

*I. Medizinische Klinik (Direktor: Prof. Dr. U. Ritter) der Medizinischen Hochschule  
Lübeck*

## **Fruktosetoleranz und -verwertung bei Gesunden und chronisch Leberkranken**

*D. Oltmanns und J. Adlung*

Mit 5 Abbildungen und 1 Tabelle

(Eingegangen am 21. Juli 1978)

Für die Infusionsbehandlung chronisch Leberkranker ist die insulin-unabhängige Verwertung von Fruktose ein Vorteil gegenüber Glukose (18, 20, 24, 27, 28, 35–37, 41–43, 45–47, 54, 55). Andererseits wurde wiederholt von einer eingeschränkten Fruktoseverwertung bei Lebererkrankungen berichtet (16, 17, 57) und Fruktosebelastungen als Leberfunktionstest vorgeschlagen (15, 26, 35, 53).

Wir haben daher zur Prüfung der Fruktoseverwertung bei chronisch Leberkranken vergleichende Untersuchungen mit  $^{14}\text{C}$ -markierten Fruktose- und  $^{14}\text{C}$ -Glukose-Infusionen durchgeführt und die Ergebnisse denen von Normalpersonen gegenübergestellt.

### **Material und Methodik**

Bei 12 Patienten mit fortgeschrittener dekompenzierter Leberzirrhose (LZ) und 11 Normalpersonen (NP) wurden alternierend an aufeinanderfolgenden Tagen nach 12stündiger Nahrungskarenz unter Bettruhebedingungen 1056 ml äquimolare  $^{14}\text{C}$ -(1)-markierte Glukose- und  $^{14}\text{C}$ -(1)-Fruktose-Lösungen (ca. 20  $\mu\text{Ci}$ ) in einer Dosierung von 0,75 g/kg/h über 4 Std. infundiert (spezifische Aktivität S.A. von  $^{14}\text{C}$ -(1)-Fruktose 60  $\mu\text{Ci}/\text{mmol}$ ; von  $^{14}\text{C}$ -(1)-Glukose 50  $\mu\text{Ci}/\text{mmol}$ , Fa. Amersham/Buchler, Braunschweig). Blutentnahmen erfolgten zum Zeitpunkt 0, 15, 30, 60, 90, 120, 180 und 240 min, der Urin wurde 4 Std., 8 Std. und 24 Std. nach Infusionsbeginn gesammelt.

Im einzelnen wurden bestimmt:

Glukose (GOD-Perid, Boehringer/Mannheim) und Fruktose (10) im Serum und Urin, die  $^{14}\text{C}$ -Gesamtaktivität im Serum und Urin sowie  $^{14}\text{C}$ -(1)-Glukose und  $^{14}\text{C}$ -(1)-Fruktose im Serum und Urin (44). Die  $^{14}\text{C}$ -Aktivitäts-Messungen erfolgten im Flüssigkeitsszintillationszähler (Packard, Tricarb 3380 mit AAA 544). Signifikanzprüfungen wurden mit dem parameterfreien Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney für unpaare bzw. gepaarte Daten durchgeführt (49).

### **Ergebnisse**

Im Steady-State wurde während Infusion von Fruktose bei NP und LZ ein annähernd gleicher geringfügiger Serumglukoseanstieg beobachtet (Abb. 1).

Die Serumfruktosespiegel verhielten sich bei NP und LZ gleich (Abb. 2).

