

Untersuchungen über den Metabolismus von Panthenol bei Patienten mit postoperativer Darmatonie

M. Sachs¹), F. Asskali²), C. Lanaras¹), H. Förster²) und H. Bockhorn¹)

¹) Chirurgische Klinik Krankenhaus Nordwest
(Chefarzt: Prof. Dr. H. Bockhorn)

²) Abteilung für Experimentelle Anästhesiologie des Zentrums der Anästhesiologie und Wiederbelebung
(Leiter: Prof. Dr. H. Förster) der Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt am Main

Zusammenfassung: Ziel der Untersuchungen war es, den Metabolismus und den Wirkungsmechanismus von Panthenol (Dexpanthenol, Bepanthen[®]) bei Patienten mit postoperativer Darmatonie zu ermitteln. Es wurden 7 stoffwechselgesunde Patienten am 4. postoperativen Tag nach elektiven kolorektalen Operationen untersucht, die postoperativ noch nicht abgeführt hatten.

Nach intravenöser Applikation von 2,0 g Panthenol kommt es bei allen Patienten zu einer signifikant vermehrten Ausscheidung des Vitamins Pantothensäure (Vitamin-B-Komplex) im Urin. Zwischen 10 und 30 % der verabreichten Panthenolmenge werden innerhalb von 24 Stunden als Pantothensäure im Urin ausgeschieden. Gleichzeitig wird der Pantothensäurebestandteil β -Alanin vermehrt im Urin ausgeschieden. Panthenol wird demnach bei allen untersuchten Patienten zu Pantothensäure metabolisiert. Pantothensäure ist ein Bestandteil des Coenzyms A, einer der Schlüsselsubstanzen des Intermediärstoffwechsels. Das Coenzym A ist auch an der Synthese von Acetylcholin aus Cholin beteiligt (als Coenzym der Cholinacetylase).

Der peristaltikanregende Effekt des Panthenols könnte durch eine vermehrte Synthese von Coenzym A und Acetylcholin in den autonomen Nervenplexus des Intestinaltraktes erklärt werden.

Summary: The aim of this study was the examination of the metabolism and mechanism of action of D-pantothenyl alcohol in patients with postoperative intestinal atony. Seven metabolically healthy patients were examined on the 4th day following colorectal surgery, before bowel activity had started. Increased urinary excretion of the vitamin pantothenic acid was noted following the intravenous application of 2 gm of D-pantothenyl alcohol.

Ten to 30 % of the administered dose D-pantothenyl alcohol is excreted in the urine as pantothenic acid within 24 h. Simultaneously, the urinary excretion of β -alanine, a pantothenic acid component, is increased.

D-pantothenyl alcohol was metabolized to pantothenic acid in all the patients examined.

Pantothenic acid is a component of coenzyme A, a key substance in the intermediary pathway of metabolism. Coenzyme A plays a role in the synthesis of acetylcholine from choline (a co-enzyme of cholinacetylase). Peristalsis induced by

D-pantothenyl alcohol may be due to the increased synthesis of coenzyme A and acetylcholine in the autonomic nerve plexus of the intestinal tract.

Schlüsselwörter: Panthenol (Dexpanthenol), Pantothenic acid; metabolism; postoperative Darmatonic

Key words: D-pantothenyl alcohol; pantothenic acid; metabolism; postoperative intestinal atony

Einleitung

Seit den 50er Jahren hat Panthenol (Dexpanthenol, Bepanthen[®]), ein Alkoholderivat des Vitamins Pantothenic acid (Abb. 1), weite Verbreitung in der Behandlung der postoperativen Darmatonicie gewonnen. Diese weitverbreitete Anwendung von Panthenol steht im Widerspruch zu der geringen Kenntnis über Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und Metabolismus, die wir über dieses Vitaminderivat beim Menschen besitzen.

In der Literatur konnten wir beispielsweise keine Studie über den Metabolismus von Panthenol bei chirurgischen Patienten finden, bei denen das Präparat vorzugsweise eingesetzt wird.

Ausgelöst wurde die Anwendung von Pantothenic acid-derivaten bei Darmatonicie durch Beobachtungen von Jürgens und Pfaltz (1944), die bei Ratten, die mit einer pantothenic acid-armen Diät gefüttert wurden, u. a. eine Atonie des gesamten Magen-Darm-Traktes mit starkem Meteorismus

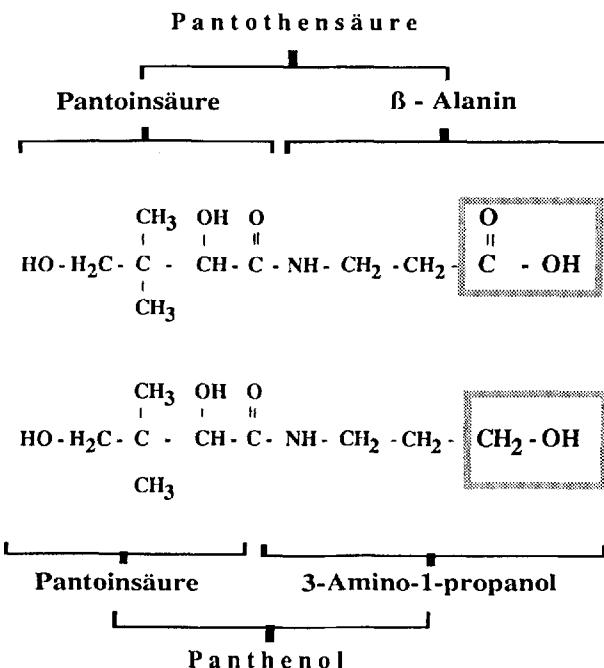


Abb. 1. Strukturformeln von Panthenol und Pantothenic acid.

und Exsudatbildung beobachteten (16). Diese experimentell ausgelöste Darmatonie war durch die Gabe von Pantothensäure zu beheben (16). J. E. Jaques (15) verabreichte das Vitamin bei postoperativen Darmatonien mit gutem Erfolg. Zahlreiche andere Untersucher haben die peristaltikanregende Wirkung von Pantothensäure bzw. von Panthenol bei Patienten ebenfalls beobachten können (3, 5, 6, 31, 35, 37). Allerdings fehlen bisher größere Studien, die mit reproduzierbarer Methodik die motilitätsstimulierende Wirkung von Panthenol bei der postoperativen Darmtonie experimentell beweisen (20).

