

Wiederholte perioperative Applikation von Fructose und Sorbit bei einer Patientin mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI)

M. Sachs, F. Asskali*, H. Förster* und A. Encke

Klinik für Allgemein- und Abdominalchirurgie und *Abteilung für Experimentelle Anaesthesiologie, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main

Repeated perioperative administration of fructose and sorbitol in a patient with hereditary fructose intolerance (HFI)

Zusammenfassung: Wir berichten über eine erwachsene Patientin mit zunächst nicht diagnostizierter hereditärer Fructoseintoleranz (HFI), die zweimal innerhalb von 2 Jahren nach elektiven Operationen und mehrmaliger perioperativer Gabe von Fructose und Sorbit ein „Leber- und Nierenversagen unklarer Genese“ entwickelte und überlebte. Wir konnten später bei der Patientin und einem ihrer Brüder, bei beiden war seit ihrer frühesten Kindheit eine Obst- und Süßspeisenunverträglichkeit bekannt, durch einen Fructosetoleranztest die Diagnose einer HFI sichern. Zusätzlich wurden in der Literatur erwähnte Todesfälle nach parenteraler Gabe von Fructose und Sorbit ausgewertet. Während der Fructoseinfusion konnten bei beiden Geschwistern mit HFI folgende Stoffwechselveränderungen nachgewiesen werden: Hypoglycämie, verstärkter Anstieg der Blutfructosekonzentration, Hyperlactatämie und Hyperammoniakämie. Diese Stoffwechselveränderungen waren nach Beendigung der Fructoseinfusion reversibel. Die Literatursauswertung ergab, daß bei den Todesfällen nach parenteraler Fructoseapplikation bei allen erfaßten Patienten mit HFI eine Obst- bzw. Süßspeisenunverträglichkeit bekannt war und daß offenbar keine regelmäßigen Stoffwechselkontrollen durchgeführt wurden. Trotz eindeutiger Symptomatik wurde bei den in der Literatur erwähnten Todesfällen die Diagnose „HFI“ nicht gestellt und damit die Entscheidung zum Abbruch der Infusionstherapie mit Zuckeraustauschstoffen nicht getroffen.

Summary: The present paper reports on an adult female patient whose hereditary fructose intolerance (HFI) was at first not diagnosed and who, within the space of 2 years after repeated elective surgery and the perioperative administration of fructose and sorbitol, developed “hepatic and renal failure of unclear origin.” At a later stage we were able to establish the diagnosis of HFI by means of a fructose tolerance test in both she and her brother, for whom intolerance to fruit and desserts had been known since early childhood. In addition, literature references to fatalities following the parenteral application of fructose and sorbitol were analyzed. During the course of fructose infusion in both the patient and her brother with HFI, the following metabolic changes were noted: hypoglycemia, elevated rise in the blood fructose concentration, hyperlactacidemia, elevated rise in the blood fructose concentration, hyperlactacidemia, and hyperammonemia. These metabolic changes proved to be reversible after discontinuing the fructose infusion. Analysis of the literature on the fatalities following parenteral fructose administration established that fruit and dessert intolerance was known for all collated patients with HFI, and that, clearly, no regular metabolic tests had been conducted.

Schlüsselwörter: Hereditäre Fructoseintoleranz – Klinik – Stoffwechseleffekte

Key words: Hereditary fructose intolerance – clinical symptoms – metabolic changes

Einleitung

Wir berichten über einen bisher einzigartigen Fall einer Patientin mit lange Zeit nicht diagnostizierter HFI, die zweimal innerhalb von 2 Jahren nach elektiven Operationen und parenteraler Gabe von Fructose und Sorbit jeweils ein „Leber- und Nierenversagen unklarer Genese“ entwickelte. Die Patientin überlebte, weil die behandelnden Ärzte wegen des akuten Leberversagens auf die weitere Gabe von Glucoseaustauschstoffen verzichteten. Die Diagnose „HFI“ wurde jedoch in der Klinik nicht gestellt. Erst Jahre später wurde uns die Patientin zur metabolischen Abklärung überwiesen. Durch einen intravenösen Fructosetoleranztest konnte die Diagnose einer HFI gesichert werden. Außerdem wurde ihr Bruder untersucht, bei dem auch eine Obst- und Süßspeisenunverträglichkeit bekannt war und bei dem ebenfalls die Diagnose einer HFI gestellt werden konnte. Zusätzlich wurden in der vorliegenden Arbeit die in der Literatur erwähnten Todesfälle von Patienten mit HFI nach parenteraler Applikation von Fructose bzw. Sorbit ausgewertet.

