verschiedenen Dosierungen bei jeweils 8 freiwilligen Versuchspersonen.

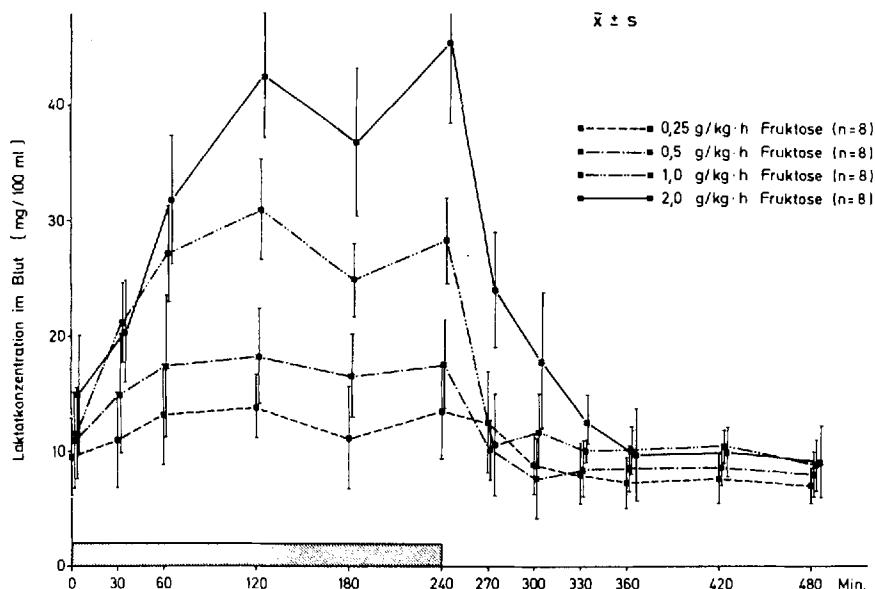


Abb. 2. Konzentration des Laktats im Blut während und nach vierstündigen Infusionen von Fruktose in verschiedenen Dosierungen bei jeweils 8 freiwilligen Versuchspersonen.

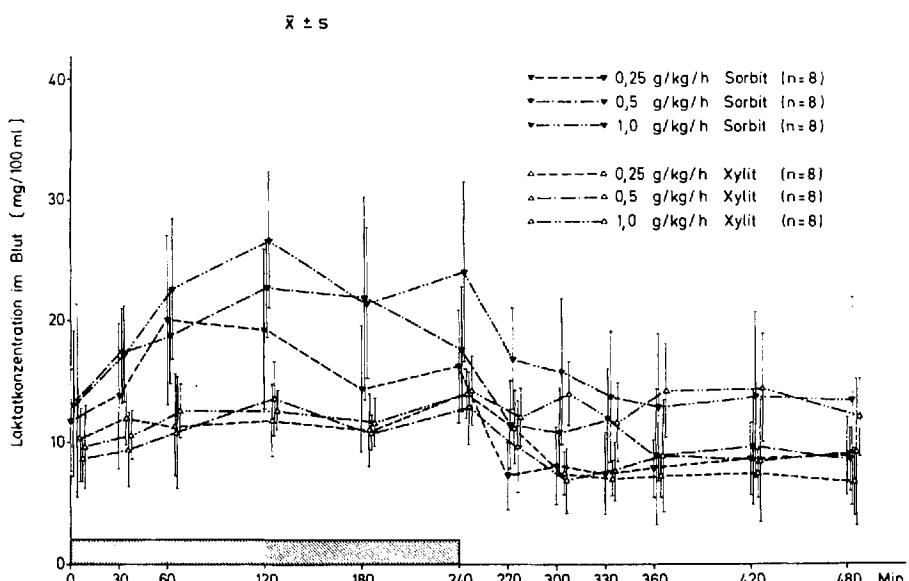


Abb. 3. Konzentration des Laktats im Blut während und nach vierstündigen Infusionen von Sorbit und Xylit in verschiedenen Dosierungen bei jeweils 8 freiwilligen Versuchspersonen.

und 45 mg/100 ml (Abbildung 2). Bei niedrigeren Dosierungen sind die Unterschiede in den Wirkungen beider Zucker stärker ausgeprägt, es bleibt jedoch zunächst die Feststellung, daß die hochdosierte Infusion von Glukose ebenso wie diejenige von Fruktose bei Probanden zu einer Erhöhung der Laktatkonzentration führt.

Sorbit wird zwar über Fruktose metabolisiert, der Polyol hat jedoch im Vergleich zu Fruktose (Abbildung 3) eine deutlich geringere Wirkung auf die Laktatkonzentration. Xylit hat hingegen selbst in der höchsten verwendeten Dosierung keinen Einfluß auf die Laktatkonzentration bei den stoffwechselgesunden Versuchspersonen (Abbildung 3).

Abgesehen von Xylit verursachen demnach Glukose und Glukoseausstauschstoffe in Abhängigkeit von der Dosierung einen geringen Anstieg der Laktatkonzentration im Blut. Der wesentliche qualitative Unterschied zwischen den verschiedenen Zuckern und Zuckeralkoholen kommt erst im Anschluß an die Infusion zum Ausdruck. Nach Beendigung der Infusionen ist besonders ausgeprägt und unabhängig von der Dosierung bei Fruktose eine rasche Normalisierung der Laktatkonzentration festzustellen. Im Gegensatz dazu ist besonders ausgeprägt bei hochdosierten Glukoseinfusionen auch mehrere Stunden nach deren Abschluß die Laktatkonzentration noch deutlich erhöht, bei einer Dosierung von 2,0 g/kg KG auf deutlich mehr als 25 mg/100 ml (Abbildung 1). Lediglich bei der höchsten Dosierung von Sorbit und Xylit ist eine leichte Tendenz zu einem ähnlichen Verhalten (d. h. zu überhöhten Konzentrationen nach Abschluß der Infusionen) festzustellen, allerdings liegen dabei völlig andere Voraussetzungen vor. Auch mehrere Stunden nach Beendigung