Heute wird fast ausschließlich das Pantothensäurederivat Panthenol verwendet (Abb. 1), das besser resorbiert wird und im menschlichen Organismus zu Pantothensäure metabolisiert werden soll. Panthenol wurde 1943 von Hilde Pfaltz im pharmakologischen Laboratorium der Firma Hoffmann-La Roche & Co. AG in Basel synthetisiert (27) und unter dem Warenzeichen „Bepanthen®“ auf den Markt gebracht.

Als Indikationen für die Anwendung von Panthenol bei chirurgischen Patienten gelten heute

- postoperative Dermatonien (3, 8, 12, 32, 35),
- Subileus, paralytischer Ileus (5, 8, 19),
- chronische Obstipation (11).

Wir verwenden in unserer Klinik seit über 25 Jahren Panthenol routinemäßig am 4. postoperativen Tag nach Kolonteilresektionen (2,0 g Panthenol i.v.). Außerdem verwenden wir Panthenol bei Patienten, die mit den Symptomen eines paralytischen Ileus in unsere stationäre Behandlung kommen, zur Peristaltikanregung. Bei Persistenz der Darmtonie trotz Panthenolmedikation werden ab dem 5. postoperativen Tag Parasympathomimetika (Neostigmin „Prostigmin®“, Distigminbromid „Ubretid®“) appliziert.

Ziel der Untersuchung war es, mit modernen analytischen Methoden Aussagen über den Metabolismus und den Wirkungsmechanismus von Panthenol bei Patienten mit postoperativer Darmtonie treffen zu können. Insbesondere sollte untersucht werden, ob Panthenol auch beim Menschen zum Vitamin Pantothensäure metabolisiert wird.

Patientengut und Methodik

Patienten

Die Untersuchungen wurden ausschließlich an präoperativ stoffwechselgesunden Patienten im Alter zwischen 36 und 80 Jahren durchgeführt, die sich einem elektiven Eingriff am Dickdarm bzw. Dünndarm unterziehen mußten. Die wichtigsten klinischen Daten der Patienten sind aus der Tabelle 1 zu entnehmen.

Die Urinentnahmen erfolgten stündlich aus einem Dauerkatheter am 4. postoperativen Tag, nachdem ein Harnwegsinfekt durch eine Urinkultur ausgeschlossen worden war. Die Patienten bekamen aminosäurefreie Infusionslösungen (Elektrolyte, Lävulose) appliziert. Wir verwendeten „Panthenol Braun“ der Firma B. Braun Melsungen AG (Ampullen mit 2 ml bzw. 500 mg Dexpanthenol; Charge-B. 808151). Die Applikation von Panthenol (2,0 g) erfolgte in 500 ml 0,9%iger NaCl-Lösung als Infusion über eine Stunde morgens zwischen 8.00 Uhr und 9.00 Uhr. Am Abend vorher war ein Abführmittel (je $\frac{1}{2}$ Eßlöffel Agarol® und Liquidepur®) oral verabreicht worden.

Tab. 1. Übersicht über die untersuchten Patienten.

Name	Geschl.	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Alter (Jahre)	Diagnose	Operation	4. postop. Tag: erster Stuhlgang (h nach Panthenolgabe)
G. K.	♂	179	65	36	Peritonealkarzinose bei Z. n. Palliative Ileotrans- Sigmaresektion vor 3 J.		6
H. H.	♂	186	74	36	Sigmaresektion		12
R. E.	♀	154	51	80	Colon-descendens- Karzinom (Adenokarzinom)	Hemikolektomie links	8
K. J.	♀	162	64	42	Rektumkarzinom (Adenokarzinom)	abdomino-perineale Rektumexstirpation	24 (nach Gabe von Neostigmin)
S. M.	♀	170	75	54	Sigmakarzinom (Adenokarzinom)	Sigmaresektion	8
H. R.	♀	168	55	43	Dünndarmileus infolge Ste- nose des terminalen Ileums (Morbus Crohn)	Ileozökalresektion	4
B. E.	♀	175	80	62	Rektumkarzinom (Adenokarzinom)	anteriore Rektum- resektion	12

Analytik

Aminosäurenbestimmung im Urin

Die freien Aminosäuren im Urin wurden mit Hilfe eines Aminosäurenanalysators vom Typ „Liquimat III“ der Firma Kontron-GmbH bestimmt. Dabei wurden die einzelnen Aminosäuren säulenchromatographisch auf einem Ionenaustauscher-Harz vom Typ „Dionex-DC-6A“ getrennt.