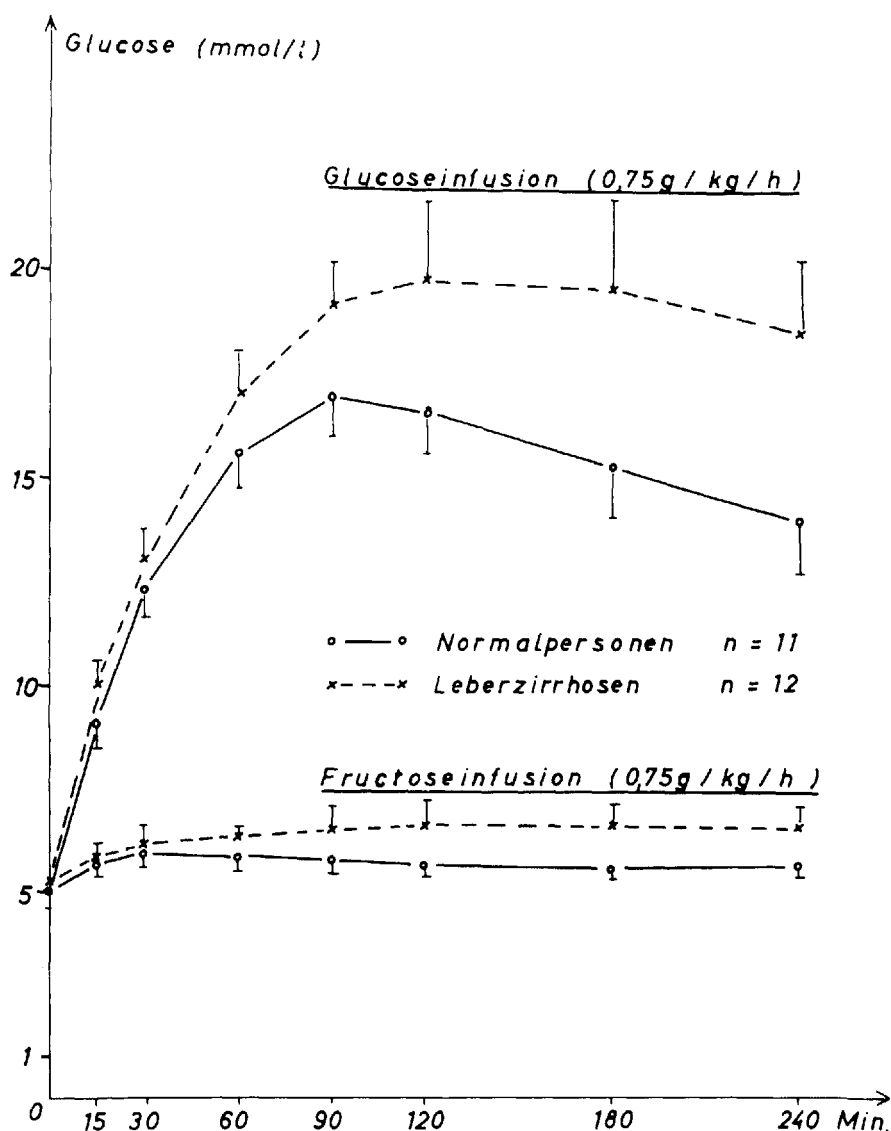


Abb. 1. Verhalten der Serumglukose (mmol/l) während Infusion von äquimolarer  $^{14}\text{C}$ -(1)-Fruktose- und  $^{14}\text{C}$ -(1)-Glukose-Lösung (0,75 g/kg/h; 20  $\mu\text{Ci}$ ) über 4 Std. bei 11 NP und 12 LZ ( $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ ).

Die totale Fruktose-Clearance war deutlich höher als die totale Glukose-Clearance; signifikante Unterschiede zwischen NP und LZ bestanden nicht. Dagegen verhielt sich die metabolische Clearance nur bei Fruktose-Infusion in beiden Kollektiven gleich. Unter Glukoseinfusion war sie bei LZ im Vergleich zu NP signifikant ( $p < 0,05$ ) geringer (Tab. 1).

Tab. 1. Totale und metabolische Fruktose- und Glukose-Clearance (ml/kg/min) im Steady-State während Infusion von äquimolarer  $^{14}\text{C}$ -(1)-Fruktose- und  $^{14}\text{C}$ -(1)-Glukoselösung (0,75 g/kg/h; 20  $\mu\text{Ci}$ ) über 4 Stunden bei 11 NP und 12 LZ ( $\bar{x} \pm s_x$ ).

	Normalpersonen	Leberzirrhosen
	<i>totale Clearance</i>	
Glukose	$8,89 \pm 1,49$ n = 11	$6,65 \pm 1,66$ n = 12
Fruktose n = 8	$26,44 \pm 4,50$ n = 8	$22,83 \pm 3,02$ n = 11
	<i>metabolische Clearance</i>	
Glukose	$7,99 \pm 1,51$ n = 10	$4,58 \pm 0,51$ n = 11
Fruktose	$21,31 \pm 1,98$ n = 8	$19,62 \pm 1,59$ n = 11

Bei Infusion von  $^{14}\text{C}$ -Fruktose wurden im Steady-State ab der 90. bis 120. min post infusionem bei NP und LZ gleiche Konzentrationen der  $^{14}\text{C}$ -Fruktoseaktivität erreicht (Abb. 3). Die Konzentration der aus  $^{14}\text{C}$ -(1)-Fruktose gebildeten  $^{14}\text{C}$ -(1)-Glukose war in beiden Kollektiven nur in den ersten 30 min. signifikant ( $p < 0,05$ ) niedriger als von  $^{14}\text{C}$ -(1)-Fruktose. Danach bestanden in beiden Kollektiven bei Infusion von  $^{14}\text{C}$ -Fruktose keine Unterschiede zwischen  $^{14}\text{C}$ -Glukose- und  $^{14}\text{C}$ -Fruktose-Konzentration.

Fruktoseinfusion (0,75 g / kg / h)

○ — ○ Normalpersonen n = 11  
x - - - x Leberzirrhosen n = 12

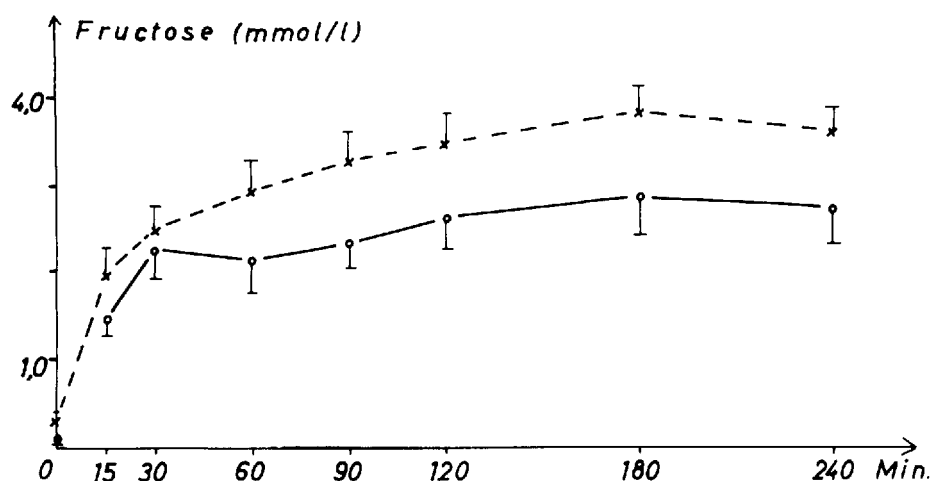


Abb. 2. Verhalten der Serumfruktose (mmol/l) während Infusion von  $^{14}\text{C}$ -(1)-Fruktose-Lösung (0,75 g/kg/h; 20  $\mu\text{Ci}$ ) über 4 Std. bei 11 NP und 12 LZ ( $\bar{x} \pm s_x$ ).