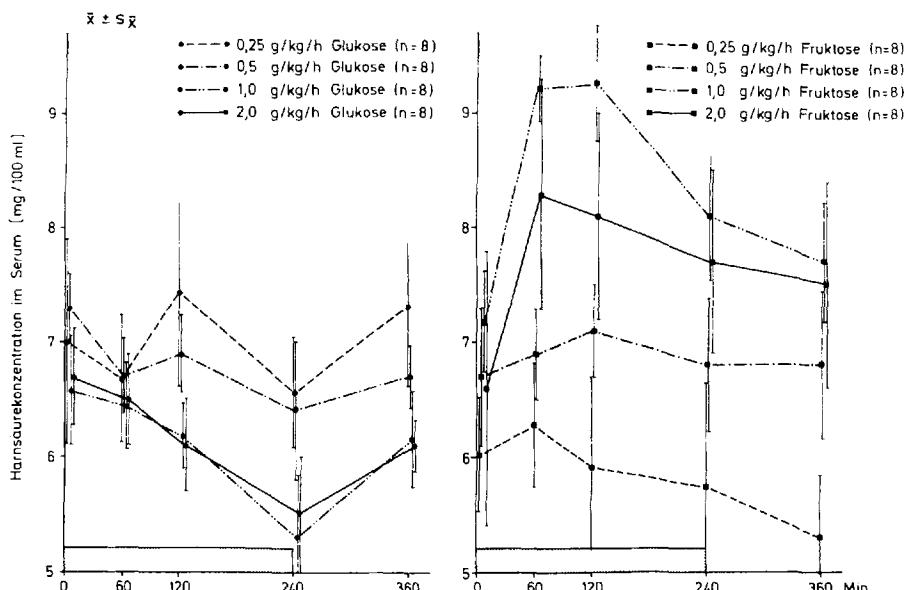


Abb. 4. Harnsäurekonzentration im Serum während und nach vierstündigen Infusionen von Glukose und Fruktose in verschiedenen Dosierungen bei jeweils 8 freiwilligen Versuchspersonen.

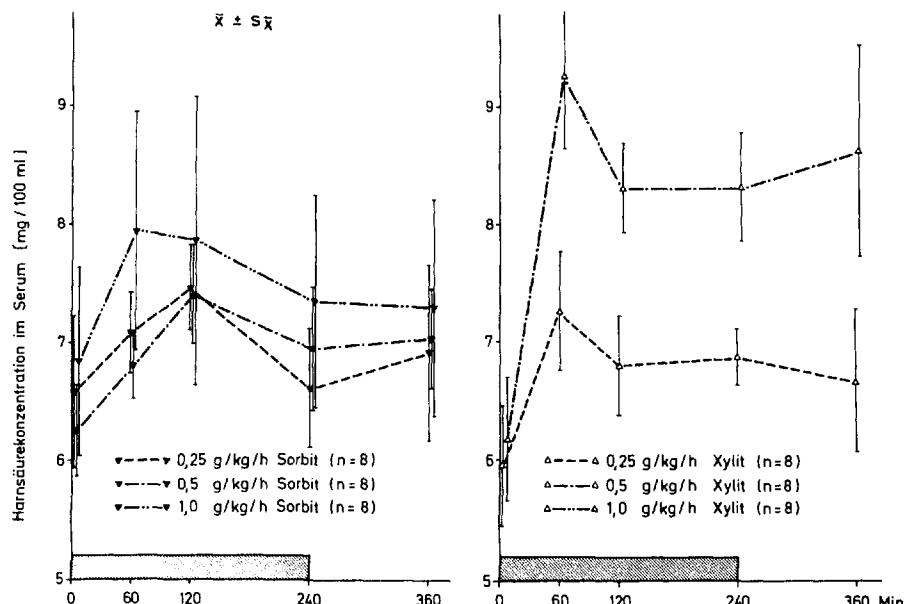


Abb. 5. Harnsäurekonzentration im Serum während und nach vierstündigen Infusionen von Sorbit und Xylitol in verschiedenen Dosierungen bei jeweils 8 freiwilligen Versuchspersonen.

der Polyolinfusionen sind diese Substanzen noch im Blut nachzuweisen (siehe 14). Bereits eine Stunde nach Abschluß der Glukoseinfusionen sind hingegen die Glukosewerte im Blut unter die Ausgangswerte vor Infusionsbeginn abgefallen.

2. Einfluß auf die Harnsäurekonzentration

Von den geprüften Substanzen führt lediglich Glukose nicht zu einem Anstieg der Harnsäurekonzentration im Serum (Abbildung 4). Bei hoher Dosierung von Glukose findet sogar eine Abnahme der Harnsäurekonzentration statt, was wahrscheinlich allein auf eine erhöhte renale Ausscheidung von Harnsäure infolge der diuretischen Wirkung der Infusionslösungen zurückzuführen ist. Sorbit und Xylitol verursachen auch bei niedriger Dosisierung (0,25 g/kg KG) einen signifikanten Anstieg der Harnsäurekonzentration. Der Effekt von Fruktose ist hingegen selbst bei 0,5 g/kg KG nicht sehr stark ausgeprägt. Lediglich bei den höchsten verwendeten Dosierungen führt Fruktose zu einem signifikanten ($p < 0,02$) Anstieg der Harnsäurekonzentration um 1,5-2 mg/100 ml. Den stärksten Effekt hat Xylitol (Abbildung 5), der maximale xylitinduzierte Anstieg der Harnsäurekonzentration beträgt um 3 mg/100 ml, obwohl die Umsatzrate und die Dosierung von Xylitol deutlich geringer ist als diejenige von Fruktose (16). Lediglich bei den Versuchen mit Xylitol ist auch gegen Ende der Infusionsperiode noch ein leichter Anstieg der Harnsäurekonzentration festzustellen, obwohl die verstärkte Diurese eher eine gegenteilige Wirkung hervorrufen sollte.