Fallbericht

Die damals 47jährige Patientin wurde im Herbst 1980 wegen ausgeprägter Genua vara beidseits in eine auswärtige Orthopädische Klinik zur Tibiakopfumstellungsosteotomie stationär aufgenommen. Die Ergebnisse der praeoperativ durchgeführten Laboruntersuchungen (rotes Blutbild, Nierenretentionswerte, Leberenzyme und Elektrolyte im Serum) lagen sämtlich im Normbereich (siehe auch Tabelle 1). Die sogenannte Pendelosteotomie beidseits wurde in Spinalanästhesie durchgeführt. Intraoperativ erhielt die Patientin 2 l einer Zweidrittelelektrolytlösung (Normofundin®, enthält auch 25 g Sorbit/l). Postoperativ erhielt die Patientin nochmals 2,5 l dieser sorbithaltigen Infusionslösung (insgesamt 125 g Sorbit am Operationstag). Der Operationsverlauf war abgesehen von einem kurzfristigen einmaligen Blutdruckabfall auf RR 60/20 mmHg, der durch den Operationsverlauf nicht erklärt werden konnte, unauffällig. Eine leichte metabolische Acidose wurde mit 40 mval Natriumbikarbonat intraoperativ behandelt.

Postoperativ klagte die Patientin über erhebliche Übelkeit und mußte mehrfach erbrechen. Klinisch war postoperativ ein Druckschmerz unter dem rechten Rippenbogen nachweisbar. Am nächsten Tag besserte sich der Zustand der Patientin nicht wesentlich, die Patientin klagte jetzt auch über Durchfälle. Während dieser Zeit wurden ständig weiterhin sorbit- bzw. fructosehaltige Elektrolytlösungen gegeben (siehe Tabelle 1). Am 3. postoperativen Tag fiel klinisch ein leichter Sklerenikterus auf, entsprechend wurde laborchemisch eine beginnende Hyperbilirubinämie (2,9 mg/dl Gesamt-Bilirubin) festgestellt. Insgesamt erhielt die Patientin vom 1.–3. postoperativen Tag 300 g Sorbit und 100 g Fructose parenteral verabreicht (siehe Tabelle 1). Am 2. und 3. postoperativen Tag waren ein Anstieg der Transaminasen und eine rasante Verschlechterung der Blutgerinnung zu beobachten. Die Patientin wurde am 5. postoperativen Tag mit „Verdacht auf schockbedingtes Leber- und Nierenversagen“ auf eine medizinische Intensivstation verlegt. Dort gelang es unter Substitution von Gerinnungspräparaten (PPSB, Fibrinogen, AT III, Faktor VIII) die Gerinnungsparameter innerhalb von wenigen Tagen zu normalisieren. Trotz entsprechender intensivmedizinischer Maßnahmen (Dopamin, Flüssigkeitsbilanzierung) entwickelte sich ein polyurisches Nierenversagen (Kreatinin 8,4 mg/dl, Harnstoff 298 mg/dl am 10. postoperativen Tag), so daß nach Anlage eines Scribner-Shunts eine Haemofiltrationsbehandlung durchgeführt werden mußte. Wegen des klinisch und laborchemisch nachweisbaren akuten Leberversagens wurden auf der Intensivstation der Patientin keine Glucoseaustauschstoffe mehr

Tab. 1. Veränderungen einiger Laborparameter im Serum bei einer Patientin mit HFI und perioperativer Gabe von Fructose und Sorbit (1980) (nach unvollständigen Krankenblättern)

		praeop.	OP-Tag	postoperativer Tag					
				1.	2.	3.	5.	10.	30.
Quick	(%)	105				10	9	70	90
PTT	(sec)	34				90	>120		35
Gesamt-Bilirubin	(mg/dl)	1,1				2,9	5,2		1,0
SGOT	(U/l)	7			105	306	304		28
SGPT	(U/l)	7			166	606	880		67
AP	(U/l)	91				198	336		327
GT	(U/l)	6			5	30	52		110
Harnstoff	(mg/dl)	38					109	298	130
Kreatinin	(mg/dl)	0,8					3,4	8,4	3,2
Sorbit	iv. (g)	-	125	50	75	50	-	-	-
Fructose	iv. (g)	-		25	25	50			

appliziert. Die Patientin wurde 3 Wochen später wieder in die Orthopädische Klinik zurückverlegt, mit der Verlegungsdiagnose „postoperatives Leber- und Nierenversagen unklarer Genese“, die Blutgerinnungsparameter waren wieder im Normbereich, die Nierenfunktion war noch im Stadium der kompensierten Retention (siehe Tabelle 1). Die Patientin wurde nach Mobilisierung mit Unterarmgehstützen 4 Wochen später aus der stationären Behandlung entlassen.