Die Elutionsgeschwindigkeit wurde durch Variierung der Säulentemperatur und des Druckes auf die Säule (Eingangsdruck 60–80 bar) konstant gehalten. Als Elutionsmittel wurden fünf verschiedene Lithiumcitratpuffer mit engen pH-Bereichen verwendet. Unter Einhaltung von Standardbedingungen erschienen die getrennten Aminosäuren in einer festen Reihenfolge im Eluat. Anschließend wurden die einzelnen Aminosäuren nacheinander mit Hilfe der allgemein für α -Aminoverbindungen anwendbaren Ninhydrinreaktion detektiert und die Farbintensität des entstandenen Ninhydrinderivates photometrisch gemessen. Die Veränderungen der Extinktion wurden auf einen Schreiber übertragen und die erhaltenen Chromatogramme automatisch integriert. Durch Kalibrieren des Integrators mit Hilfe einer

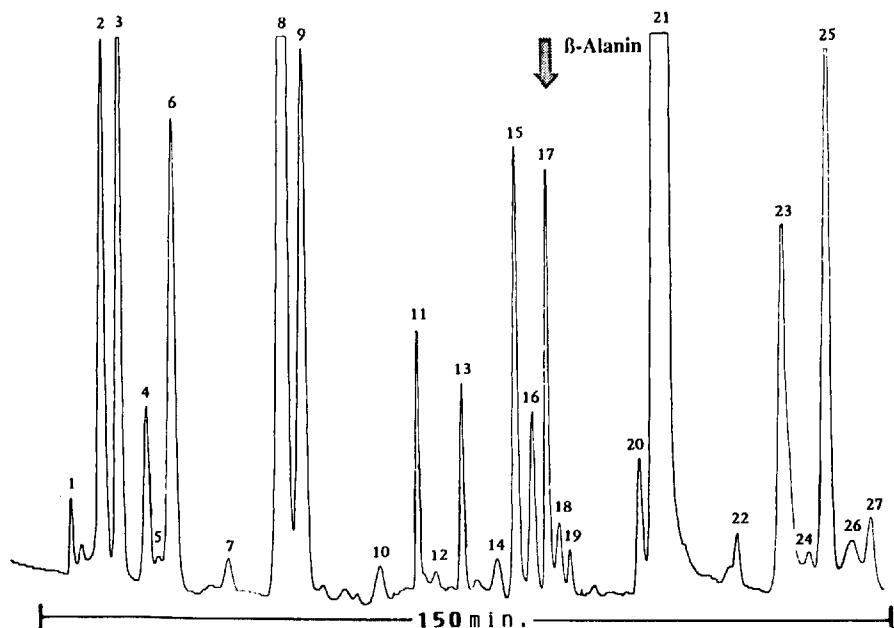


Abb. 2. Ausscheidung von β -Alanin im Urin 2 Stunden nach Gabe von Panthenol (2,0 g i.v.). Ausschnitt aus einem Chromatogramm der Aminosäuren im Urin einer 80jährigen Patientin (R. E.).

1. Asparaginsäure	10. Valin	19. β -Aminoisobuttersäure
2. Threonin	11. Cystin	20. Ethanolamin
3. Serin	12. Methionin	21. Ammoniak
4. Asparagin	13. Cystathionin	22. Ornithin
5. Glutaminsäure	14. Leucin	23. Lysin
6. Glutamin	15. Norleucin	24. 1-Methylhistidin
7. Alpha-Aminoacidopinsäure	16. Tyrosin	25. Histidin
8. Glycin	17. β -Alanin	26. Tryptophan
9. Alanin	18. Phenylalanin	27. 3-Methylhistidin

Standardlösung, die alle Aminosäuren in bekannter Konzentration enthielt, konnte eine quantitative Auswertung der Chromatogramme erreicht werden. Die Abbildung 2 zeigt einen Ausschnitt aus einem Chromatogramm einer Urinprobe (570 nm) nach Panthenolgabe.

Die Konzentration einer Aminosäure ist der Fläche unter dem Peak direkt proportional. Ein automatischer elektronischer Integrator (Shimadzu Chromatopac-EIA) wird so programmiert, daß er direkt die Konzentrationswerte für jeden Peak angibt.

Alle Messungen am Aminosäure-Analysator werden mit einer Standard-Lösung in Beziehung gesetzt. Ein interner Standard wird verwendet (Norleucin), um eine Kontrolle der Ergebnisse der unbekannten Probe und der Ergebnisse des Standards zu ermöglichen.

Proben-Vorbehandlung

0,5 ml Urin

0,25 ml 6%ige Sulfosalicylsäure + Norleucin (150 µmol/l) als interner Standard.

Die Enteiweißung erfolgt unmittelbar nach der Gewinnung des Serums mit vorgekühlter Sulfosalicylsäure. Während des Zentrifugierens (5 min) ist auf ausreichende Kühlung zu achten. Näheres zur Methodik bei Quadbeck (28).

Panthenol und Pantotheninsäure ergeben keinen „Peak“ im Aminosäuren-Chromatogramm, d. h., beide Moleküle können mit dieser Methode nicht direkt erfaßt werden. Lediglich der Panthenolbestandteil 3-Amino-1-Propanol wird erfaßt. Dieses Propanolderivat wird jedoch im Aminosäureanalysator gemeinsam mit Ammoniak eluiert und läßt sich von diesem nicht ausreichend trennen, weswegen zwar ein qualitativer Nachweis, aber keine quantitative Bestimmung im Urin möglich ist.

Pantotheninsäurebestimmung im Urin

Der Pantotheninsäurenachweis erfolgte indirekt nach hydrolytischer Freisetzung des im Pantotheninsäuremolekül gebundenen β-Alanins. 0,5 ml Urin wurden dazu mit 1 ml 6 N HCl vermischt und 10 h bei 110°C gekocht. Nach Abdampfen der Salzsäure unter Vakuum (3–4 h) wurden 0,5 ml Lithiumpuffer (0,2 M, pH = 2,0) und 0,25 ml 6%ige Sulfosalicylsäure dazugegeben. Die Probe wurde anschließend wie bei der Analyse der freien Aminosäuren behandelt und das Ergebnis um das vorher bestimmte freie β-Alanin korrigiert.

Normalwerte dieser Methode:

Ausscheidung von freiem β-Alanin im Urin: 1–3 mg/Tag (11–33 µmol/Tag).

Ausscheidung von gebundenem β-Alanin: 10–20 mg/Tag (110–220 µmol/Tag).