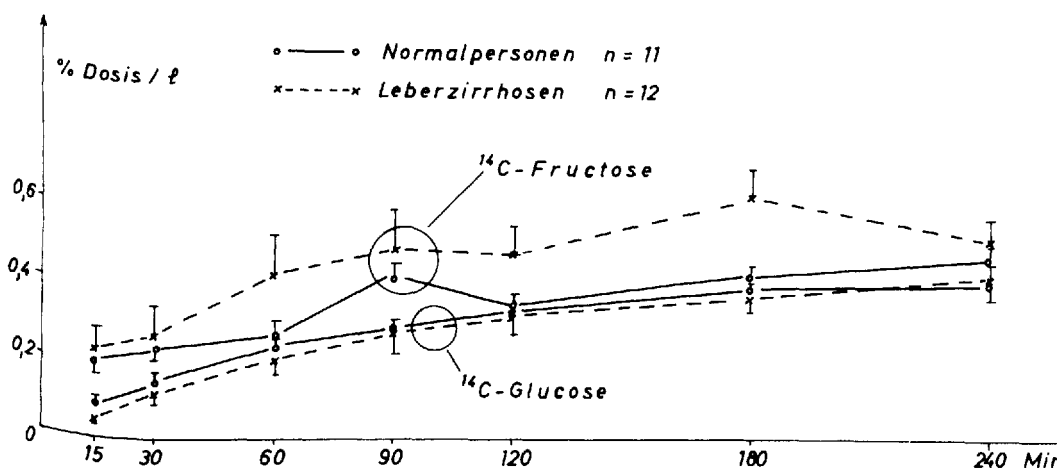
$^{14}\text{C}$ -Fructoseinfusion ( $0,75\text{ g/kg/h}$ )

Abb. 3. Verhalten der  $^{14}\text{C}$ -(1)-Fructose- und  $^{14}\text{C}$ -(1)-Glukose-Aktivität im Serum (%Dosis/l) bei Infusion von  $^{14}\text{C}$ -(1)-Fructose-Lösung ( $0,75\text{ g/kg/h}$ ;  $20\text{ }\mu\text{Ci}$ ) über 4 Stunden bei 11 NP und 12 LZ ( $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ ).

Die renalen Verluste waren für infundierte Glukose (NP:  $2,83 \pm 0,57\text{ }\mu\text{mol/kg/min}$ ; LZ:  $4,89 \pm 1,50\text{ }\mu\text{mol/kg/min}$ ) größer ( $p < 0,01$ ) als für Fruktose (NP:  $0,72 \pm 0,22\text{ }\mu\text{mol/kg/min}$ ; LZ:  $0,78 \pm 0,11\text{ }\mu\text{mol/kg/min}$ ), entsprechend einer Glukoseverwertung um 94% und Fruktoseverwertung um 99% (Abb. 4). Signifikante Unterschiede zwischen NP und LZ bestanden nicht. Eine Glukosurie während Fruktoseinfusion konnte nicht beobachtet werden.

Die  $^{14}\text{C}$ -Aktivität im 24-Std.-Urin betrug 3–7% der zugeführten Aktivitätsdosis (Abb. 4). Während der 4stündigen Fruktoseinfusion war bei LZ eine im Vergleich zu NP größere ( $p < 0,05$ )  $^{14}\text{C}$ -Aktivitäts-Ausscheidung meßbar.

Bezogen auf 100% Gesamtkaktivität im Urin fanden sich bei  $^{14}\text{C}$ -(1)-Glukose-Infusion nach 4 Std. 78% (NP) bzw. 74% (LZ)  $^{14}\text{C}$ -(1)-Glukose, bei  $^{14}\text{C}$ -(1)-Fruktose-Infusion 60% (NP) bzw. 42% (LZ)  $^{14}\text{C}$ -(1)-Fruktose (Abb. 5). Die S.A. von  $^{14}\text{C}$ -(1)-Glukose und  $^{14}\text{C}$ -(1)-Fruktose im Urin entsprach weitgehend der S.A. im Serum. Die im Vergleich zur renalen Kohlenhydratausscheidung höhere  $^{14}\text{C}$ -Aktivität im Urin sowie die im Vergleich zur  $^{14}\text{C}$ -Glukose-Infusion größere renale  $^{14}\text{C}$ -Elimination bei Infusion von  $^{14}\text{C}$ -Fruktose waren auf eine vermehrte  $^{14}\text{C}$ -Laktat-Ausscheidung zurückzuführen.

### Diskussion

Bei Infusion von Fruktose steigt der Serumglukosespiegel nur geringfügig an (3, 9, 12, 20–23, 27, 29, 32–34, 37, 38, 41, 45, 60). Trotzdem wird Fruktose nicht nur in Leberglykogen eingebaut, sondern erscheint frühzeitig in einem hohen Prozentsatz als neugebildete Glukose im Serum (45).

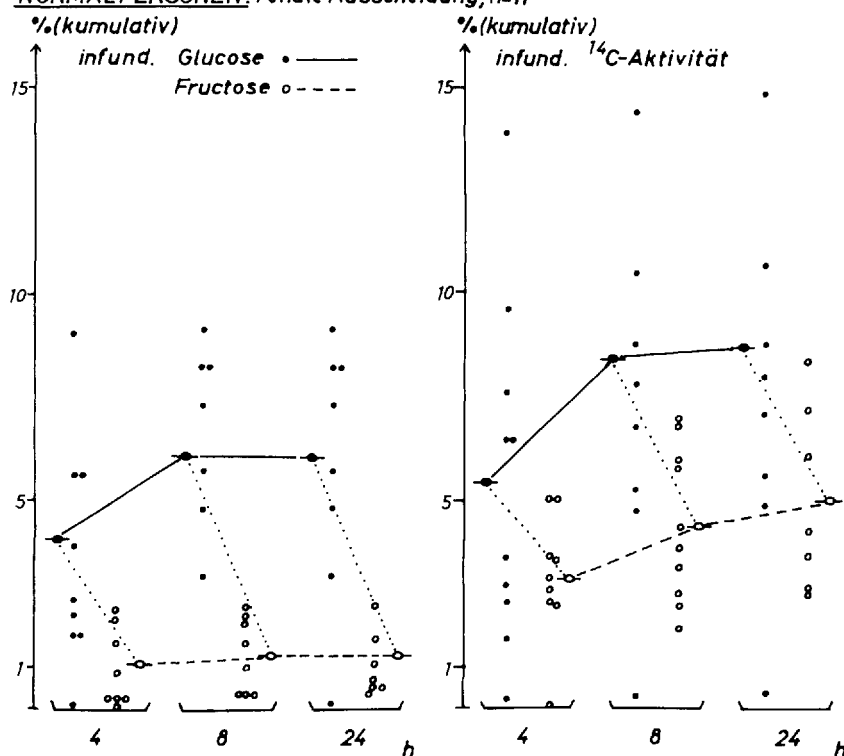
NORMAL PERSONEN: renale Ausscheidung; n=11