Zwei Jahre später wurde bei der inzwischen 49jährigen Patientin wegen eines Korrekturverlustes mit zunehmender Varusstellung des rechten Kniegelenkes und daraus resultierender Instabilität der Seitenbänder und des vorderen Kreuzbandes, in derselben Orthopädischen Klinik die Indikation zur Korrekturosteotomie am rechten Tibiakopf gestellt. Der Eingriff wurde diesmal in Intubationsnarkose (N₂O, O₂ und Halothan) durchgeführt. Intraoperativ und am 1. und 2. postoperativen Tag erhielt die Patientin insgesamt 175 g Sorbit und 50 g Fructose in Zweidrittelelektrolytlösungen verabreicht. Bereits wenige Stunden nach der Operation war ein TPZ-Wert nach Quick von 19 % nachweisbar, gleichzeitig war eine Aktivitätserhöhung der Transaminasen im Serum und erhöhte Nierenrentenionswerte zu beobachten (siehe Tabelle 2). Die Patientin wurde diesmal bereits am 2. postoperativen Tag auf die Medizinische Intensivstation verlegt.

Infolge einer parenteralen Ernährung ohne Glucoseaustauschstoffe und Substitution von Gerinnungsfaktoren konnten sich die pathologischen Gerinnungswerte und Leberwerte innerhalb von wenigen Tagen vollständig zurückbilden, so daß die Patientin bereits am 7. postoperativen Tag wieder auf die Orthopädische Normalstation zurückverlegt werden konnte. Die Entlassungsdiagnose lautete erneut „passagerer postoperativer Leberausfall unklarer Genese“. Die Patientin konnte dann wegen eines Wundinfektes erst 6 Wochen später nach Hause entlassen werden.

Zwei Jahre später wurde die Patientin wegen des Verdachtes auf HFI zur metabolischen Diagnostik überwiesen. Der Verdacht wurde von einer Assistenzärztin eines kleinen Krankenhauses geäußert, nachdem sich die Schwester der Patientin geweigert

Tab. 2. Veränderungen einiger Laborparameter im Serum bei einer Patientin mit HFI und erneuter perioperativer Gabe von Fructose und Sorbit (1982) (nach unvollständigen Krankenblättern)

		praeop.	OP-Tag	postoperativer Tag			
				1.	2.	3.	5.
Quick	(%)	100	19	9	23	49	100
PTT	(sec)	32			59	45	48
TZ	(sec)				>120	19	27
Gesamt-Bilirubin	(mg/dl)	0,7		3,9	4,6		
SGOT	(U/l)	10	420	726			
SGPT	(U/l)	10	400	984			
AP	(U/l)	117			192		
GT	(U/l)	4			13		
Harnstoff	(mg/dl)	34		84	52	26	
Kreatinin	(mg/dl)	0,7		1,9	1,2	0,9	
Sorbit	iv. (g)	-	75	50	50	-	-
Fructose	iv. (g)	-	50				

hatte, sich einer Elektivoperation zu unterziehen – wegen der schlechten Erfahrungen ihrer Schwester. Im Aufklärungsgespräch erwähnte sie, daß bei ihrer Schwester und einem ihrer Brüder eine Obst- und Süßspeisenunverträglichkeit seit der Kindheit bestünde. Sie selbst könne aber Süßspeisen und Obst mit Genuß zu sich nehmen.

Die genauere Anamneseerhebung der Patientin anlässlich des zur Abklärung durchgeführten Fructosetoleranztestes ergab folgende Anamnese: Seit der Kindheit bestünde bei ihr und ihrem jüngeren Bruder eine Unverträglichkeit von Obst und Süßspeisen, die aber bei ihrem Bruder nicht so schlimm ausgeprägt sei. Schon unmittelbar nach Genuß von Süßspeisen, ja sogar bei der Aufnahme der Speisen in den Mund, trete sofort ein „schlechter Geschmack“ auf, so daß sie die Süßspeisen sofort ausspucken müsse. Schon seit der Säuglingszeit seien ihr Bruder und sie „zuckerfrei“ ernährt worden. Dies habe die Familie nicht beunruhigt, da die Großmutter (väterlicherseits) und deren Bruder ebenfalls an einer solchen „Zuckerallergie“ gelitten hätten. Bei Genuß von Obst- und Süßspeisen wurden von beiden Geschwistern Übelkeit bis zum Erbrechen angegeben, ferner Oberbauchschmerzen und Durchfälle, weswegen diese Speisen strikt gemieden wurden.

Bei der Patientin und ihrem Bruder, bei dem bisher niemals eine Infusionstherapie durchgeführt worden war, wurde zur Abklärung des geäußerten Verdachtes auf HFI unter intensiver Beobachtung ein intravenöser Fructosetoleranztest mit 100 g Fructose durchgeführt.