Ergebnisse

Nach Panthenol-Gabe zeigt lediglich die Ausscheidung des biogenen Amins β-Alanin im Urin eine signifikante Erhöhung. Alle anderen analysierten Aminosäuren im Urin zeigten keinen signifikanten Effekt auf das applizierte Panthenol.

Tab. 2. Ausscheidung von freiem β-Alanin im Urin (µmol/h) unter Panthenolgabe bei Patienten am 4. postoperativen Tag nach elektiven Kolonoperationen (\bar{x} , s; n = 5).

(t/h)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
\bar{x}	1,68	1,62	2,31	5,10	8,00	21,00	11,13	5,89	6,90	3,84	3,49
s	1,55	1,16	0,68	2,20	6,28	17,62	7,66	3,53	6,14	2,67	1,93

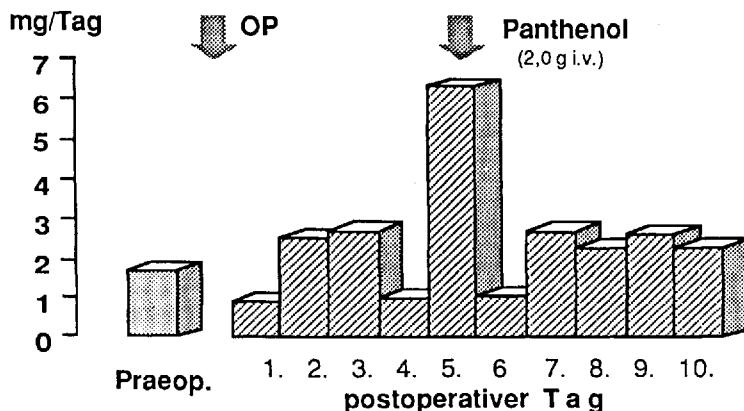


Abb. 3. Ausscheidung von β -Alanin (mg/Tag) im Urin unter Panthenolgabe bei einer 43jährigen Patientin (H. R.), die wegen eines mechanischen Dünndarmileus laparotomiert wurde.

Freies β -Alanin

1–2 Stunden nach Applikation von 2,0 g Panthenol kam es bei allen untersuchten Patienten zu einem Anstieg der Urinausscheidung von freiem β -Alanin (siehe Abb. 3–5). Der maximale Wert der Ausscheidung von freiem β -Alanin war nach 3–4 Stunden erreicht. Er betrug bei den untersuchten Patienten das 4–7fache der Ausgangsausscheidung (maxi-

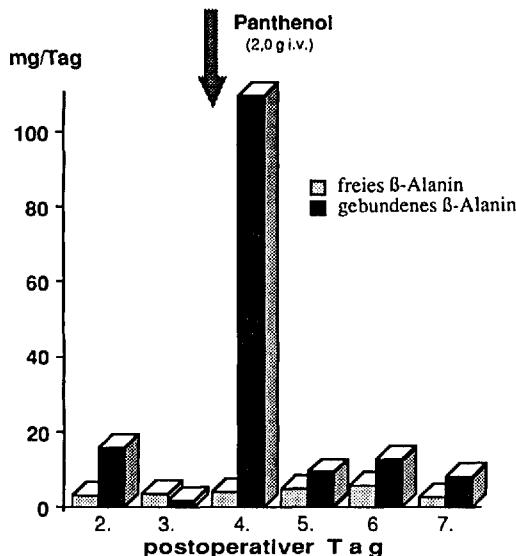


Abb. 4. Ausscheidung von freiem und gebundenem β -Alanin (mg/Tag) im Urin unter Panthenolgabe bei einer stoffwechselgesunden 62jährigen Patientin (B. E.) nach anteriorer Rektumresektion.

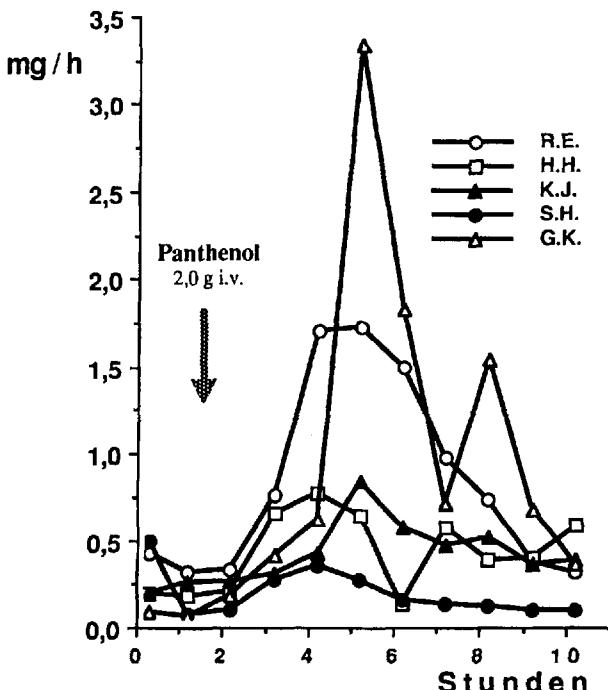


Abb. 5. Ausscheidung von freiem β-Alanin im Urin (mg/h) unter Panthenolgabe bei 5 Patienten am 4. postoperativen Tag nach elektiven Kolonoperationen.

mal 3,3 mg/Stunde), 9–10 Stunden nach Applikation von Panthenol lag die Ausscheidung dieses biogenen Amins wieder im Normbereich. Insgesamt wurden am Tag der Panthenol-Applikation von den Patienten zwischen 2 und 9 mg β-Alanin zusätzlich ausgeschieden (0,022–0,101 mmol), d. h., ca. 1 % der applizierten Panthenol-Dosis wird als β-Alanin im Urin ausgeschieden, vgl. Tab. 2.

