

daher eine vermehrte Bilirubinneubildung aus parahämatischen Quellen (Kurzschlußhyperbilirubinämie) für wahrscheinlich gehalten.

Summary. Using a method given by DOST intravenous tests were made in patients with acute and recovered hepatitis, congenital hemolytic icterus and post-hepatitic hyperbilirubinemia. This procedure supplies to determine bilirubin transfer within the miscible pool and the half life of exogenous bilirubin. So it is possible to point out whether an increased bilirubin serum level is resulted from slow excretion or from high afflux of endogenous bilirubin, at last if both of this influences are efficacious.

In acute hepatitis we found increased bilirubin half life and a standard transfer, in cases of recovered hepatitis the half life was quasi-normal while transfer values of bilirubin were high. Patients with hemolytic icterus offer no significant variety of results.

In patients with posthepatitic hyperbilirubinemia (11 cases) we obtained different results. Some patients offer a normal half life and an increased transfer, another group shows a prolonged half life and a normal bilirubin transfer. The patients with increased transfer have no signs of an augmented intravasal hemolysis. Therefore it seems probable that the increased bilirubin transfer is due not to increased intravasal hemolysis but to shunt hyperbilirubinemia, the bilirubin coming from other sources than the hemoglobin of the erythrocyts.

Literatur. 1. ARIAS, J. M.: Chronic unconjugated hyperbilirubinemia without overt signs of hemolysis in adolescents and adults. *J. clin. Invest.* **41**, 2233 (1962). — 2. ARIAS, J. M., L. M. GARTNER, S. SELFTER, and M. FURMANN: Neonatal unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast-feeding and a factor in milk that inhibits glucuronide formation in vitro (Abstracts). *J. clin. Invest.* **42**, 913 (1963). — 3. BARNVILLE, H., and R. MISK: Urinary glucuronic acid excretion in liver disease and the effect of a salicylamide load. *Brit. med. J.* **1959** **1**, 1337. — 4. BECK, K., u. H. A. KÜHN: Beitrag zur Pathogenese der funktionellen Hyperbilirubinämie. *Z. klin. Med.* **155**, 547 (1959). — 5. CONRAD, M. E., JR., W. H. CROSBY, and D. L. HOWIE: Hereditary non-spherocytic hemolytic disease. *Amer. J. Med.* **29**, 211 (1960). — 6. DEMLING, L.: Differential-Diagnose des Ikterus. *Med. Welt* **51**, 2721 (1964). — 7. DOST, F. H.: Die Clearance. *Klin. Wschr.* **27**, 257 (1949). — 8. DOST, F. H.: Über ein einfaches statistisches Dosis-Umsatz-Gesetz. *Klin. Wschr.* **36**, 655 (1958). — 9. DOST, F. H.: Ein Verfahren zur Ermittlung des absoluten Transportvermögens des Blutes im Fließgleichgewicht. *Klin. Wschr.* **40**, 732