Abb. 4a

Nach eigenen Untersuchungen (3) mit  $^{14}\text{C}$ -Glukose steigt der Nüchtern-Glukoseumsatz in der Leber während Fruktoseinfusion um das 2- bis 3fache an. Durch ebenso großen Rückstrom von Glukose in die Leber bleibt die Serumfruktosekonzentration weitgehend konstant. In Übereinstimmung mit *Brodanova* u. Mitarb. (17) fanden wir bei Kranken mit LZ nur gering höhere Anstiege der Serumglukosekonzentration. Nach rascher Fruktoseinjektion sollen bei LZ (17) und Diabetikern (40, 41, 56) die Unterschiede zu NP deutlicher sein. Die erhöhte Glukosekonzentration dieser Kranken dürfte auf eine vermehrte Leberglukoseabgabe infolge verminderter Glykogensynthese zurückzuführen sein.

Bei den von *Pletscher* u. Mitarb. (46), *Prosiegel* u. Mitarb. (47) und *Gros* u. Mitarb. (28) untersuchten Kranken mit LZ war der Fruktoseumsatz normal. In Übereinstimmung mit *Geser* u. Mitarb. (24) fanden wir bei unseren Patienten mit LZ eine geringgradig verzögerte Fruktoseelimination aus dem Serum (3). *Wallenfels* (57), *Brodanova* u. Mitarb. (17) und *Brodan* u. Mitarb. (16) fanden dementsprechend eine verzögerte Fruktoseaufnahme der Leber. Bei unseren Untersuchungen zeigten die Serum-Fruktosekonzentrationen bei LZ und NP jedoch keine Unterschiede. Eine sichere Abhängigkeit der Fruktoseverwertung vom Schweregrad der Lebererkrankung (28) ließ sich nicht nachweisen. Als funktionsdiagnosti-

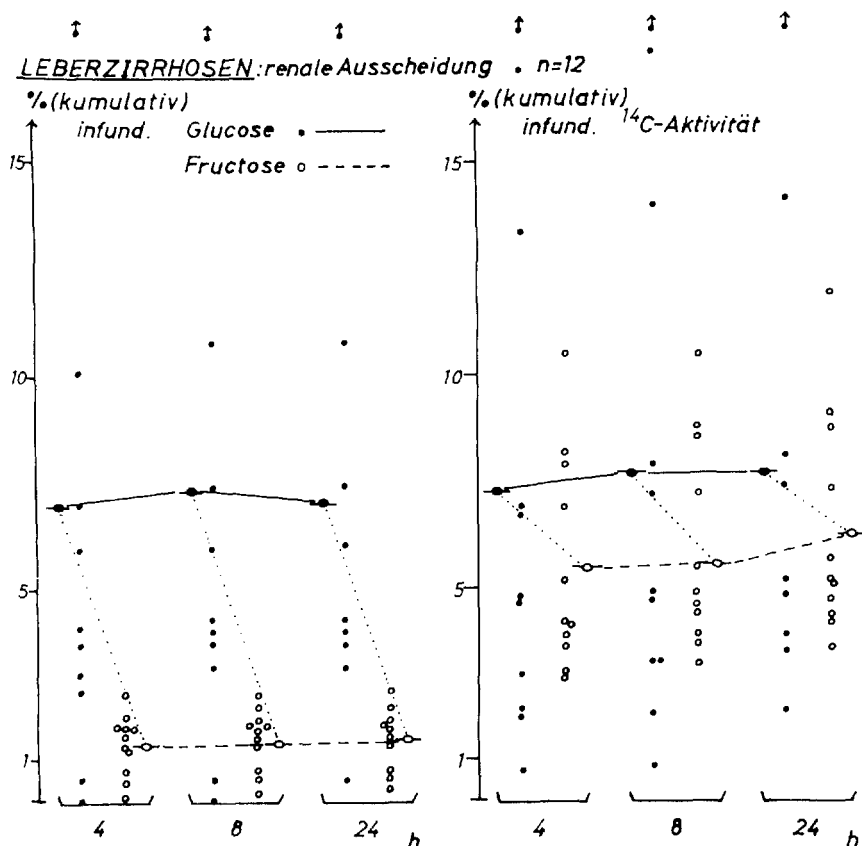


Abb. 4b

Abb. 4. Renale Ausscheidung (% zugeführte Mengen, kumulativ) von Fruktose, Glukose und  $^{14}\text{C}$ -Aktivität 4 Stunden (Infusionsende), 8 Std. und 24 Std. nach Infusionsbeginn von äquimolarer  $^{14}\text{C}$ -(1)-Fruktose- und  $^{14}\text{C}$ -(1)-Glukose-Lösung (0,75 g/kg/h; 20  $\mu\text{Ci}$ ) bei a) 11 NP, b) 12 LZ (Einzelwerte n, Mittelwerte  $\bar{x}$ ).

scher Lebertest ist die Fruktosebelastung (15, 26, 35, 53) daher nicht geeignet (26, 50, 51). Diesem Verhalten entspricht auch eine gleiche  $^{14}\text{C}$ -Glukosebildung aus der infundierten  $^{14}\text{C}$ -Fruktose.