Methodik

Der intravenöse Fructosetoleranztest wurde ambulant nach gründlicher Aufklärung der beiden Patienten über Ziel und Zweck der Untersuchung und die dabei möglicherweise auftretenden Risiken mit deren ausdrücklichem Einverständnis, in ständiger Anwesenheit eines erfahrenen Arztes durchgeführt. Als Kontrolle dienten zwei stoffwechselge-

sunde Probanden. Die 20 %ige Fructoselösung (500 ml) wurde über eine Verweilkanüle mittels einer Schlauchpumpe mit konstanter Geschwindigkeit (500 ml/h) in eine periphere Unterarmvene infundiert. Die Blutentnahmen erfolgten aus einer dicklumigen Dauerkanüle (Braunüle®) am kontralateralen Arm. Die stoffwechselgesunden, normalgewichtigen, männlichen Probanden waren zum Zeitpunkt der Untersuchung 27 bzw. 30 Jahre alt und wurden gleichzeitig mit den Patienten untersucht, um äußere Störeinflüsse zu vermeiden. Die intravenöse Fructosebelastung wurde von allen untersuchten Patienten (und Probanden) ohne wesentliche Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens toleriert, lediglich bei der Patientin trat nach ca. 10–15 Minuten ein Druckschmerz im rechten Oberbauch auf. Außerdem kam es gegen Ende der einstündigen Infusion zu Übelkeit und zu leichten Kopfschmerzen. Unmittelbar nach Beendigung der Infusion besserten sich die subjektiven Beschwerden trotz analytisch nachweisbarer hoher Fructosekonzentration. Nach Beendigung des Versuches bildeten sich diese Symptome nach Verabreichung von glucosehaltigen Getränken innerhalb weniger Minuten wieder zurück. Alle Patienten wurden 12 Stunden nachbeobachtet und bei subjektivem Wohlbefinden nach Hause entlassen.

Analytik

Glucose und Fructose wurden mittels Hexokinase/Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase und Phosphoglucisomerase in einem Ansatz bestimmt (15). Die Lactatkonzentration im Blut wurde ebenfalls enzymatisch mittels Lactatdehydrogenase ermittelt. Ammoniak wurde im EDTA-Plasma enzymatisch mittels Glutamatdehydrogenase bestimmt.

Ergebnisse

Nach einstündiger parenteraler Fructoseapplikation kann bei beiden Probanden nur ein geringer Anstieg der Blutzuckerkonzentration nachgewiesen werden (Abb. 1), bei gleichzeitiger Erhöhung der Blutfuctose auf maximal 130 mg/dl (Abb. 2). Gleichzeitig ist eine leichte Erhöhung der Lactatkonzentration im Serum nachweisbar. Die Plasmakonzentration des Ammoniaks wurde durch die Fructoseapplikation nicht beeinflusst (Abb. 4).

Bei beiden Patienten mit Verdacht auf HFI kommt es zu einem signifikanten Absinken der Blutzuckerkonzentration während der einstündigen Fructoseinfusion um etwa 20 mg% (Abb. 1). Gleichzeitig erfolgt bei beiden Patienten im Vergleich zu den stoffwechselgesunden Probanden ein wesentlich stärker ausgeprägter Anstieg des Blutfuctose, auf Konzentrationen zwischen 200 und 250 mg% (Abb. 2). Nach Beendigung der Infusion ist die Fructoseelimination im Vergleich zu den stoffwechselgesunden Probanden deutlich verzögert. Im Gegensatz zu den Probanden kommt es bei beiden Patienten auch nach Beendigung der Fructoseapplikation zu einem weiteren Ansteigen des Lactat im Blut (Abb. 3). Während der Fructosegabe ist nur bei den untersuchten Patienten ein rasches Ansteigen des Ammoniak im Plasma zu beobachten (Abb. 4).

Diskussion

Die hereditäre Fructose-Intoleranz (HFI) ist eine extrem seltene, angeborene Stoffwechselerkrankung, deren Häufigkeit in der Bundesrepublik Deutschland auf etwa 1 : 20 000 bis 1 : 100 000 Lebendgeburten geschätzt wurde (5, 9, 11). Bei der hereditären Fructose-Intoleranz (HFI) handelt es sich um einen autosomal rezessiv vererbten En-

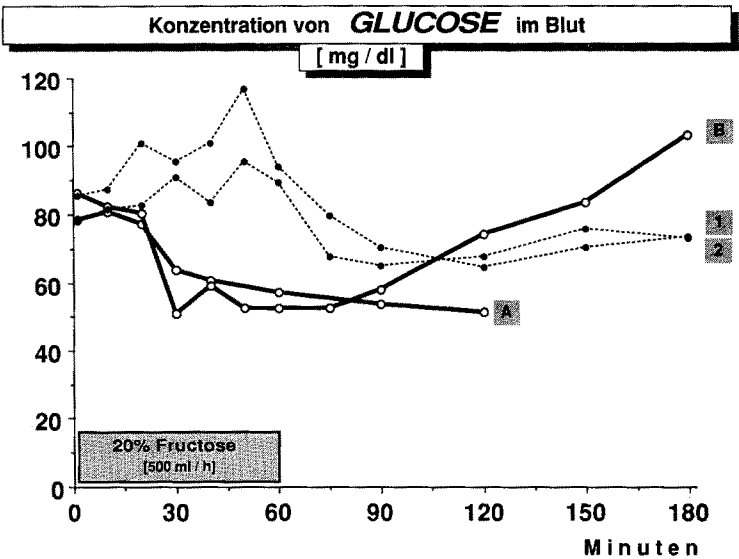


Abb. 1. Der Einfluß eines einstündigen intravenösen Fructosetoleranztests (100 g) auf die Konzentration von Glucose im Blut bei Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (A, B) und bei stoffwechselgesunden Probanden (1, 2)