Gebundenes β-Alanin (aus Pantothenäsäure)

Die Urinausscheidung des nach saurer Hydrolyse aus dem Pantothenäuremolekül freigesetzten β-Alanins unterliegt derselben Kinetik wie das freie β-Alanin (Abb. 6). 1–2 Stunden nach Panthenol-Gabe kommt es zu einem signifikanten Anstieg seiner Ausscheidung, das Maximum ist dann nach 3–4 Stunden erreicht (Abb. 6). Nach 10 Stunden liegt die Ausscheidung des durch saure Hydrolyse freigesetzten β-Alanins wieder im Normbereich. Insgesamt wurden von den einzelnen Patienten zwischen 100 und 260 mg (1,1–2,9 mmol) gebundenes β-Alanin zusätzlich ausgeschieden. Dies entspricht einer zusätzlichen Pantothenäureausscheidung von 1,1–2,9 mmol am Tag der Panthenol-Applikation, d. h., 11–30 % der applizierten Panthenol-Dosis werden innerhalb von 24 Stunden als Pantothenäure im Urin ausgeschieden.

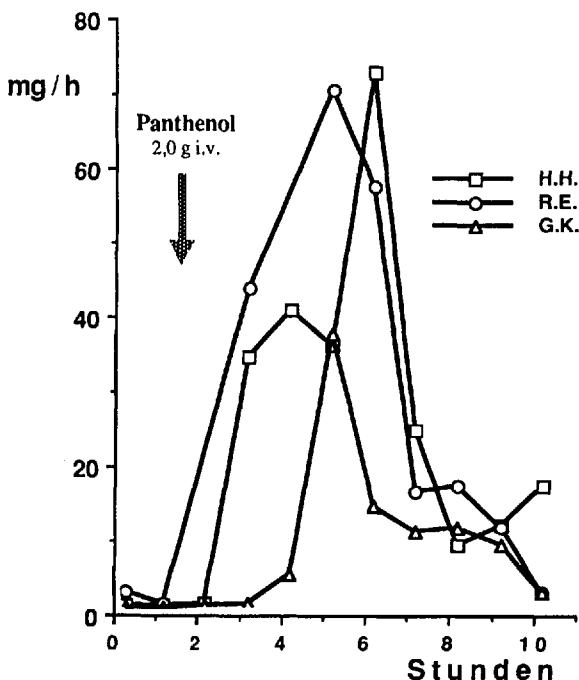


Abb. 6. Ausscheidung von gebundenem β -Alanin (aus Pantothenäsäure) im Urin (mg/h) unter Panthenolgabe bei 3 Patienten am 4. postoperativen Tag nach elektiven Kolonoperationen.

Nachweis von 3-Amino-1-Propanol in den Panthenol-Ampullen

Die zu den vorliegenden Untersuchungen verwendeten „Panthenol Braun“-Ampullen enthielten größere Mengen von 3-Amino-1-Propanol. Da wir das Panthenol selbst nicht quantitativ bestimmen konnten, lässt sich nicht entscheiden, ob das Propanolderivat aus Panthenol hydrolytisch freigesetzt wurde oder ob es sich um Verunreinigungen handelt.

Diskussion

Wirkung von Panthenol

Die in der postoperativen Phase auftretenden Darmatonien werden durch eine Motilitätsminderung des Kolons verursacht, die Gasansammlungen im Dickdarm zur Folge hat (18, 20). Die Magen- und Dünndarmmotilität hat in dieser postoperativen Phase keinen wesentlichen Anteil an der Darmatonie (20).

Von mehreren Autoren wurde in Doppelblindstudien nach parenteraler Gabe von Panthenol bei Patienten mit postoperativer Darmtonie ein peristaltikanregender Effekt beschrieben (3, 6, 8, 12, 19, 31, 35, 37).

Als klinischer Parameter für den peristaltikanregenden Effekt bei den laparotomierten Patienten wurden das erste Auftreten von Darmgeräuschen bzw. Windabgängen und der Zeitpunkt der ersten Stuhlentleerung

verwendet. Bei intramuskulärer oder intravenöser Applikation von Panthenol (0,5–2,0 g/die) wurde bei den laparotomierten Patienten postoperativ ein früheres Auftreten von Darmgeräuschen und Windabgängen und eine frühere Stuhlentleerung als bei der Gabe von Placebos beobachtet (3, 6, 8, 12, 19, 31, 35, 37).

Von einer Arbeitsgruppe wurde sogar eine Verminderung der postoperativen Komplikationen (Sepsis, Fistelbildungen) bei Verwendung von Panthenol berichtet (3). Im Gegensatz zu der postoperativen Anwendung von Parasympathomimetika wurden nach der Applikation von Panthenol keine reproduzierbaren unerwünschten Nebenwirkungen beobachtet, insbesondere keine abdominalen Koliken, Schweißausbrüche oder Erbrechen (11). Dies entspricht auch den Erfahrungen unserer Arbeitsgruppe mit Panthenol. Außerdem konnten bisher keine toxischen Effekte von Panthenol beim Menschen nachgewiesen werden (11), selbst bei der Applikation von 17 g Panthenol an einem Tag bei Patienten (9) wurden keine Nebenwirkungen angegeben.

Tierexperimentell konnte bei direkten elektromyographischen Messungen am Darm nicht immer ein signifikanter Effekt des Panthenols nachgewiesen werden:

Bei Hunden konnte von Schang (34) eine Verlängerung des sogenannten myoelektrischen Komplexes („cycle de complexe myoélectrique“) am Dünndarm nachgewiesen werden, während keine Wirkung von Panthenol auf den Dickdarm beobachtet werden konnte. Adams (1) et al. konnte dagegen keinen Panthenoleffekt auf den „migrating myoelectric complex“ (MMC) im Jejunum nachweisen. Am Dickdarm zeigte Panthenol bei dieser Untersuchung im Gegensatz zum stark wirksamen Neostigmin keine peristaltikfördernde Wirkung (1). Allerdings ist die Untersuchung der Darmmotilität noch ein „Stiefkind“ klinischer und experimenteller Forschung (7), und die verwandte Methodik wird von den Autoren immer noch als die „Achillesferse“ der Motilitätsforschung bezeichnet (7).