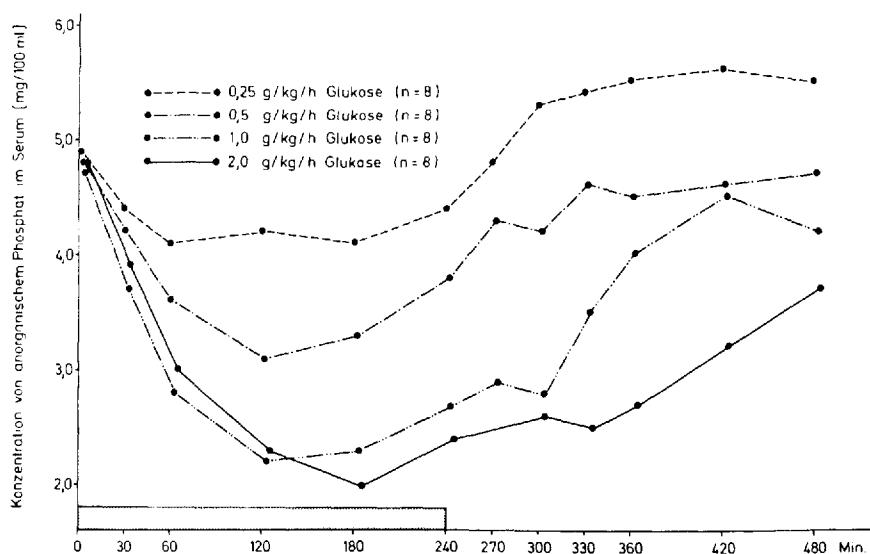


Abb. 6. Konzentration des Phosphats im Serum während und nach vierstündigen Infusionen von Glukose in verschiedenen Dosierungen bei jeweils 8 freiwilligen Versuchspersonen.

3. Einfluß auf die Phosphatkonzentration

Glukoseinfusionen haben in Abhängigkeit von der Dosierung eine außerordentlich stark ausgeprägte Senkung der Phosphatkonzentration im Serum zur Folge. Bei höherer Dosierung beträgt die Verminderung mehr als 50% des Ausgangswertes (Abbildung 6). Die Wirkung von Fruktose ist deutlich geringer, vielleicht erfolgt der initiale Abfall (innerhalb der ersten 30 Minuten) etwas rascher (Abbildung 7). Mit Ausnahme des initialen Effektes verhält sich Sorbit ähnlich wie Fruktose, die Wirkung ist ebenfalls deutlich geringer als diejenige von Glukose (Abbildung 8). Xylit hat hingegen zumindest bei höherer Dosierung einen der Glukose vergleichbaren Effekt auf die Phosphatkonzentration im Serum. Bei der niedrigsten Xylitdosierung (0,25 g/kg KG) ist allerdings die Xylitwirkung deutlich stärker ausgeprägt als diejenige von Glukose (Abb. 6 und Abb. 7).

Insgesamt gesehen verursacht hochdosierte Infusion von Glukose und von Glukoseaustauschstoffen einen Abfall der Phosphatkonzentration im Serum. Xylit und Glukose sind in dieser Hinsicht offenbar wirksamer als Fruktose und Sorbit. Nach Beendigung der Infusionen kommt es in allen Fällen zu einer Normalisierung der Phosphatkonzentration, wenn auch bei den höheren Dosierungen der verschiedenen Substanzen eine Verzögerung der Normalisierung festzustellen ist.

4. Einfluß auf die Bilirubinkonzentration

Hochdosierte Infusionen von Glukose und von Glukoseaustauschstoffen verursachen einen Anstieg der Bilirubinkonzentration (Abbildung 9). Bei dieser Abbildung wurden lediglich die höchsten verwendeten Dosierungen aufgetragen. Es sollte darauf hingewiesen werden, daß Glukose

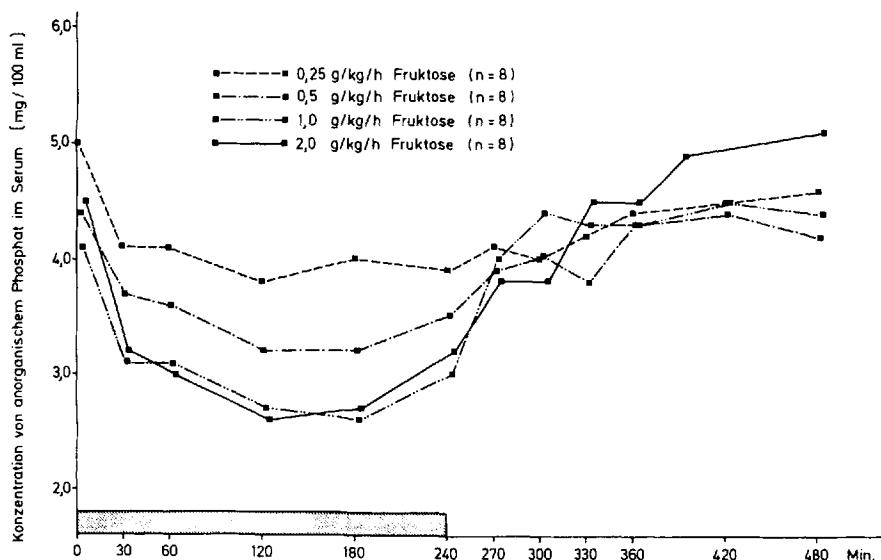


Abb. 7. Konzentration des Phosphats im Serum während und nach vierstündigen Infusionen von Fruktose in verschiedenen Dosierungen bei jeweils 8 freiwilligen Versuchspersonen.

und Fruktose bei freiwilligen Versuchspersonen auch in niedrigerer Dosierung einen Anstieg der Bilirubinkonzentration hervorrufen (siehe auch 8, 12, 13). Nach den in der Abbildung 9 dargestellten Ergebnissen könnten die Polyole in dieser Hinsicht etwas wirksamer sein als die Zucker. Auf jeden Fall besteht kein deutlicher Unterschied in dem Effekt von Glukose und von Fruktose. Die Polyole wurden wegen der geringeren Umsatzkapazität (16) lediglich in der halben Dosierung verwendet, die absolute Veränderung der Bilirubinkonzentration ist aber eher größer als diejenige bei Infusion der Zucker. Während einer Infusion von Xylit ist der absolute Anstieg der Bilirubinkonzentration zwar am größten, allerdings handelt es sich hierbei lediglich um einen quantitativen Unterschied zu Glukose, nicht jedoch um einen qualitativen. Auch Infusion von Glukose führt in Bestätigung von früheren Untersuchungen (8) zu einem signifikanten Anstieg der Bilirubinkonzentration ($p < 0,02$).