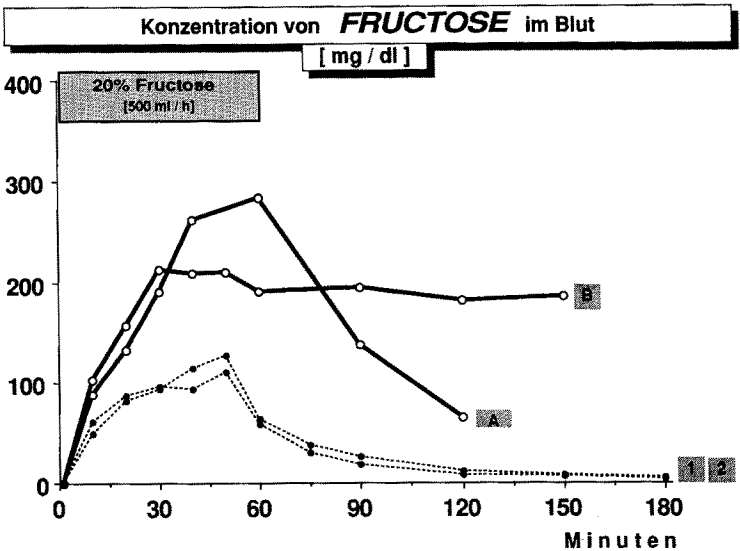


Abb. 2. Der Einfluß eines einstündigen intravenösen Fructosetoleranztests (100 g) auf die Konzentration von Fructose im Blut bei Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (A, B) und bei stoffwechselgesunden Probanden (1, 2)

zymdefekt, wobei nur homozygote Genträger Fructose nicht in ausreichendem Maße metabolisieren können. Heterozygote Träger sind stoffwechselgesund (9). Aufgrund des Vererbungsmodus können beide Geschlechter befallen sein. Dieser seltene Stoffwechseldefekt wurde erstmals 1956 in England als "idiosyncrasy to fructose" beschrieben (2) und ein Jahr später als „hereditäre Fruktoseintoleranz“ (4) biochemisch charakterisiert.

Ursache der HFI ist ein Enzymdefekt der Fructose-1-Phosphat-Aldolase („Aldolase A“), die physiologischerweise in hoher Aktivität in der Leber, in der Dünndarmschleimhaut und in den proximalen Nierentubuli nachgewiesen werden kann (5, 13, 18). Als Folge dieses Enzymdefektes kommt es bei den betroffenen Patienten zu einer intrazellulären Anreicherung von Fructose-1-Phosphat in der Leber (17), in der Niere und in der Dünndarmschleimhaut. Da die phosphorylierten Kohlenhydrate nicht die Zellmembran passieren können, kommt es zu einer intrazellulären Anhäufung dieser phosphorylierten Metaboliten.

Durch hohe Konzentrationen von Fructose-1-Phosphat werden verschiedene intrazelluläre Enzyme der Glycolyse gehemmt, insbesondere das „Isoenzym“ Fructose-1,6-Bisphosphat-Aldolase („Aldolase-B“), weniger ausgeprägt das Enzym Fructose-1,6-Bisphosphatase. Die fructoseinduzierte Hemmung der 1,6-Bisphosphat-Aldolase bewirkt sowohl eine Hemmung der Gluconeogenese als auch der Glycolyse. Dies führt auch zu einer meßbar verminderten Konzentration von energiereichem ATP in der Leberzelle (5). Wesentliche klinische Folgen dieser Stoffwechselveränderungen sind Hypoglycämie infolge Hemmung der hepatischen Gluconeogenese, Lactatämie als Folge einer hepatischen Verwertungsstörung bzw. einer vermehrten hepatischen Synthese aus Dihydroxyacetonphosphat mit konsekutiver Leber- und Niereninsuffizienz.

Beide untersuchten Patienten zeigten während des intravenösen Fructosetoleranztestes die typische Stoffwechselsymptome der HFI: Mäßig ausgeprägte Hypoglycämie, Hyperfructosämie (Abb. 2), Hyperlactatämie (Abb. 3). Unseres Wissens erstmals, konnten wir bei diesen fructoseintoleranten Patienten auch Veränderungen der Plasmaammoniakkonzentration nachweisen. Die Ursache dieses Effektes ist noch nicht sicher geklärt, eine mögliche Ursache könnte eine Hemmung der ATP-abhängigen Glutaminsynthetase in der Leber durch Metaboliten des gestörten Fructosestoffwechsels sein.