Im Tierversuch zeigt Panthenol denselben wachstumsfördernden Effekt wie das Vitamin Pantotheninsäure (27).

Panthenol verhindert außerdem bei jungen schwarzen Ratten, die mit einer pantothenfreien Diät gefüttert wurden, verschiedene Pantotheninsäuremangelsymptome (Achromotrichie, Aloperzie) (27).

Bei einigen Mikroorganismen (z. B. verschiedenen Lactobacillusarten), die Pantotheninsäure nicht selbst synthetisieren können, zeigt Panthenol eine kompetitive Hemmung des Bakterienwachstums, es wirkt hier als Antimetabolit der Pantotheninsäure (29, 32).

Da Panthenol im Tierversuch bei unter experimentellem Pantotheninsäuremangel aufgewachsenen Ratten oder Mäusen dieselben Effekte zeigt wie zugeführte Pantotheninsäure, wurde eine „oxidative Umwandlung“ von Panthenol zum Vitamin Pantotheninsäure im Organismus postuliert (27).

Metabolismus von Panthenol

Bisher fehlten aber Untersuchungen *in vivo*, die den Metabolismus von Panthenol zu Pantotheninsäure mit reproduzierbaren analytischen Methoden beweisen. Lediglich von Gershberg et al. (9) wurde bei Patienten mit Morbus Addison oder mit Leberzirrhose nach Applikation von angeblich 15 bzw. 17 g (sic!) Panthenol eine Ausscheidung von Pantotheninsäure im

Urin berichtet. Allerdings wurde bei diesen Untersuchungen eine relativ störanfällige mikrobiologische Methode zur Pantothenäsäurebestimmung angewandt (9).

Mit der in dieser Arbeit angewandten Analytik konnte eine Oxidation von Panthenol beim Menschen zum Vitamin Pantothenäsäure in vivo nachgewiesen werden. Nach Panthenol-Applikation kommt es gleichzeitig auch zu einem signifikanten Ansteigen der Ausscheidung von β -Alanin im Urin, ein Effekt, der bisher noch nicht in der uns zugänglichen Literatur beschrieben worden ist. Dabei kann aufgrund der vorliegenden Untersuchungen nicht entschieden werden, ob das β -Alanin durch hydrolytische Spaltung aus Pantothenäsäure freigesetzt wird oder ob es durch Oxidation des Panthenol-Spaltproduktes 3-Amino-1-Propanol entsteht. Dieses Propanolderivat ist in hoher Konzentration in den verwendeten Panthenol-Ampullen nachweisbar.

Pantothenäsäure

Pantothenäsäure ist ein Vitamin des Vitamin-B-Komplexes und kann vom menschlichen Organismus definitionsgemäß nicht selbst synthetisiert werden (43). Pantothenäsäure wird in Mikroorganismen (z. B. Hefe) aus β -Alanin und Pantoinsäure unter ATP-Verbrauch synthetisiert (4, 22). 1931 entdeckte die amerikanische Arbeitsgruppe um R. J. Williams (31–41) einen „Wuchsstoff“ in der Hefe, der von ihnen später wegen seiner weiten Verbreitung im Tier- und Pflanzenreich „Pantothenäsäure“ genannt wurde (abgeleitet aus dem von Sophokles in seiner Tragödie „Ödipus auf Kolo-nos“ verwandten griechischen Adverb πάντοθεν, d. h. von überall her).

Später gelang der Arbeitsgruppe um Williams auch die Strukturaufklärung (Abb. 1) dieses Vitamins (24, 36, 38, 41). Von anderen Autoren war derselbe „Wachstumsfaktor“ bei aufwachsenden Hühnchen entdeckt worden, dessen Fehlen zu Pellagra-ähnlichen Hautsymptomen führt (42). Pantothenäsäure wurde deshalb von anderen Arbeitsgruppen auch als „chick-anti-pellagra factor“ oder „chick-anti-dermatitis factor“ bezeichnet (17, 42). Durch Zugabe eines pantothenäsäurehaltigen Hefeextraktes konnten diese Hautveränderungen bei aufwachsenden Hühnchen vollständig zurückgebildet werden (42).

Pantothenäsäure kommt reichlich (d. h. in einer Konzentration von 20 bis 80 $\mu\text{g/g}$) vor allem in Hefe, Eidotter, Milch, verschiedenen Früchten, dem Steinpilz wie auch in Leber, Niere, Nebenniere und dem Herzen vor (43). Ein Pantothenäsäuremangel kommt beim Menschen unter mitteleuropäischen Ernährungsbedingungen wegen der weiten Verbreitung des Vitamins und wegen seiner Synthese auch durch Darmbakterien praktisch nicht vor. Nach Gabe von Pantothenäsäureantagonisten (z. B. ω -methyl-Pantothenäsäure) an Strafgefangene in Amerika (experimenteller Pantothenäsäuremangel) wurden unspezifische Symptome, wie Abgeschlagenheit, Übelkeit, Erbrechen, Blähungen, Bauchschmerzen, Gefühlsstörungen in den Beinen und Muskelkrämpfe beobachtet (2, 13, 14).