5. Einfluß auf die SGOT (syn. Aspartat-Oxoglutarat-Aminotransferase)

Die hochdosierten Infusionen von Glukose oder von Glukoseaustauschstoffen verursachen selbst bei überhöhter Dosierung keine Veränderung des leberspezifischen Enzyms SGOT (Tab. 1). Auch am darauffolgenden Tag waren in orientierenden Untersuchungen bei weitgehend normalisierter Bilirubinkonzentration keine Abweichungen von den Ausgangswerten festzustellen. Es bestehen somit keinerlei Anhaltspunkte für das Auslösen einer Leberschädigung durch Glukose oder durch Glukoseaustauschstoffe.

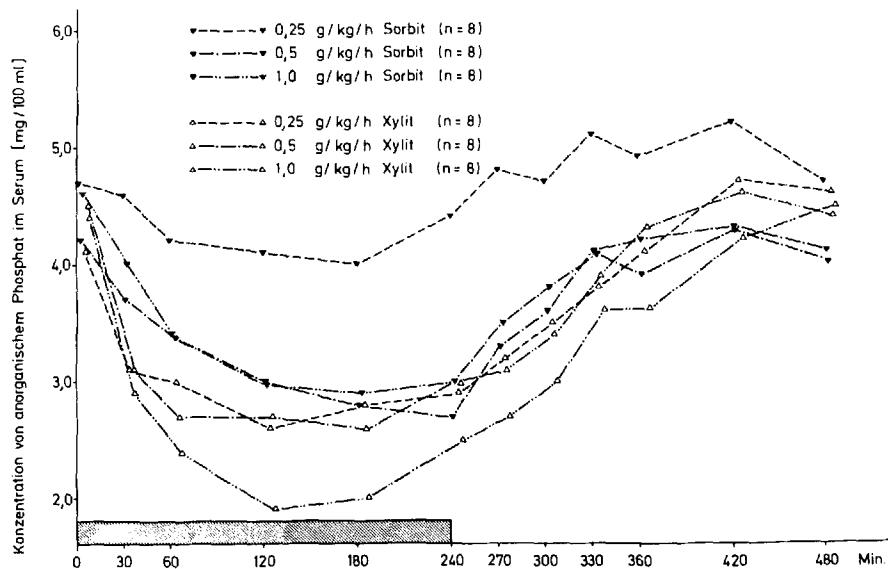


Abb. 8. Konzentration des Phosphats im Serum während und nach vierstündigen Infusionen von Sorbit und Xylitol in verschiedenen Dosierungen bei jeweils 8 freiwilligen Versuchspersonen.

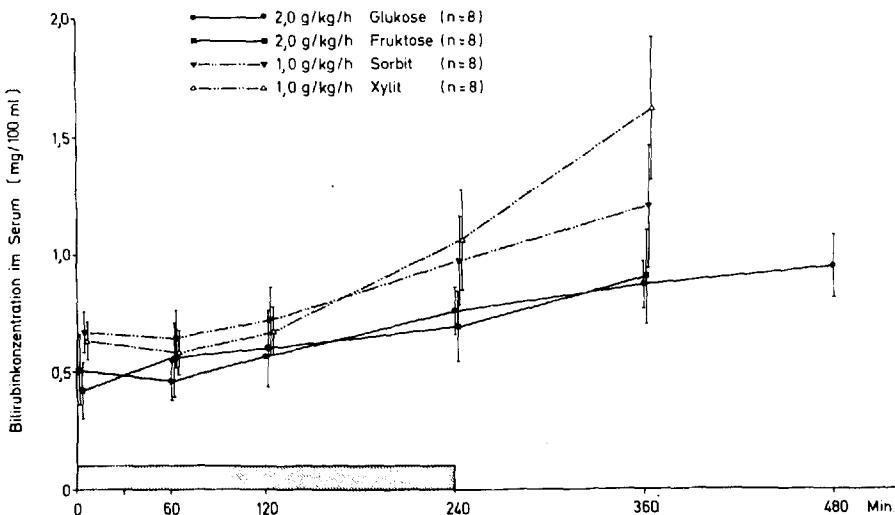


Abb. 9. Konzentration von Bilirubin im Serum während und nach vierstündigen Infusionen von Glukose (2,0 g/kg/h), Fruktose (2,0 g/kg/h), Sorbit (1,0 g/kg/h) und Xylitol (1,0 g/kg/h) bei jeweils 8 freiwilligen Versuchspersonen.

Tab. 1. Aktivität von GOT (Glutamat-Oxalat-Transaminase, syn. Aspartat-Aminotransferase) im Serum (mU/ml) bei freiwilligen Versuchspersonen während und nach vierstündiger intravenöser Dauerinfusion von Glukose, Fruktose, Sorbit und Xylit.