Neben der typischen Anamnese (Abneigung gegen Süßspeisen und Obst: darf nicht als Diabetes mellitus fehlinterpretiert werden) erlaubt die charakteristische Laborkonstellation nach i.v. Fructoseapplikation die Diagnose einer HFI. Bereits wenige Minuten nach Fructoseapplikation sind die eben aufgeführten Stoffwechselsymptome nachweisbar: Hypoglycämie, Hyperlactatämie und Anstieg des Plasmaammoniaks. Schwieriger ist es allerdings die Diagnose einer HFI bei Säuglingen und Kleinkindern zu stellen (19). Mütter ernähren ihre Kinder empirisch-unbewußt fructosefrei, denn nur diese Nahrung wird von deren Kindern vertragen. Die Familienangehörigen gewöhnen sich an diese Diät, so daß diese nicht mehr als etwas besonderes angesehen wird, zumal wenn in der Familie noch bei weiteren Angehörigen diese Symptomatik auftritt, wie in dem eben geschilderten Fall. Aus diesen Gründen wurden die Glucoseaustauschstoffe aus den Infusionslösungen für Säuglinge und Kleinkinder schon vor Jahren entfernt. Probleme hinsichtlich der Diagnostik dieser seltenen Stoffwechselerkrankung ergeben sich auch bei Verwendung von Kohlenhydratmischlösungen (z.B. Glucose, Fructose und Xylit), da hierdurch die Hypoglykämie als Leistsymptom maskiert werden kann.

Als das zuverlässigste diagnostische Verfahren mit hoher Sensitivität und Spezifität

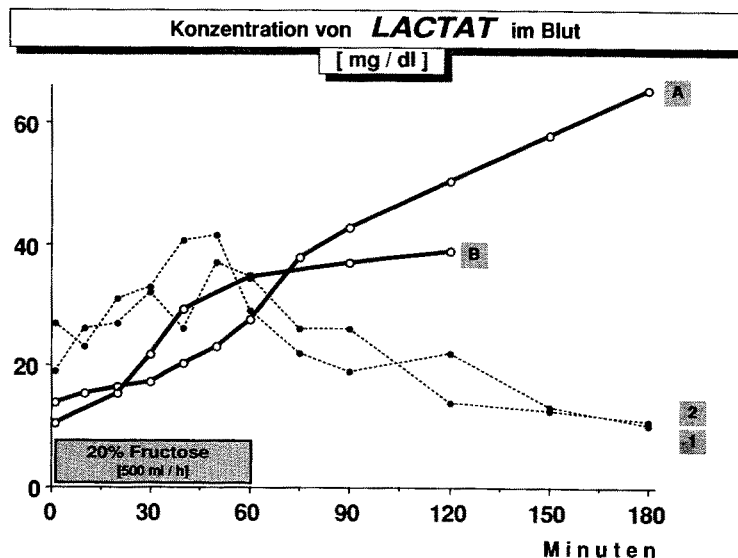


Abb. 3. Der Einfluß eines einstündigen intravenösen Fructosetoleranztests (100 g) auf die Konzentration von Lactat im Blut bei Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (A, B) und bei stoffwechselgesunden Probanden (1, 2)

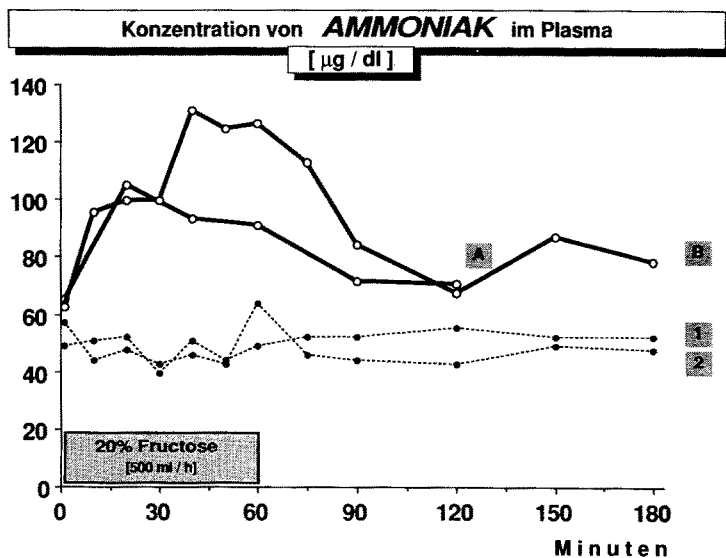


Abb. 4. Der Einfluß eines einstündigen intravenösen Fructosetoleranztests (100 g) auf die Konzentration von Ammoniak im Plasma bei Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (A, B) und bei stoffwechselgesunden Probanden (1, 2)

gilt der intravenöse Fructosetoleranztest. Dabei werden 0,2–0,5 g/kg Körpergewicht Fructose intravenös verabreicht (5, 6). Der Enzymdefekt kann auch direkt aus endoskopisch gewonnenen Gewebeproben in der Dünndarmschleimhaut oder im Leberpunktat nachgewiesen werden (13).