(1962). — 10. FINSTERLIN, E., H. LEY u. TH. v. UEXKÜLL: Untersuchungen zum Problem der chronischen Bilirubinämie nach Hepatitis. *Z. klin. Med.* **152**, 306 (1954). — 11. HAFTER, E.: Praktische Gastroenterologie. Stuttgart: Georg Thieme 1965. — 12. HÖRLEIN, H.: Über die Bilirubinbelastungsprobe. *Klin. Wschr.* **29**, 477 (1951). — 13. HULT, H.: Cholémie simple familiale (Gilbert) and posthepatitic states without fibrosis of the liver. *Acta med. scand.* **158** Suppl. **244**, 1 (1950). — 14. ISRAELS, L. G., H. J. SUDERMANN, and S. E. RITZMANN: Hyperbilirubinemia due to an alternate part of bilirubin product. *Amer. J. Med.* **27**, 693 (1959). — 15. ISRAELS, L. G., and A. ZIPURSKY: Primary shunt hyperbilirubinemia. *Nature (Lond.)* **193**, 73 (1962). — 16. KALK, H.: (a) Die chronische Verlaufsform der Hepatitis epidemica in Beziehung zu ihren anatomischen Grundlagen. *Dtsch. med. Wschr.* **72**, 308 (1947). (b) Die chronische Verlaufsform der Hepatitis epidemica im Hinblick auf ihre klinische Symptomatologie. *Dtsch. med. Wschr.* **72**, 471 (1947). — 17. KALK, H.: Über die posthepatitische Hyperbilirubinämie. *Gastroenterologica (Basel)* **84**, 207 (1955). — 18. KALK, H., u. E. WILDHIRT: Die posthepatitische Hyperbilirubinämie — eine häufige Folgekrankheit der Hepatitis. *Med. Klin.* **31**, 1289 (1955). — 19. KALK, H., E. SCHMIDT, F. W. SCHMIDT u. E. WILDHIRT: Über die posthepatitische Hyperbilirubinämie. *Klin. Wschr.* **36**, 657 (1958). — 20. KLATSKIN, G.: Bile pigment metabolism. *Ann. Rev. Med.* **12**, 211 (1961). — 21. LATHE, G. H., and M. WALKER: Inhibition of bilirubin conjugation in rat-liver slices by human pregnancy and neonatal serum and steroids. *Quart. J. exp. Physiol.* **43**, 257 (1958). — 22. LONDON, M., R. WEST, D. SHEMMIN, and D. RITTENBERG: On the origin of bile pigment in normal man. *J. biol. Chem.* **184**, 351 (1950). — 23. MARDAGANT, F.: Die posthepatitische Hyperbilirubinämie. *Helv. med. Acta* **28**, 663 (1961). — 24. MARTINI, G. A.: Differential-Diagnose des Ikterus. *Internist (Berl.)* **1**, 11 (1960). — 25. OTTO, F. M. G.: Erste klinische Ergebnisse mit einer neuartigen Bilirubinbelastungsprobe. *M Schr. Kinderheilk.* **106**, 257 (1958). — 26. SCHMID, R., and L. HAMMAKER: Glucuronide formation in patients with constitutional hepatic dysfunction (Gilbert disease). *New Engl. J. Med.* **260**, 1310 (1959). — 27. SCHMIDT, K. E. A.: Über den erworbenen hämolytischen Ikterus und die intermittierende Bilirubinämie nach Hepatitis epidemica. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **200**, 38 (1952). — 28. SHERLOCK, S.: Jaundice. *Brit. med. J.* **1962** **I**, 1359. — 29. SIEDE, W.: Die nicht hämolytische Hyperbilirubinämie ohne direkte van den Bergh Reaktion. *Dtsch. med. Wschr.* **82**, 504 (1957). — 30. SIEDE, W.: Virushepatitis und ihre Folgezustände. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1958. — 31. SIEDE, W., H. SCHNEIDER u. G. VETTER: Zur Frage der nicht hämolytischen Hyperbilirubinämie ohne direkte van den Bergh-Reaktionen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **203**, 270 (1956). — 32. VOIT, K.: Zur Frage des Überganges der chronischen Hepatitis epidemica in einen hämolytischen Ikterus. *Klin. Wschr.* **26**, 176 (1948). — 33. WITTH, TH. K.: Biologie der Gallenfarbstoffe. Stuttgart: Georg Thieme 1960.

Prof. Dr. S. BETTGE
Dr. G. HORNING
Med. Univ.-Poliklinik
6300 Gießen

Histaminfreisetzung und Magensaftsekretion bei Narkosen mit Propanidid (Epontol®) *

W. LORENZ, A. DOENICKE, S. HALBACH, I. KRUMEY und E. WERLE

Klinisch-Chemisches Institut an der Chirurgischen Klinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. Dr. E. WERLE) und Anaesthesieabteilung (Leiter: Priv.-Dozent Dr. A. DOENICKE) der Chirurgischen Poliklinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. F. HOLLE)

Seit der Entdeckung der pharmakologischen Stimulierbarkeit der Magensaft- und -säuresekretion durch Histamin von POPIELSKI (1920) ist die Frage einer physiologischen Funktion von Histamin als „finaler Chemostimulator“ der Magensaftsekretion umstritten. Dafür haben sich z. B. BABKIN (1944, 1951), EMMELIN und KAHLSON (1944), DAVENPORT (1966) und vor

* Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

allem CODE (1956, 1965), dagegen CLARK et al. (1964), BLAIR (1966) und besonders auch GROSSMAN (1967) ausgesprochen.