Jeweils n = 8		0 min	60 min	120 min	240 min	360 min
Glukose						
0,25 g/kg/h	̄x	8,2	7,8	7,4	6,8	7,2
	s	3,5	1,8	2,2	2,4	2,4
2,0 g/kg/h	̄x	9,2	8,1	7,4	7,3	7,8
	s	4,0	3,0	3,2	3,1	3,3
Fruktose						
0,25 g/kg/h	̄x	9,0	7,9	8,9	9,0	8,0
	s	3,5	1,7	2,3	2,0	3,1
2,0 g/kg/h	̄x	7,1	7,9	7,6	7,3	8,4
	s	3,7	5,0	4,6	4,2	5,7
Sorbit						
0,25 g/kg/h	̄x	9,7	9,6	8,9	8,9	8,1
	s	3,7	3,0	3,2	4,0	4,2
0,5 g/kg/h	̄x	9,4	8,6	8,9	9,0	9,4
	s	3,9	2,6	2,7	2,7	3,6
1,0 g/kg/h	̄x	13,3	10,1	13,5	12,1	12,5
	s	8,6	9,4	11,7	8,0	7,6
Xylit						
0,25 g/kg/h	̄x	6,7	5,9	6,1	6,1	7,0
	s	2,5	1,9	2,6	2,6	3,8
1,0 g/kg/h	̄x	9,8	9,4	9,5	9,4	9,7
	s	4,1	3,9	3,8	3,8	4,2

Diskussion

Bei der Frage nach den möglichen Nebenwirkungen von Glukoseaus-tauschstoffen stand die Fruktose am meisten im Vordergrund (2, 3, 4, 6, 30, 32, 36, 37). Wegen der außerordentlich seltenen hereditären Fruktoseintoleranz wurde die Applikation von Fruktose bei Kindern grundsätzlich abgelehnt (32). Fruktose sollte für Leberschäden verantwortlich sein (30), ja sie wurde gemeinsam mit Sorbit sogar als Hepatotoxin bezeichnet (3). Drei Todesfälle nach Sorbitinfusionen (20) bei fruktoseintoleranten Kindern sind genau so wenig eine – ernstzunehmende – allgemeine Nebenwirkung von Sorbit (oder von Fruktose) wie das hyperglykämische Koma als Folge von Glukoseinfusionen bei Personen mit Diabetes mellitus. In beiden Fällen müssen die Kontraindikationen beachtet werden. Ferner können isoliert herausgegriffene Befunde, wie die Veränderung von Leberfunktionsproben bei Intensivpatienten, nicht in einen kausalen Zusammenhang mit einer bestimmten Infusionslösung gebracht werden (30, 31, 34), es fehlen die erforderlichen Vergleichsversuche und Verlaufs-kontrollen (siehe 10).

Die hier beschriebenen Untersuchungen dienten einer Klärung der Frage, ob unter Berücksichtigung der in der Einleitung gebrachten Defi-

nition bestimmte Nebenwirkungen bei der Therapie mit irgendeinem der Glukoseaustauschstoffe in verstärktem Maß erwartet werden können. Als Vergleich dienten Glukoseinfusionen in den unterschiedlichsten Dosierungen.

Ein typisches Zeichen eines verstärkten Kohlenhydratstoffwechsels ist die Erhöhung der Laktatkonzentration bei intravenöser Infusion von metabolisierbaren Kohlehydraten. Dieser Effekt wurde mehrfach für hochdosierte Fruktoseinfusionen beschrieben (16, 29, 36, 37), er ist jedoch auch nach Glukoseinfusionen (9, 10, 11, 12) oder nach Insulinapplikation festzustellen. Selbst bei äußerst hoher Dosierung von Fruktose wird der Bereich nicht tangiert, in welchem nach der von uns verwendeten Definition die Lakatazidose beginnen könnte (15). Der Vergleich mit Glukose zeigt ja ferner, daß die Laktatämie nicht spezifisch ist für Fruktose (Abb. 1). Von besonderer pathophysiologischer Bedeutung erscheint uns das Fortbestehen der Laktatämie nach Beendigung der Glukoseinfusion und bei völlig normaler Blutglukosekonzentration. Bei Vorliegen einer Tendenz zur Lakatazidose wirkt daher die Infusion von Glukose voraussichtlich nicht günstiger auf den Stoffwechsel als diejenige von Fruktose. Nach Absetzen der Fruktoseinfusionen ist allerdings eine raschere Normalisierung der Laktatkonzentration zu erwarten. Hingegen könnte die Wirkung der Glukoseinfusionen auch nach Beendigung der Infusionen noch weiterbestehen, sie wurde von uns bis zu 4 Stunden danach noch festgestellt (Abb. 1). Zuungunsten der Glukose spricht auch, daß Glukose in den peripheren Geweben (z. B. bei Durchblutungsstörungen) bei erhöhter Konzentration leicht in Laktat übergeführt werden kann. Fruktose wird hingegen vorwiegend in der Leber umgesetzt (9, 11). Bislang wurde nur in einem einzigen Fall eine sogenannte Lakatazidose bei Xylitinfusionen festgestellt (33), die Laktatkonzentration war nach 8ständiger Infusion um etwa 1 mval/l (das heißt um 9 mg/100 ml) erhöht. Für diese Veränderung ist der Ausdruck Lakatazidose sicherlich nicht gerechtfertigt (15), Glukose hätte nach den hier vorgelegten Untersuchungen bei dem gleichen Patienten mindestens den gleichen oder einen deutlich stärkeren Effekt haben müssen. Nach den vorliegenden Untersuchungen ist die Laktatämie keine ernstzunehmende Nebenwirkung der Glukoseaustauschstoffe. Bei Tendenz zu Lakatazidose (z. B. bei Biguanid-Lakatazidose) sind Glukoseaustauschstoffe genauso kontraindiziert wie Glukose (15).