Bei Versuchstieren (Ratten) konnten bei einer Pantothenäsäuremangel-diät vor allem Wachstumsstörungen, Haarveränderungen, Dermatitis und entzündliche Erkrankungen der Respirationsorgane (Rhinitis, Tracheitis, Bronchitis, Bronchopneumonien) und gastrointestinale Symptome (ver-

minderte Peristaltik, Darmatonie, Meteorismus, vermehrtes Exsudat im Darm) beobachtet werden (16). Die Beobachtung dieser ileusartigen gastrointestinalen Symptome bei Pantothensäuremangelratten führte zur versuchsweisen Anwendung dieses Vitamins bei Patienten mit postoperativer Darmatonie (15, 22).

Tierexperimentell konnten durch hohe Konzentration von Pantothensäure am isolierten Ileum von Meerschweinchen Kontraktionen ausgelöst werden, die durch zusätzliche Gabe von Prostigmin noch verstärkt wurden (25). Nach Untersuchungen von Szorody (33) vermehrt Pantothensäure die Empfindlichkeit des Rattendünndarms auf Acetylcholin.

Wirkungsmechanismus von Panthenol

Die biologisch aktive Form des Vitamins Pantothensäure im Organismus ist das Coenzym A. Dementsprechend konnte bei Pantothensäuremangel eine Verminderung der Konzentration des Coenzymes A in der Leber und in der Nebenniere nachgewiesen werden (26). Pantothensäure kommt in freier Form nur im Plasma oder im Urin vor, in den Organen ist es zu einem hohen Prozentsatz an Coenzym A gebunden oder auch im Acyl-Carrier-Protein des Fettsäuresynthetase-Multienzymkomplexes nachweisbar. Coenzym A wird im menschlichen Organismus aus ATP, Cysteamin (dem biogenen Amin des Cysteins) und aus Pantothensäure synthetisiert (4, 21). Das aus ihm synthetisierte Acetyl-CoA nimmt eine Schlüsselstellung im Intermediärstoffwechsel ein und ist außerdem ein Coenzym für verschiedene Acylierungen und Acetylierungen. Darüber hinaus ist Acetyl-CoA Ausgangsprodukt der Cholesterinbiosynthese (10, 23).

Während der molekulare Wirkungsmechanismus der Pantothensäure seit der Entdeckung des Coenzyms A (26) weitgehend geklärt ist, besteht zur Zeit noch Unklarheit über die Wirkung dieses Vitamins auf die Darmperistaltik. Die Regulation der Darmmotorik wird durch die autonomen intramuralen Nervenplexus (Plexus submucosus und Plexus myentericus) gesteuert. Die äußere Innervation des Darms durch Parasympathikus und Sympathikus ist dabei von untergeordneter Bedeutung, da eine Vagotomie oft ohne erkennbare Folgen auf die Darmmotorik bleibt (20). Deshalb wurden die autonomen enteralen Nervenplexus auch als „enterisches Nervensystem“ (20) bezeichnet. Der Neurotransmitter der enteralen Nervenplexus ist das Acetylcholin. Für seine Synthese ist Coenzym A notwendig. Möglicherweise liegt hier der Schlüssel zur Erklärung der Panthenolwirkung auf die Darmperistaltik. Nach Panthenol-Applikation kommt es nachgewiesenermaßen zu einer verstärkten Synthese von Pantothensäure und damit höchstwahrscheinlich auch von Coenzym A (26). Deshalb könnte es nach Panthenol-Applikation zu einer vermehrten Bildung von Acetylcholin im Darm kommen und so ein peristaltikstimulierender Effekt hervorgerufen werden.

Weitere Untersuchungen müssen diese Hypothese durch experimentell ermittelte Daten belegen.

Literatur

1. Adams SB, Lamar CH, Mastey J (1984) Motility of the distal portion of the jejunum and pelvic flexure in ponies: effects of six drugs. Am J Vet Res 45 (4):795-799

2. Bean WB, Hodges RE, Daum K (1955) Pantothenic acid deficiency induced in human subjects. *J Clin Invest* 34:1073–1084
3. Bonnet Y., Mercier R (1980) Action du Bepanthène en chirurgie viscérale. *Med Chir Dig* 9 (1):79–81
4. Brown GM, Reynolds JJ (1963) Biogenesis of water-soluble vitamins. *Ann Rev Biochem* 32:419–462
5. Dorn W (1957) Klinische und experimentelle Überprüfung der Wirksamkeit der Pantotheninsäure bei postoperativen Darmmotilitätsstörungen. *Dtsch Med J* 8:24–26
6. Felten H (1953) Pantotheninsäure bei postoperativer Wind- und Stuhlverhaltung. *Zbl Chir* 78:981–984
7. Feussner H, Reiser SB, Schippers E, Siewert JR (1988) Pathophysiologische Grundlagen und therapeutische Konsequenzen bei Motilitätsstörungen am Darm. *Chirurg* 59:1–7
8. Frazer JW, Flowe BH, Anlyan WG, Durham NC (1959) D-pantothenyl alcohol in management of paralytic ileus. *JAMA* 169:1047–1051
9. Gershberg H, Rubin SH, Ralli EP (1949) Urinary pantothenate, blood glucose and inorganic serum phosphate in patients with metabolic disorders treated with doses of pantothenate. *J Nutr* 39:107–116
10. Guehring RR, Hurly LS, Morgan AF (1952) Cholesterol metabolism in pantothenic acid deficiency. *J Biol Chem* 197:485–494
11. Hanck AB, Goffin H (1982) Deypanthenol (Ro 01-4709) in the treatment of constipation. *Acta Vitaminol Enzymol* 4:87–97
12. Haycock CE, Davis WA, Morton TV (1959) The effect of d-pantothenyl alcohol upon postoperative discomfort. A double blind study. *Am J Surg* 97:75–78
13. Hodges RE, Ohlson MA, Bean WB (1958) Pantothenic acid deficiency in man. *J Clin Invest* 37:1642–1657
14. Hodges RE, Bean WB, Ohlson MA, Bleiler R (1959) Human pantothenic acid deficiency produced by omega-methyl-pantothenic acid. *J Clin Invest* 38:1421–1425
15. Jaques JE (1951) Pantothenic acid in paralytic ileus. *Lancet II*:861–862
16. Jürgens R, Pfaltz H (1944) Entzündliche Erkrankungen der Respirationsorgane bei Ratten infolge Pantotheninsäuremangel. *Z Vitaminforsch (Bern)* 14:243–269
17. Jukes ThH (1939) Pantothenic acid and the filtrate (chick-anti-dermatitis) factor. *J Am Chem Soc* 61:975–976
18. Kilbinger H, Weihrauch TR (1984) Pharmakologie motilitätswirksamer Medikamente. Therapie gastrointestinaler Motilitätsstörungen. Wienbeck M, Siewert JR (Hrsg) Edition Medizin, Weinheim, S 1–14
19. Lang W, Ernst F (1955): Die Behandlung der paralytischen Darmunwegsamkeit mit Pantotheninsäure. *Dtsch Med J* 6:589–591
20. Lederer PCH, Lux G, Domschke W (1988) Medikamentöse Beeinflussung der gastrointestinalen Motilität. *Chirurg* 59:8–14
21. Lipman F, Kaplan NO (1946) A common factor in the enzymatic acetylation of sulfanilamide and of choline. *J Biol Chem* 162:743–744
22. Maas WK, Novelli GD (1953) Synthesis of pantothenic acid by depyrophosphorylation of adenosine triphosphate. *Arch Biochem Biophys* 43:236–238
23. Maruyama ET, Morgan AF (1963) Metabolism of sodium acetate-1-C¹⁴ and palmitic acid-1-C¹⁴ in the pantothenic-acid-deficient rat. *J Nutrit* 81:155–162
24. Mitchell HK, Weinstock HH, Snell EE, Stanberry SR, Williams RJ (1940) Pantothenic acid V. Evidence for structure of non-β-alanine portion. *J Amer Chem Soc* 62:1776–1779
25. Mosler KH, Vorherr H (1959) Experimentelle Untersuchungen über die Wirksamkeit von Pantotheninsäure auf den Darm. *Arzneimittel-Forsch* 9:207–210