Verschiedene Argumente der Gegner der Histamintheorie erscheinen überholt: Nicht nur bei der Ratte, sondern in jedem untersuchten Säugermagen einschließlich dem des Menschen wurden histaminbildende und -inaktivierende Enzyme nachgewiesen (WERLE und LORENZ, 1964; LORENZ et al., 1967; LORENZ und

PFLEGER, 1968; LORENZ et al., 1968). Nicht nur bei der Ratte, sondern auch beim Menschen setzt Gastrin im Magen Histamin frei (CARIDIS und SMITH, 1968).

Auch ist die gastrin- und parasymphatisch induzierte Magensaftsekretion bei Hund und Mensch durch Heparin hemmbar (THOMPSON et al., 1963, 1964), das Histamin durch Komplexbildung inaktiviert (PARROT und LABORDE, 1951; WERLE und AMANN, 1955).

Daß Histaminfreisetzung im Organismus neben Blutdrucksenkung, Kopfschmerz und „flush“ eine Magensaftsekretion hervorruft, ist seit langem bekannt. Da verschiedene Narkotica und Psychopharmaca eine für den Anaesthesisten oft unerwünschte Hypotension bewirken, besteht die Möglichkeit, daß sie neben anderen Faktoren auch durch Histaminfreisetzung verursacht wird. Nachdem die Stimulierung der Magensaftsekretion als einer der empfindlichsten Tests für eine Histaminfreisetzung im Organismus gilt (EMMELIN et al., 1941), versuchten wir sie mit der Bestimmung der Histamingehalte des Vollblutes, der pH-Werte und Säuremengen des Magensaftes nachzuweisen. Als erstes Narkoticum prüften wir Epontol®, d. h. den Wirkstoff Propanidid, gelöst in Cremophor-EL (HILTMANN et al., 1965; WIRTH und HOFFMEISTER, 1965).

Methodik

13 anamnestisch gesunde, männliche Versuchspersonen, Studenten im Alter von 22—25 Jahren und 60—80 kg Körpergewicht stellten sich jeweils dreimal im zeitlichen Abstand von mindestens 8 Tagen zu einer Untersuchung zur Verfügung. Die Probanden erhielten:

1. eine Epontol®-Narkose (7 mg/kg KG) nach vorheriger Atropingabe innerhalb von 20 sec., 2. mindestens 8 Tage später eine weitere Epontol®-Narkose unter gleichen Bedingungen ohne Atropin, 3. Epontol® in sog. Schußinjektion (ohne Atropin) und 4. den Lösungsvermittler Cremophor-EL (10 ml, entsprechend dem Volumen an Lösungsmittel im Epontol®) (ohne Atropin).

30 min vor Injektionsbeginn legten wir eine Nasogastralsonde zur Bestimmung der Basalsekretion. Parallel hierzu wurden 5 ml Blut im Abstand von 15 min zur Histaminbestimmung aus der Vena mediana cubiti oder einer Vene im Bereich des Unterarms entnommen. Das Narkoticum wurde am anderen Arm i. v. injiziert, der Blutdruck automatisch mit einem Siemensschreiber registriert. Die Kontrollwerte vor der Narkose sind in Abb. 1 und 2 als Nullwerte angegeben.

Nach 3, 6, 10, 20 und 30 min wurden je 5 ml Blut entnommen, sofort mit 5 ml 1 N Perchlorsäure enteiweißt und nach Zentrifugieren 4 ml des Überstandes zur Histaminbestimmung nach SHORE et al. (1959) in der Modifikation nach BURKHALTER (1962) bzw. nach THUNBERG (1967) in der Modifikation von LORENZ et al. (1968a) verwendet. In einigen Fällen überprüften wir die dem Histamin zugeschriebenen fluorometrisch gemessenen Werte am isolierten Meerschweinchenileum, die Spezifität der Bestimmung wurde mit 1—5 mcg Antistin® pro 12 ml Badflüssigkeit sichergestellt. Das Fluoreszenzspektrum entsprach dem von Standardhistamin.

Zeitlich mit der Blutentnahme übereinstimmend wurde der Magensaft abgesaugt, sein Volumen sowie potentiometrisch sein pH-Wert und durch Titration mit 0,1 N NAOH die Säuremenge bestimmt. Sie wird angegeben in mval HCl/min.