Auch für die sogenannte „Leberschädigung“ gilt ähnliches wie für die sogenannte „Lakatazidose“. In-vitro-Befunde (2, 3) können nicht als Beweis für die Hepatotoxizität einer Substanz angeführt werden. Auch Befunde mit unbekannter pathophysiologischer Bedeutung, wie Veränderung der intrazellulären Adeninnukleotidkonzentration (5, 25, 27, 28, 36, 37, 38), müssen zunächst ohne Bedeutung bleiben. Der Begriff Hepatotoxizität kann allein durch den in kausalem Zusammenhang stehenden Nachweis von Veränderungen anerkannter klinisch-chemischer Parameter erbracht werden. Der Anstieg der Bilirubinkonzentration (Abb. 9) ist eine charakteristische Begleiterscheinung für die Infusion von hochdosierten Zuckerlösungen, er ist für Glukose und für Fruktose schon seit langem bekannt (26). Bei Intensivpatienten hat hingegen selbst die hochdosierte Infusion von Fruktoselösungen (Dosierung: 0,5 g/kg pro Stunde, Dauer 72 Stunden) keinen Einfluß auf die Bilirubinkonzentration (17).

Dies bedeutet, daß sich Intensivpatienten in ihrem Stoffwechselverhalten von gesunden Probanden deutlich unterscheiden.

Die systematische Prüfung der Wirkung von Glukose oder von Glukoseaustauschstoffen bei Patienten mit Leberschaden ist im Moment sicherlich schwierig, da die Glukoseaustauschstoffe als „Hepatotoxine“ gelten (3). Im Tierexperiment war eine eher günstige Wirkung bei Phlorizindabetes festgestellt worden, welche jedoch auch für Glukose galt (9). Bei katamnestischen Untersuchungen wurde kein wesentlicher Unterschied im Krankheitsverlauf bei Hepatitis festgestellt, ob Fruktose gegeben oder ob keine Fruktose verwendet wurde (4). Dieser Befund ist aber auch als Beweis dafür zu werten, daß Fruktose keine negative Wirkung auf die Leberfunktion haben kann.

Die Verminderung von anorganischem Phosphat im Serum ist ebenfalls allen Zuckern und Zuckeralkoholen gemeinsam (11, 12, 13, 35). Es bestehen allerdings deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen. Glukose und Xylit haben bei langdauernden Infusionen offenbar eine deutlich stärkere Wirkung wie Fruktose und Sorbit. Eine Deutung des im Prinzip schon seit langem bekannten Befundes ist zumindest nicht einfach. Von *Wolf et al.* (35) war angenommen worden, daß Glukose (über eine Zwischenschaltung von Insulin) eine mehr periphere Wirkung ausübt, während die Glukoseaustauschstoffe Fruktose oder Xylit mehr auf die Fixierung von anorganischem Phosphat in der Leber einwirken. Bei Intensivpatienten ist die teilweise starke Verminderung des anorganischen Phosphates bei hochdosierten Kohlenhydratinfusionen auf jeden Fall zu beachten und zwar unabhängig von der verwendeten Substanz (16). Glukose verursacht jedenfalls diese „Nebenwirkung“ genauso wie die Glukoseaustauschstoffe.

Als einzige echte „Nebenwirkung“ ist die vermehrte Harnsäuresynthese bei Verabreichung der Glukoseaustauschstoffe zu betrachten. Sie wird lediglich durch Fruktose (7, 25), Sorbit und Xylit hervorgerufen (8, 12). Glukose hat diese Wirkung nicht. Ursprünglich war angenommen worden, daß der Anstieg der Harnsäurekonzentration ausschließlich auf einen vermehrten Abbau von präformierten Purinen zurückzuführen ist (2, 3, 5, 18, 27, 28). Jedoch wurde später auch eine De-novo-Synthese in Betracht gezogen (8, 21, 28). Tierexperimentelle Untersuchungen machen es wahrscheinlich, daß zumindest bei der Ratte zwei unterschiedliche Mechanismen als Ursache für die vermehrte Harnsäuresynthese in Frage kommen (21). Ein Früheffekt bei Fruktose könnte mit einem vermehrten Abbau von präformierten Purinen einhergehen (21). Allerdings ist schon länger bekannt, daß im Tierversuch bei hochdosierten Dauerinfusionen von Fruktose nach verhältnismäßig kurzer Zeit wieder eine Normalisierung der ATP-Konzentration eintritt (5). Trotzdem ist weiterhin eine gesteigerte Harnsäurebildung festzustellen, dieser Effekt („Späteffekt“) müßte auf einen anderen Mechanismus zurückgeführt werden (21), z. B. auf eine erhöhte Neusynthese von Purinen (28). Bei Xylit wurde im Tierversuch bislang allerdings kein vermehrter Abbau von präformierten Purinen festgestellt, obwohl ebenfalls eine Steigerung der Harnsäuresynthese ausgelöst wird. Im Tierexperiment ist – im Gegensatz zu Fruktose – selbst die ATP-Konzentration in der Leber nach hochdosierten raschen Xylitinfusionen nicht wesentlich verändert (21). Natürlich bleibt die Über-

tragbarkeit von tierexperimentellen Befunden auf den Menschen immer problematisch, doch lassen sich aus einem solchen Vergleich zumindest Hinweise auf mögliche Zusammenhänge entnehmen.

Unabhängig vom zugrundeliegenden Mechanismus bleibt die pathophysiologische Bedeutung des Glukoseaustauschstoff-induzierten Harnsäureanstiegs vorerst unklar. Bei Intensivpatienten hat er ebenso wie der Kohlenhydratinduzierte Bilirubinanstieg anscheinend nicht die gleiche Bedeutung wie bei stoffwechselgesunden Probanden (17). Die Harnsäurekonzentration ist bei polytraumatisierten Patienten häufig eher erniedrigt, sie wird durch hochdosierte Fruktoseinfusionen nicht beeinflußt (17). Die Auslösung von Gichtanfällen durch Fruktose oder Xylit wurde bislang nicht beschrieben. Der angeblich verstärkte Fruktoseeffekt bei Gichtkranken, er wurde sogar differentialdiagnostisch ausgenutzt, hat sich bislang nicht bestätigt. So bleibt diese Wirkung der Glukoseaustauschstoffe vorerst lediglich theoretisch interessant für die Aufklärung von biochemischen Zusammenhängen zwischen verschiedenen Stoffwechselwegen, als Nebenwirkung der Infusionstherapie scheint sie ohne jede Bedeutung zu sein.