26. Olson RE, Kaplan NO (1948) The effect of pantothenic acid deficiency upon the coenzyme A content and pyruvate utilization of rat and chick tissues. *J Biol Chem* 175:515–529
27. Pfaltz H (1943) Die Vitaminwirkung des γ -Oxypropylamids der 2,4-Dioxy-3,3-dimethylbuttersäure und anderer Abkömmlinge der Pantothensäure. *Z Vitaminforsch* 13:236–249
28. Quadbeck Rose (1981) Stoffwechselwirkungen von einzelnen Aminosäuren bei parenteraler Applikation – zugleich ein Beitrag zu Aminosäure-Toxizität (Inaugural-Dissertation). Gießen und Frankfurt am Main
29. Shive W, Snell EE (1945) Growth inhibition by analogues of pantothenic acid. III. N-Pantoylalkylamines and related compounds. *J Biol Chem* 160:287–292
30. Shive W, Snell EE (1945) Growth inhibition by analogues of pantothenic acid. *Science* 102:401–403
31. Skley G (1956) Anregung der Darmmotilität durch Bepanthen. *Die Medizinische* 36:1267–1269
32. Snell EE, Shive W (1945) Growth inhibition by analogues of pantothenic acid, pantothenyl alcohol and related compounds. *J Biol Chem* 158:551–559
33. Szórády I, Vicsay M, Obál F (1960) Effect of pantothenic acid on the acetylcholine sensitivity of the isolated rat intestine. *Ann Med Exp Fenn* 38:81–88
34. Schang JC, Sava P, Angel F, Grenier JF (1980) Effets du d-pantthenol sur les activités électriques et mécaniques de l'intestine grêle et du colon chez le chien. *Med Chir Dig* 9 (2):157–161
35. Schulte F-J (1957) Die Wirkung des Bepanthen auf Tonus und Motilität des Darms nach chirurgischen Eingriffen. *Dtsch Med Wschr* 82:1188–1191
36. Stiller ET, Keresztesy JC, Finkelstein J (1940) Pantothenic acid VI. The isolation and structure of the lactone moiety. *J Amer Chem Soc* 62 (1940):1779–1784
37. Warlitz H (1955) Klinische Erfahrungen mit Pantothensäure bei der postoperativen Darmatonie. *Zbl Chir* 80:1686–1688
38. Weinstock HH, Mitchell HK, Pratt EF, Williams RJ (1939) Pantothenic acid IV. Formation of β -Alanine by cleavage. *J Amer Chem Soc* 61:1421–1425
39. Williams RJ, Lyman CM, Goodyear GH, Truesdale JH, Holaday D (1933) "Pantothenic Acid", a growth determinant of universal biological occurrence. *J Amer Chem Soc* 55:2912–2927
40. Williams RJ, Truesdail JH, Weinstock HH, Rohrmann E, Lyman CM, McBurney CH (1938) Pantothenic acid III. Its concentration and purification from liver. *J Amer Chem Soc* 60:2719–2723
41. Williams RJ, Major RT (1940) The structure of pantothenic acid. *Science (New York)* 91:246
42. Woolley DW, Waisman HA, Elvehjem CA (1939) Studies on the structure of the chick-anti-dermatitis factor. *J Biol Chem* 129:673–679
43. Zapsalis Ch, Beck RA (1985) Food chemistry and nutritional biochemistry. John Wiley & Sons, New York

Eingegangen 17. Juli 1990

Für die Verfasser:

Dr. med. Michael Sachs, Klinik für Allgemein- und Abdominalchirurgie, Johann Wolfgang Goethe Universität, Theodor-Stern-Kai 7, 6000 Frankfurt am Main 70