In der Literatur sind mehr als 7 Todesfälle bei Patienten beschrieben worden, die perioperativ fructose- oder sorbithaltige Infusionen appliziert bekamen (6, 7, 8, 9, 12, 13, 17). Bei allen Patienten war anamnestisch die Obst- bzw. Süßspeisenunverträglichkeit bekannt (Tabelle 3), eine der verstorbenen Patientinnen notierte sogar praeoperativ auf dem anaesthesiologischen Anamnesebogen den Begriff „Zuckerallergie“ (12). Die bislang publizierten Todesfälle von Patienten mit HFI nach parenteraler Fructoseapplikation sind demnach vorwiegend der mangelhaften Kenntnis der behandelnden Ärzte anzulasten (14). Die HFI hätte bei allen nach Fructoseinfusionen verstorbenen Patienten bereits bei der Erhebung der Anamnese diagnostiziert werden müssen, denn bei allen Patienten war eine Obstunverträglichkeit bekannt. Darüber hinaus hätte die HFI leicht durch den Nachweis einer mehr oder weniger ausgeprägten Hypoglycämie nach Fructoseapplikation diagnostiziert werden müssen, Stoffwechselkontrollen unter parenteraler Ernährung wurden offenbar nicht regelmäßig durchgeführt. Bei erwachsenen Patienten mit HFI sind die Stoffwechselveränderungen auch nach relativ hochdosierten Infusionen von Fructose oder von Sorbit bei rechtzeitiger Diagnose offenbar vollständig reversibel, wie an der von uns beschriebenen Patientin gezeigt werden kann.

Eine der Ursachen für die weitgehende Elimination der Fructose aus den Infusionslösungen sind diese in der Literatur vereinzelt beschriebenen Todesfälle nach intravenöser Applikation von Fructose bzw. Sorbit bei Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI). In der „Bekanntmachung des Bundesgesundheitsamtes über die Zulassung von Infusionslösungen vom 23. November 1990“ sollen die Glucoseaustauschstoffe Fructose und Sorbit weitgehend aus den Infusionslösungen zur parenteralen Ernährung eliminiert werden. Ausnahmen sollen nur für Infusionslösungen eingeräumt werden, mit denen „Patienten in Intensiveinheiten“ behandelt werden.

Tab. 3. Todesfälle nach parenteraler Gabe von Fructose oder Sorbit bei Patienten mit hereditärer Fructose-Intoleranz

Autor	Patienten Geschlecht /Alter	Süßspeisen- oder Obstunverträglichkeit anamnestisch bekannt	Spätfolgen der i. v. Fructose- applikation	Tod (Tage nach erster parenteraler Fructosegabe)
Heine [1969]	w 5 Wo. w 6 Wo. m 10 Wo.	ja!	akutes Leber- versagen (akute Leber- dystrophie)	1 2 ?
Schulte [1977]	w Erw.	ja!		?
Hackl [1978]	m 61 J.	ja!		5
Vroede [1980]	m 16 Mo.	ja!	Verbrauchsko- agulopathie	-
Müller-Wiefel [1983]	w 14 J.	ja!		4
Locher [1987]	m 28 J.	ja!	akutes Nieren- versagen (Schockniere)	11
Rey [1988]	w 13 J.	ja!		11
Proske [1990]	w 61 J.	ja!		9

Schlußfolgerungen

Es konnte an Hand eines Fallberichtes aufgezeigt werden, daß selbst nach mehrtägiger Infusion von Fructose und Sorbit bei einer erwachsenen Patientin mit HFI noch eine Restitutio ad integrum auftreten kann, wenn die Fructoseapplikation rechtzeitig abgebrochen wird. Die Diagnose der extrem seltenen HFI kann selbst von wenig Erfahrenen schon bei der Erhebung der Anamnese gestellt werden, ferner ist dieser sehr seltene Enzymdefekt an der typischen Laborkonstellation nach Fructoseapplikation (Hypoglycämie, Acidose) leicht zu diagnostizieren. Darüber hinaus sind diese fructosebedingten Stoffwechselveränderungen offensichtlich bei rechtzeitiger Diagnose reversibel. Es erscheint uns deshalb auch weiterhin nicht erforderlich, auf die bekannten Vorteile der Verwendung von Glucoseaustauschstoffe (Fructose, Sorbit) z.B. im Postaggressionsstoffwechsel zu verzichten. Wegen der schwierigen Anamneseerhebung bei Kleinkindern und Säuglingen sollte bei dieser Patientengruppe allerdings auch weiterhin auf die Verwendung von Glucoseaustauschstoffen verzichtet werden. Außerdem ist nach unserer Meinung die gemeinsame Infusion von Glucose und Glucoseaustauschstoffen in sogenannten Kohlenhydratmischlösungen nicht sinnvoll, weil die fructoseinduzierte Hypoglycämie bei HFI maskiert werden könnte. Die bislang publizierten Todesfälle von Patienten mit HFI nach parenteraler Fructose- bzw. Sorbitgabe sind vorwiegend der Unkenntnis der behandelnden Ärzte anzulasten. Der Ausdruck „Infusionstherapie“ impliziert demgegenüber ein verantwortungsbewußtes ärztliches Handeln unter ständiger Stoffwechselkontrolle und in Kenntnis möglicher (auch extrem seltener) Nebenwirkungen.