Es gibt somit keine spezifischen und eindeutigen Nebenwirkungen für bestimmte Glukoseaustauschstoffe oder für „die Glukoseaustauschstoffe“, lediglich die in ihrem Stellenwert nicht geklärte Wirkung auf die Harnsäuresynthese wird ausschließlich durch die drei Glukoseaustauschstoffe hervorgerufen. Bei allen anderen Nebenwirkungen (Laktatämie, Hypophosphatämie, Hyperbilirubinämie) bestehen lediglich quantitative Unterschiede zwischen den verschiedenen Substanzen im Vergleich zu Glukose.

Zusammenfassung

Bei stoffwechselgesunden freiwilligen Versuchspersonen wurde mittels vierstündiger hochdosierter Infusionen von Glukose oder von Glukoseaustauschstoffen (Fruktose, Sorbit, Xylit) überprüft, ob Reaktionen eintreten, welche als Nebenwirkungen bezeichnet werden könnten.

Hochdosierte Infusionen von Glukose oder von Fruktose führen zu einem mäßigen Anstieg der Laktatkonzentration im Blut. Bei Sorbit ist diese Wirkung geringer als bei Fruktose, bei Xylit fehlt sie vollständig. Auch nach Beendigung der hochdosierten Glukoseinfusionen bleibt die Laktatkonzentration noch deutlich erhöht, während sie sich nach Fruktoseinfusionen rasch normalisiert.

Alle verwendeten Substanzen verursachen eine Abnahme der Serumphosphatkonzentration. Die Effekte von Glukose und von Xylit sind am stärksten, Fruktose und Sorbit sind diesbezüglich deutlich weniger wirksam. Alle Substanzen rufen einen nicht zu erklärenden Anstieg der Bilirubinkonzentration im Serum hervor, ohne einen Einfluß auf die Serumenzymaktivität auszuüben. Hierbei ist Xylit am wirksamsten, doch hat auch Glukose einen deutlichen Effekt.

Die einzige „Nebenwirkung“, welche lediglich von Glukoseaustauschstoffen hervorgerufen wird, ist eine Steigerung der Harnsäuresynthese. Auch dabei hat Xylit den stärksten Effekt, Fruktose war bei dieser Versuchsserie nur bei den höheren Dosierungen entsprechend wirksam.

Glukose und Glukoseaustauschstoffe haben somit bei vierstündiger intravenöser Applikation an stoffwechselgesunden Probanden Stoffwechselwirkungen, welche teilweise noch nicht vollständig erklärt werden können. Doch selbst bei stark überhöhten Dosierungen werden diese Wirkungen nicht zu echten Nebenwirkungen.

Summary

The side effects of high dosed infusions of glucose and glucose substitutes (fructose, sorbitol, xylitol) in metabolically healthy volunteers have been studied.

Infusions of glucose or fructose in high dose cause an increase in blood lactate levels. This effect, to a lesser degree, is observed with sorbitol. No effect, however, was seen with xylitol. Following the termination of the glucose infusions the lactate levels remain elevated, whereas after termination of the fructose infusions the lactate concentration is normalized within a short time.

A decrease in the serum phosphate levels was observed for all the substances used. The most active were glucose and xylitol, followed by fructose and sorbitol, respectively.

Similarly, all these substances cause an elevation of the serum bilirubin levels, though enzyme activities in serum remain unaffected. Xylitol had the greatest effect on bilirubin levels, however, glucose was also effective.

The only side effect caused by the glucose substitutes was the stimulation of uric acid synthesis. In this respect xylitol was most effective.

Some of metabolic effects of glucose and glucose substitutes are not yet clearly understood. However, even at very high doses these effects are not to be regarded as true "side-effects".

Literatur

1. Bergström, J., E. Hultmann, A. E. Roch-Norlund, Lactic acid accumulation in connection with fructose infusion. *Acta med. Scand.* **184**, 359 (1968). - 2. Bode, J. C., Stoffwechselstörungen durch intravenöse Gabe von Fruktose oder Sorbit. *Internist* **14**, 335 (1973). - 3. Bode, J. C., Fructose und Sorbit, potentielle Hepatotoxine? 8. Lebertagung, Bad Mergentheim 4.-7. Oktober 1973. - 4. Bode, J. C., G. Bungartz, W. Dölle, Zur Behandlung der akuten Virushepatitis mit Lävulose-Infusionen. *Dt. med. Wschr.* - 5. Brinkrolf, H., K. H. Bässler, The adenine nucleotide content of rat liver during infusions of carbohydrates and polyols. *Z. Ernährungsw.* **11**, 167 (1972). - 6. Craig, G. W., C. W. Crane, Lactic acidosis complicating liver failure after intravenous fructose. *Brit. med. J.* **11**, 211 (1972). - 7. Förster, H., H. Mehnert, I. Although, Anstieg der Serumharnsäure nach Fruktose. *Klin. Wschr.* **45**, S. 436 (1967). - 8. Förster, H., E. Meyer, M. Ziege, Erhöhung von Serumharnsäure und Serumbilirubin nach hochdosierten Infusionen von Sorbit, Xylit und Fruktose. *Klin. Wschr.* **48**, 878 (1970). - 9. Förster, H., H. Hoffmann, I. Hoos, Stoffwechselwirkungen verschiedener Kohlenhydrate und deren Bedeutung für die Infusionstherapie. *Z. Ernährungsw.* Suppl. **15**, 28 (1973). - 10. Förster, H., Sind bei der Verwendung von Zuckeraustauschstoffen echte Nebenwirkungen zu erwarten? *Dt. Med. Wschr.* **98**, S. 839 (1973). - 11. Förster, H., M. Haslbeck, H. Mehnert, Zur Bedeutung der Kohlenhydrate in der parenteralen Ernährung. *Infusionstherapie* **1**, S. 199 (1974). - 12. Förster, H., D. Zagel, Stoffwechseluntersuchungen während und im Anschluß an Dauerinfusionen von Glukose und von Zuckeraustauschstoffen. *Dt. med. Wschr.* **99** (1974). - 13. Förster, H., L. Heller, U. Hellmund, Stoffwechseluntersuchungen bei kontinuierlicher Dauerinfusion von Glukose, Fruktose und Xylit über 48 Stunden. *Dt. med. Wschr.* **99**, 1723-1729 (1974). - 14. Förster, H., Laboratoriumsmethoden bei Diabetes mellitus. In: *Diabetologie in Klinik und Praxis* (H. Mehnert, K. Schoffling, Hrsg. p. 77) (Stuttgart 1974). - 15. Förster, H., Zur Bedeutung der Laktat-Azidose als mögliche Nebenwirkung der Biguanid-Therapie. *Fortschr. Med.* **94**, 2065 (1976). - 16. Förster, H., S. Boecker, D. Zagel, Vergleich von Stoffwechselwirkungen bei Infusionen von Glukose und von Glukoseaustauschstoffen in unterschiedlicher Dosierung. (im Druck). - 17. Förster, H., R. Dudziak, A. Steuer, S. Boecker, Einfluß von Aminosäureinfusionen auf fruktosebedingte blutchemische Veränderungen bei Patienten der Intensivstation. *Infusionstherapie* **3**, 228 (1976). - 18. Fox, I. H., N. Kelley, Studies on the mechanism of fructose-induced hyperuricemia in man. In: *Sperling, de Vries, Wyngaarden*, (eds.) *Purine metabolism in man* (41 b), 463