Die von uns gefundene renale Elimination von Glukose und Fruktose steht im Einklang mit Ergebnissen anderer Untersucher (5, 6, 11, 12, 14, 23, 32, 39, 41, 50, 52, 58–60), ebenso die Clearance-Raten für Fruktose (38, 60). Die im Vergleich zu anderen Untersuchern (5–7, 38) geringere Glukoseverwertung unserer NP und auch die von Matzkies (38) angegebene höhere totale Glukose-Clearance dürften durch das höhere mittlere Lebensalter der Probanden in unserem Kollektiv erklärt sein (2). Die deutlich niedrigere Glukose-Clearance bei LZ entspricht der pathologischen Glukosetoleranz dieser Patienten (4, 19). Im Gegensatz zur Glukoseverwertung stimmen die von uns gefundenen Werte der totalen und metabolischen Fruktose-Clearance mit den Ergebnissen von Autoren (38, 60) überein, die

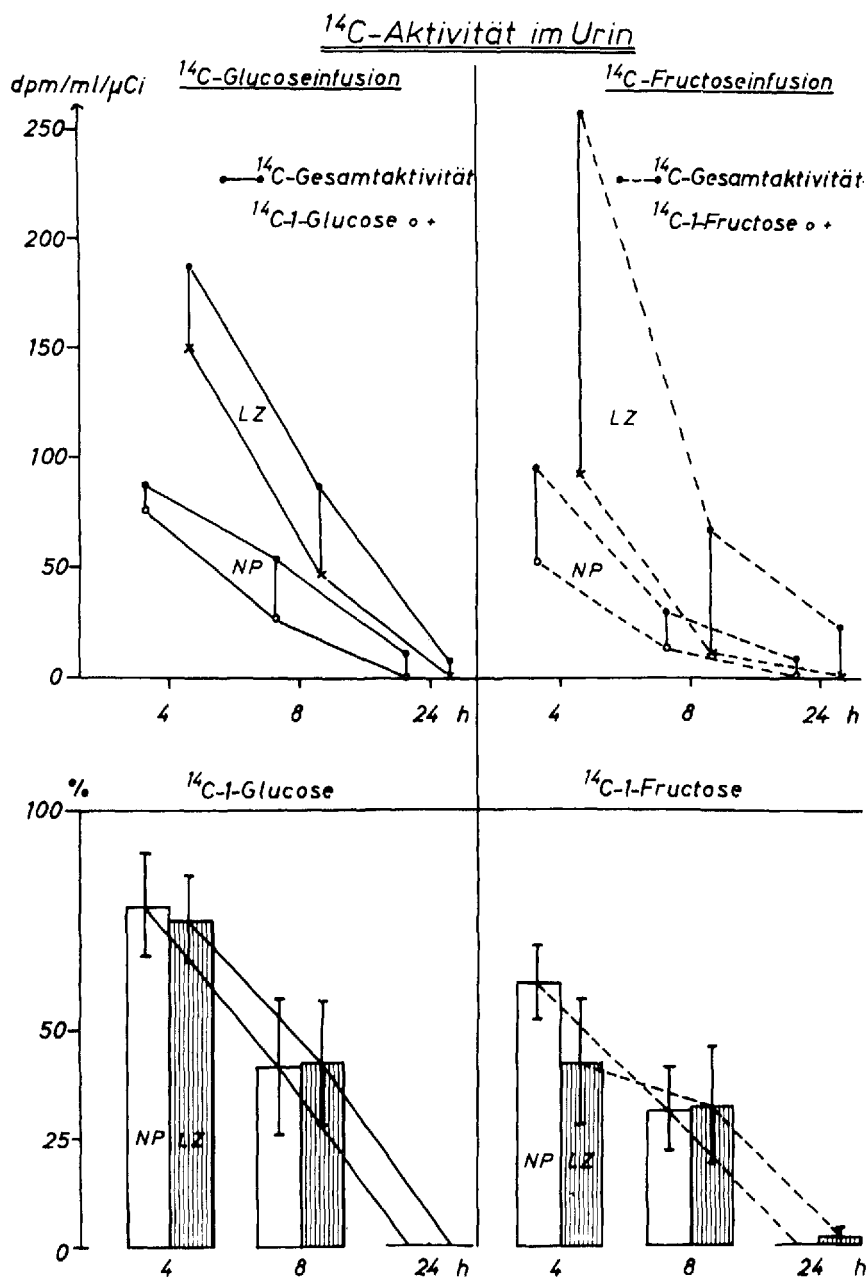


Abb. 5. Verhalten der  $^{14}\text{C}$ -Aktivitäts-Ausscheidung im Urin (dpm/ml/μCi) 4 Stunden (Infusionsende), 8 Stunden und 24 Stunden nach Infusionsbeginn (obere Bildhälfte) ( $\bar{x}$ ) sowie dem prozentualen Anteil von  $^{14}\text{C}$ -l-Fruktose bzw.  $^{14}\text{C}$ -l-Glukose an der  $^{14}\text{C}$ -Gesamtaktivität im Urin (= 100 %) (untere Bildhälfte) ( $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ ) nach Infusionsbeginn von äquimolarer  $^{14}\text{C}$ -l-Fruktose- und  $^{14}\text{C}$ -l-Glukose-Lösung (0,75 g/kg/h; 20 μCi) über 4 Std. bei 11 NP und 12 LZ.

Kollektive jüngerer Probanden untersuchten als wir. Eine Altersabhängigkeit scheint daher für die Fruktoseverwertung nicht zu bestehen.