Literatur

1. Balogh D, Hackl JM (1978) Fünf Fälle von Laktatazidose. *Wien. Klin Wochenschr* 90:702–707
2. Chambers RA, Pratt RTC (1956) Idiosyncrasy to fructose. *Lancet* II:340
3. Förster H (1987) Fructose und Sorbit als energieliefernde Substrate für die parenterale Ernährung. *Infusionstherapie* 14:98–109
4. Froesch ER, Prader A, Labhart A, Stuber HW, Wolf HP (1957) Die hereditäre Fructoseintoleranz, eine bisher nicht bekannte kongenitale Stoffwechselstörung. *Schweiz Med Wochenschr* 87:1168–1171
5. Froesch ER (1978) Essential fructosuria, hereditary fructose intolerance, and fructose-1,6-diphosphate deficiency. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS (eds) *The metabolic basis of inherited disease*, fourth edition. McGraw-Hill Book Company, New York et al., pp 125–136
6. Hackl JM, Balogh D, Kunz D, Dworzak E, Puschendorf B, Decristoforo A, Maier F (1978) Postoperative Fructoseinfusion bei wahrscheinlicher Fructoseintoleranz. *Wien, Klin Wochenschr* 90:237–240
7. Heine W, Schill H, Tessmann D, Kupatz H (1969) Letale Leberdystrophie bei drei Geschwistern mit hereditärer Fructoseintoleranz nach Dauertropfinfusionen mit sorbitalthigen Infusionslösungen. *Dt Gesundheitswesen* 24:2325–2329
8. Locher S (1987) Akutes Leber- und Nierenversagen nach Sorbitinfusion bei 28jährigem Patienten mit undiagnostizierter Fructoseintoleranz. *Anästh Intensivth Notfallmed* 22:194–197
9. Müller-Wiefel DE, Steinmann B, Holm-Hadulla M, Wille L, Schärer K, Gitzelmann R (1983) Infusionsbedingtes Nieren- und Leberversagen bei undiagnostizierter hereditärer Fructose-Intoleranz. *Dtsch Med Wochenschr* 108:985–989 und 1655–1656
10. Oberhaensli RD, Taylor DJ, Rajagopalan B, Raddan GK (1987) Study of hereditary fructose intolerance by use of 31-P magnetic resonance spectroscopy. *Lancet* II:931–934
11. Panning B, Piepenbrock S (1988) Kritische Bemerkungen zu Berichten über Todesfälle durch hereditäre Fructoseintoleranz im Erwachsenenalter aus der Sicht der Neuroanästhesie. *Anästh Intensivth Notfallmed* 23:217–219

12. Proske C, Rawert H, Kljucar S, Schorscher W, Deutschmann W, Schönhöfer PS (1990) Unbewältigte Arzneimittelrisiken: Zuckeraustauschstoffe (Sorbit, Fructose) und ihre Folgen. *Chirurg Praxis* 42:565–570
13. Rey M, Behrens R, Zeilinger G (1988) Fatale Folgen einer Fructose-Infusion bei undiagnostizierter Fructose-Intoleranz. *Dtsch Med Wochenschr* 113:945–947
14. Sachs M, Asskali F, Ziegler B, Bockhorn H, Förster H, Ungeheuer E (1989) Stoffwechselveränderungen und Infusionstherapie im Ileuszustand. *Chirurg* 60:894–900 und 61:675
15. Schmidt FH (1961) Die enzymatische Bestimmung von Glukose und Fruktose nebeneinander. *Klin Wochenschr* 39:1244–1247
16. Schmitz JE, Dölp R, Altemeyer KH, Grünert A, Ahnefeld FW (1985) Parenterale Ernährung: Stoffwechsel und Substrate. *Arzneimitteltherapie* 3:162–172
17. Schulte MJ, Lenz W (1977) Fatal sorbitol infusion in patient with fructose-sorbitol intolerance. *Lancet* II:188
18. Sestoft L (1974) Hereditær fruktoseintolerans. *Ugeskr Laeg* 136/10:536–537
19. Vroede M, Mozin MJ, Cadranet S, Loeb H, Heimann R (1980) Découverte d'une fructosémie à l'occasion d'une insuffisance hépatique aigue chez un enfant de 16 mois. *Pédiatrie* 35:353–358

Eingegangen 15. Juni 1992
akzeptiert 10. Oktober 1992

Für die Verfasser:

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