(New York 1973). - 19. *Froesch, E. R.*, Hereditary fructose intolerance. In: The metabolic basis of inherited disease (*J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden, D. S. Fredrickson*, eds) 3rd Edition, p. 131 Mc Graw-Hill (1972). - 20. *Heine, W., H. Schill, D. Tessmann, H. Kupatz*, Letale Leberdystrophie bei drei Geschwistern mit hereditärer Fruktoseintoleranz nach Dauertropfinfusionen mit sorbithaltigen Infusionslösungen. *Dt. Gesundheitswesen* **24**, 2325 (1969). - 21. *Heuckenkamp, P. U., N. Zöllner*, The comparative metabolism of carbohydrates administered intravenously. *nutrit. Metab.* **14**, 58 (1972). - 22. *Heuckenkamp, P. U.*, Xylit in der parenteralen Ernährung. *Ernährungs-Umschau* **21**, 70 (1974). - 23. *Hohorst, H. J.*, Enzymatische Bestimmung von L-Milchsäure. *Biochem. Z.* **328**, 509 (1957). - 24. *Pagliaria, A. S., I. E. Karl, J. P. Keating, B. I. Brown, D. J. Kipnis*, Hepatic fructose-1,6-diphosphatase deficiency. A cause of lactic acidosis and hypoglycemia in infancy. *J. Clin. Invest.* **51**, 2115 (1972). - 25. *Perheentupa, J., K. Raivio*, Fructose induced hyperuricemia. *Lancet* **1967/II**, 528. - 26. *Popper, H., F. Schaffner*, Die Leber. p. 574 (Stuttgart 1961). - 27. *Raivio, K. O., M. P. Kekomäki, P. H. Mäenpää*, Depletion of liver adinine nucleotides by D-fructose. *Biochem. Pharmacol.* **18**, 2615 (1969). - 28. *Raivio, K. O., M. A. Becker, L. J. Meyer, M. L. Greene, G. Nuki, J. E. Seegmiller*, Stimulation of human purine synthesis de novo by fructose infusion. *Metabolism* **24**, 861 (1975). - 29. *Sahebjami, H., R. Scalettar*, Effects of fructose infusion on lactate and uric acid metabolism. *Lancet* **1971/I**, 366. - 30. *Schumer, W.*, High caloric solutions in traumatized patients. In: *Fox, C. L., G. G. Nahas* (ed.) *Body Fluid Replacement in the Surgical Patient*. S. 326 (New York-London). - 31. *Schumer, W.*, Adverse effects of xylitol in parenteral nutrition. *Metabolism* **20**, 345 (1971). - 32. *Steinmann, B., R. Gitzelmann*, Fruktose und Sorbitol in Infusionsflüssigkeiten sind nicht immer harmlos. In: *(Ritzel and Brubacher) Monosaccharides and polyalcohols in nutrition, therapy and dietetics* pp. 289-294 (Huber 1976). - 33. *Thomas, D. W., J. E. Gilligan, J. B. Edwards, R. G. Edwards*, Lactate acidosis and osmotic diuresis produced by xylitol infusion. *Med. J. Aust.* **1972/I**, 1246. - 34. *Thomas, D. W., J. B. Edwards, J. E. Gilligan, J. R. Lawrence, R. G. Edwards*, Complications following intravenous administrations of solutions containing xylitol. *Med. J. Aust.* **1972/I**, 1246. - 35. *Wolf, H. P., W. Queisser, K. Beck*, Der initiale Phosphatabfall im Serum von Gesunden und Leberkranken nach intravenöser Verabreichung von Hexosen und Zuckeralkoholen. *Klin. Wschr.* **47**, 1084 (1969). - 36. *Woods, H. F., K. G. M. Alberti*, Dangers of intravenous fructose. *Lancet* **1972/II**, 1354. - 37. *Woods, H. F.*, The metabolic complications of intravenous nutrition. In: *(Ritzel and Brubacher) Monosaccharides and polyalcohols in nutrition, therapy and dietetics*, pp. 54-57 (Huber 1976).

Anschrift des Verfassers:

Dr. H. Förster

Zentrum der Biologischen Chemie der Universität Frankfurt,
6000 Frankfurt/M.