Wie Hesson u. Mitarb. (32) fanden wir während Fruktose-Infusion entsprechend den erhöhten Serumlaktatkonzentrationen eine größere renale Laktatelimination als bei Glukoseinfusionen; ebenso war die  $^{14}\text{C}$ -Aktivität im Urin erhöht. Dabei mußte offenbleiben, inwieweit Laktat und  $^{14}\text{C}$ -Laktat aus dem Serum stammen oder aber in der Niere (8, 25, 30, 31, 48) oder durch Urinenzyme gebildet werden.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß die Fruktosetoleranz bei Kranken mit Leberzirrhose nicht oder allenfalls gering vermindert ist. Im Gegensatz zur pathologischen Glukosetoleranz und herabgesetzten Glukoseoxidation (1) ist bei LZ die  $^{14}\text{CO}_2$ -Bildung während Infusion von  $^{14}\text{C}$ -Fruktose unbeeinträchtigt (3, 45). Die im Vergleich zu Glukose bessere Verwertung von Fruktose, der geringe Serumglukoseanstieg sowie eine normale Fruktosetoleranz sind Argumente für die Anwendung von Fruktose in der Infusionsbehandlung chronisch Leberkranker. Sie entspricht einer protrahierten Glukosezufuhr.

#### Zusammenfassung

Bei 12 Patienten mit fortgeschrittener dekompenzierter Leberzirrhose (LZ) und 11 Normalpersonen (NP) wurde die Verwertung äquimolarer (0,75 g/kg/h über 4 Std.)  $^{14}\text{C}$ -(1)-markierter Glukose- und  $^{14}\text{C}$ -(1)-Fruktose-Infusionen an aufeinanderfolgenden Tagen untersucht. Im Steady-State war während Infusion von Fruktose der Anstieg der Serumglukose bei NP und LZ annähernd gleich gering. Die Serumfruktosespiegel verhielten sich bei NP und LZ gleich. Die totale Fruktose-Clearance war deutlich höher als die totale Glukose-Clearance; signifikante Unterschiede zwischen NP und LZ bestanden nicht. Dagegen verhielt sich die metabolische Clearance nur bei Fruktose-Infusion in beiden Kollektiven gleich, während die Glukose-Clearance bei LZ im Vergleich zu NP signifikant geringer war. Im Steady-State wurden von der infundierten  $^{14}\text{C}$ -Fruktose in beiden Untersuchungsgruppen ungefähr 30 % Glukose eingebaut und als  $^{14}\text{C}$ -Glukose isoliert. Die renalen Verluste waren für infundierte Glukose in beiden Kollektiven größer als für Fruktose. Eine höhere renale  $^{14}\text{C}$ -Ausscheidung bei Infusion von  $^{14}\text{C}$ -Fruktose war auf eine erhöhte  $^{14}\text{C}$ -Laktat-Ausscheidung zurückzuführen.

Bessere Verwertung als Glukose, normaler Einbau in Glukose und insulinunabhängige Verwertung sind bei fehlenden Nebenwirkungen Argumente für Fruktose, wenn Kohlenhydrate bei Kranken mit Leberzirrhose infundiert werden sollen.

#### Summary

In 12 patients with liver cirrhosis (LC) and 11 normal subjects (N) equimolar (0.75 g/kg/h for 4 hrs.)  $^{14}\text{C}$ -(1)-glucose and  $^{14}\text{C}$ -(1)-fructose infusions were administered.

When given fructose, N and LC showed only a small increase of serum-glucose and -fructose concentrations in steady state. In N and LC the total fructose clearance was significantly higher than the total glucose clearance. No differences were found between N and LC.

The metabolic clearance was equal in both groups when given fructose, whereas during glucose infusion lower in LC than in N. 30 % of the infused  $^{14}\text{C}$ -fructose were recovered in  $^{14}\text{C}$ -glucose. The renal loss in both groups was higher for glucose than for fructose.

A more extensive renal  $^{14}\text{C}$ -excretion during infusion of  $^{14}\text{C}$ -fructose was due to a higher  $^{14}\text{C}$ -lactate excretion.



Better utilisation of fructose compared to glucose, unimpaired conversion to glucose, and insulin-independent metabolism without side effects are arguments for fructose, if carbohydrates are needed in cirrhotics with parenteral nutrition.

### Literatur

1. *Adlung, J., U. Ritter, H. Uthgenannt*, Untersuchungen über den Glukoseumsatz und die Glukoseoxydation bei der Leberzirrhose. Dtsch. med. Wschr. **95**, 401–406 (1970). – 2. *Adlung, J., H. Huck, H. Uthgenannt*, Über die Altersabhängigkeit des Glukoseumsatzes und der Glukoseoxydation. Untersuchungen mit  $^{14}\text{C}$ -(U)-Glukose. Zschr. Altersforsch. **27**, 269–275 (1973). – 3. *Adlung, J., H. Grazikowske, D. Oltmanns*, Über den Einfluß von Fruktose-Infusionen auf die Glukosebildung und -oxydation bei Gesunden und Kranken mit Leberzirrhose. Infusionstherapie **4**, 266–270 (1977). – 4. *Adlung, J., L. Kelch, J. Peters, H. Grazikowske*, Leberglukosebildung und Insulinresistenz bei der Leberzirrhose. Untersuchungen mit  $^{14}\text{C}$ -Glukose. Z. Gastroenterol. **15**, 553–564 (1977). – 5. *Berg, G., H. Bickel, F. Matzkies*, Bilanz- und Stoffwechselverhalten von Fruktose, Xylit und Glukose sowie deren Mischungen bei Gesunden während sechsstündiger parenteraler Ernährung. Dtsch. med. Wschr. **98**, 602–610 (1973). – 6. *Berg, G., F. Matzkies, H. Bickel*, Dosierungsgrenzen bei der Infusion von Glukose, Sorbit, Fruktose, Xylit und deren Mischungen. Dtsch. med. Wschr. **99**, 633–638 (1974). – 7. *Berg, G., F. Matzkies, H. Heid, M. Fekl, M. Conolly*, Wirkungen einer Kohlenhydratkombinationslösung auf den Stoffwechsel bei Langzeitinfusion. Z. Ernährungsw. **14**, 64–71 (1975). – 8. *Bergström, J., E. Hultman*, Synthesis of muscle glycogen in man after glucose and fructose infusion. Acta med. Scand. **182**, 93–107 (1967). – 9. *Bergström, J., P. Fürst, F. Gallyas, E. Hultman, L. Nilsson, A. E. Roch-Norlund, E. Vinnars*, Aspects of fructose metabolism in normal man. Acta med. Scand. Suppl. **542**, 57–64 (1972). – 10. *Bernt, E., H. U. Bergmeyer*, in *Bergmeyer, H. U.*, „Methode der enzymatischen Analyse“, Bd. II, S. 1349 ff., 3. Aufl., (Weinheim/Bergstr., 1974). – 11. *Beyreiss, K.*, Resorption und Umsatz von Fruktose bei Neugeborenen und Säuglingen. Acta Biol. Med. Germ. **29**, 409–422 (1972). – 12. *Bickel, H., H. Bünte, D. A. Coats, P. Misch, L. v. Rauffer, P. Scranowitz, F. Wopfner*, Die Verwertung parenteral verabreichter Kohlenhydrate in der postoperativen Phase. Dtsch. med. Wschr. **98**, 809–813 (1973). – 13. *Bickel, H., M. Halmágy*, Bedarf und Verwertung von Kohlenhydraten und Alkohol. Klin. Anästh. u. Intensivth. **7**, 72–86 (1975). – 14. *Bickel, H., K. Schwemmler, P. Scranowitz, F. Wopfner*, Glukose, Fruktose und Xylit als Energieträger in der postoperativen parenteralen Ernährung. Dtsch. med. Wschr. **100**, 527–533 (1975). – 15. *Bodansky, M.*, Fructose, Glucose and Galactose tolerance in dogs. J. biol. chem. **56**, 387–393 (1923). – 16. *Brodan, V., M. Brodanova, E. Kuhn, J. Filip, J. Pechar*, Ammonia and uric acid formation after rapid intravenous fructose administrations to healthy subjects and patients with compensated cirrhosis of the liver. Nutr. Metabol. **19**, 233–241 (1975). – 17. *Brodanova, M., J. Filip, V. Brodan*, Metabolic consequences of rapid i.v. administration of fructose in cirrhotics and healthy subjects. Cas. Lec. ces. **114**, 1044–1050 (1975). – 18. *Craig, J. W., W. R. Drucker, M. Miller, J. E. Owens, H. Woodward, Jr., B. Brofman, W. H. Pritchard*, Metabolism of fructose by the liver of diabetic and non-diabetic subjects. Proc. Soc. exp. Biol. **78**, 698–702 (1951). – 19. *Creutzfeld, W., K. Sickinger, H. Frerichs*, Diabetes und Lebererkrankungen, in: *Pfeiffer, E. F.*: Handbuch des Diabetes mellitus, Bd. II, S. 807–859 (München 1971). – 20. *Darragh, J. H., R. A. Womersley, W. H. Meroney*, Fructose in the treatment of diabetic ketosis. J. clin. Invest. **32**, 1214–1221 (1953). – 21. *Dietze, G., M. Wicklmayr, K. D. Hepp, J. Gonst, G. Stiegler, H. Mehnert*, Der Stoffwechsel des Splanchnikusgebiets unter dem Einfluß von Fruktose. Infusionstherapie **1**, 552–555 (1973/74). – 22. *Dölp, R., E. Grab, E. Knoche, F. W. Ahnefeld*, Stoffwechselverhalten und Verwertung parenteral zugeführter Kohlenhydrate in der postoperativen Phase. Infusionstherapie **2**, 103–110 (1975). – 23. *Förster, H., D. Zagel*, Stoffwechseluntersuchungen während und im Anschluß an Dauerinfusionen von Glukose und von Zuckeraustauschstoff-

- fen. Dtsch. med. Wschr. **99**, 1300-1304 (1974). - 24. Geser, C. A., H. Mehnert, Klinische parenterale Anwendung insulinunabhängig verwertbarer Substrate des Kohlenhydratstoffwechsels. Anaesthesiologie u. Wiederbelebung **31**, 7-16 (1968). - 25. Goda, T., Notiz über die Umwandlung von Fruktose in Glukose in der Niere. Biochem. Z. **297**, 134-136 (1938). - 26. Greene, C. H., A. Snell, W. Walters, Diseases of the liver. I. A survey of test for hepatic function. Arch. Intern. Med. **36**, 248-272 (1925). - 27. Gremels, H., Zur Substratsteuerung des Stoffwechsels und ihrer therapeutischen Anwendung am Menschen. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. **205**, 57-97 (1948). - 28. Gros, H., E. J. Kirnberger, Die Zuckerutilisation bei Leberparenchymschäden. Z. ges. inn. Med. **8**, 759-763 (1953). - 29. Haslbeck, M., Zur parenteralen Verabreichung von Zuckeraustauschstoffen mit besonderer Berücksichtigung des Diabetes mellitus. Infusionstherapie **1**, 569-576 (1973/74). - 30. Haslinger, W., R. H. Ackermann, K. Wagner, B. Schönerstedt, Biokinetisches Verhalten und Stoffwechselwirkungen von Fruktose bei hochdosierter Dauerinfusion an der Ratte. Z. Ernährungswiss. **15**, 201-210 (1976). - 31. Heinz, F., F. Schlegel, P. H. Krause, Enzyme of the fructose metabolism in human kidney. Enzyme **19**, 85-92 (1975). - 32. Hesson, I., Utilization of intravenous glucose and fructose in the postoperative period. Acta chir. scand. **141**, 467-472 (1975). - 33. Keller, U., E. R. Froesch, Vergleichende Untersuchungen über den Stoffwechsel von Xylit, Sorbit und Fruktose beim Menschen. Schweiz. med. Wschr. **102**, 1017-1022 (1972). - 34. Koch, E., Die Utilisation der Zucker. Das Verhalten des Blutzuckers bei intravenöser Dauerinfusion von Glukose, Fruktose und Invertzucker. Ärztl. Forschg. **4**, 157-160 (1950). - 35. Leubner, H., F. Gabl, Grundlagen und Wirkungsweise der Lävulosetherapie. Wien. Z. inn. Med. **29**, 545-557 (1948). - 36. Leuthardt, F., Der Stoffwechsel der Fruktose. Schweiz. med. Wschr. **90**, 487-491 (1960). - 37. Leuthardt, F., K. Stuhlfauth, Biochemie, physiologische und klinische Probleme des Fruktosestoffwechsels. Medizin. Grundlagenforschung, Bauer, K. F. (Stuttgart 1960). - 38. Matzkies, F., Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Kohlenhydraten als Grundlage ihrer Anwendung zur parenteralen Ernährung. Z. Ernährungswiss. **14**, 184-216 (1975). - 39. Mendeloff, A. I., Th. E. Weichselbaum, Role of the human liver in the assimilation of intravenously administered fructose. Metabolism **2**, 450-458 (1953). - 40. Metz, R., M. Mako, T. Stevens, J. Franklin, The metabolism of fructose in diabetes mellitus. J. Lab. Clin. Med. **69**, 494-503 (1967). - 41. Miller, M., W. R. Drucker, J. E. Owen, J. W. Craig, H. Woodward, Jr., Metabolism of intravenous fructose and glucose in normal and diabetic subjects. J. clin. Invest. **31**, 115-125 (1952). - 42. Miller, M., J. L. Murphy, J. W. Craig, H. Woodward, Jr., Studies in experimental diabetic acidosis. Comparison of the effect of fructose and glucose in the initial hours of treatment. J. clin. Endocr. **13**, 866 (1953). - 43. Miller, M., J. W. Craig, R. W. Drucker, H. Woodward, Jr., The metabolism of fructose in man. J. Biol. Med. **29**, 335-359 (1956). - 44. Oltmanns, D., J. Adlung, Gleichzeitige enzymatische Bestimmung von  $^{14}\text{C}$ -Glukose und  $^{14}\text{C}$ -Fruktose in menschlichen Körperflüssigkeiten. Z. Ernährungswiss. **17**, 52-57 (1978). - 45. Oltmanns, D., J. Adlung, Vergleichende Untersuchungen zur Verwertung äquimolarer  $^{14}\text{C}$ -markierter Glukose- und Fruktose-Infusionen bei Gesunden und Kranken mit Leberzirrhose. (In Vorbereitung). - 46. Pletscher, A., H. Fahrländer, H. Straub, Zum Kohlenhydratstoffwechsel. 3. Mitteilung, Fruktoseumsatz bei Gesunden, Diabetikern und Leberkranken. Hel. physiol. pharmacol. Acta **9**, 46-54 (1951). - 47. Prosiegel, R., K. Stuhlfauth, A. Engelhardt-Gölkel, Die Wirkung von Kohlenhydraten auf den Kaliumstoffwechsel bei Gesunden und Leberkranken. Klin. Wschr. **33**, 799-803 (1955). - 48. Reinecke, R. M., The kidney as a locus of fructose metabolism. Amer. J. Physiol. **141**, 669-676 (1944). - 49. Sachs, L., Statistische Auswertungsmethoden. (Berlin, 1968). - 50. Smith, L. H., Jr., R. H. Ettinger, D. A. Seligson, A comparison of the metabolism of fructose and glucose in hepatic disease and diabetes mellitus. J. clin. Invest. **32**, 273-282 (1953). - 51. Snell, A. M., C. H. Greene, L. G. Rowntree, Diseases of the liver. II. A comparative study of certain tests for hepatic function in experimental obstructive jaundice. Arch. Intern. Med. **36**, 273-291 (1925). - 52. Stephan, B., G.

Herold, T. Menzel, U. Henneberg, Glukose- und Fruktoseverwertung sowie Insulinbedarf in der postoperativen parenteralen Ernährung. *Infusionstherapie* 4, 326-330 (1977). – 53. Strauss, H., Zur Funktionsprüfung der Leber. *Dtsch. med. Wschr.* 27, 757-759 (1901). – 54. Stuhlfauth, K., Besonderheiten des Lävulosestoffwechsels. *Ärzt. Forsch.* 5, 414-430 (1951). – 55. Stuhlfauth, K., R. Prosiegel, Über Intermediärprozesse im Kohlehydrathaushalt nach intravenöser Lävulosebelastung bei Gesunden, Diabetikern und Fettsüchtigen. *Klin. Wschr.* 30, 206-209 (1952). – 56. Talke, H., K. P. Maier, Zum Metabolismus von Glukose, Fruktose, Sorbit und Xylit beim Menschen. *Infusionstherapie* 1, 49-56 (1973/74). – 57. Wallenfels, K., Über die Anwendung der Papierchromatographie auf Probleme der Klinik. I. Probleme des Lävulosestoffwechsels. *Ärzt. Forsch.* 5, 430-441 (1951). – 58. Weichselbaum, T. W., W. A. Daughaday, The role of assimilation of fructose following the intravenous administration to patients with diabetic acidosis and total pancreatectomy. *J. Lab. Clin. Med.* 38, 958 (1951). – 59. Wolfe, B. M., S. P. Ahuja, E. B. Marliss, Effects of intravenously administered fructose and glucose on splanchnic amino acid and carbohydrate metabolism in hypertriglyceridemic men. *J. clin. Invest.* 56, 970-977 (1975). – 60. Zöllner, N., P. U. Heuckenkamp, W. Nechwatal, Über die Verwertung und renale Ausscheidung von Fruktose während ihrer langdauernden intravenösen Zufuhr. *Klin. Wschr.* 46, 1300-1308 (1968).

Für die Verfasser:

Dr. med. D. Oltmanns, I. Medizinische Klinik der Med. Hochschule Lübeck, Kronsforder Allee 71/73, 2400 Lübeck