Ergebnisse und Diskussion

Nach Epontol® (ohne Prämedikation mit Atropin) kommt es zu einem Abfall des mittleren Blutdrucks, wie es bereits DOENICKE und SPIESS, 1965; EGER, 1965; HENSCHEL und BUHR, 1965; PODLESCH und ZINDLER, 1965 beschrieben haben. Ferner konnte ein Abfall des pH-Wertes des Magensaftes, sowie eine Zunahme des Histamingehaltes im Gesamtblut (Abb. 1) nachgewiesen werden. Der Histaminspiegel ist 10—20 min

nach der Injektion um 30% erhöht ($p < 0,05$). Bereits nach 3 und 6 min steigt er an, nach 30 min ist er noch erhöht, wenn auch nicht mehr signifikant.

Bereits nach 6 min fällt der pH-Wert des Magensaftes signifikant ($p < 0,01$) ab, nach 10 und 20 min ist er hoch signifikant ($p < 0,005$) erniedrigt. Die Säuremenge ist bereits nach 3 min signifikant vermehrt (Tabelle).

Die Basalsekretion, die bei den Probanden ohne vorherige Atropingabe mit 0,02 mval/min 1,2 mval/Std entsprach, war verhältnismäßig niedrig. Die Durchschnittswerte der stimulierten Sekretion nach Epontol®-Injektion, errechnet aus einer durchschnittlichen Säuremenge während der 1/2 Std des Versuchs von 0,16 mval/min, entspricht 9,6 mval/Std, also einer

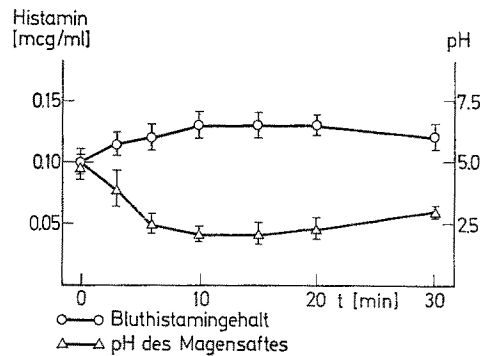


Abb. 1. Histamingehalt des Blutes und pH-Wert des Magensaftes nach Epontol®-Injektion. Histamingehalt in mcg Histamin-dihydrochlorid/ml Gesamtblut. Mittelwerte \pm Standardabweichung. Epontol® 7 mg/kg, Injektionsvolumen 10 ml/500 mg Propanidid. Sonstige Bedingungen siehe Methodik

Tabelle. Säuremenge des Magensaftes in mval/min nach i. v. Verabreichung von 7 mg/kg Epontol®. Bedingungen s. Methodik. Mittelwerte \pm σ , Signifikanzbestimmung nach dem Student-t-Test

Zeit (min nach Injektion)	Säuremenge (mval/min)	Signifikanz
0	0,02 \pm 0,004	
3	0,14 \pm 0,04	0/3 $p < 0,005$
6	0,17 \pm 0,05	0/6 $p < 0,005$
10	0,18 \pm 0,03	0/10 $p < 0,001$
20	0,19 \pm 0,03	0/20 $p < 0,001$
30	0,10 \pm 0,03	0/30 $p < 0,005$

halbmaximalen Magensaftsekretion (BANK et al., 1967). Da die Änderungen der Acidität und Säuremenge des Magensaftes und die des Bluthistamingehalts übereinstimmen, muß die Freisetzung von Histamin durch Epontol® als erwiesen angesehen werden. Lange Zeit ist der Lösungsvermittler des Propanidids, das Cremophor-EL, als Ursache der Blutdrucksenkung und einer möglichen Histaminfreisetzung angesprochen worden (WIRTH und HOFFMEISTER, 1965). Diese Ansicht beruht auf dem Analogieschluß, daß Netzmittel wie beim Hund (HALPERN, 1956) so auch beim Menschen zu einer Histaminfreisetzung führen könnten. Das trifft nicht zu. Der Blutdruck zeigte nach i. v. Injektion von Cremophor-EL keine signifikante Abnahme, der Histamingehalt des Blutes und der pH-Wert des Magensaftes waren nicht signifikant verändert (Abb. 2). Die Histaminfreisetzung erfolgt somit durch Propanidid oder auch, was noch nicht auszu-

schließen ist, teilweise durch einen Metaboliten des Propanidids. Tierversuche sollen diese Frage klären.

Weitere Beobachtungen, über die wir an anderer Stelle ausführlich berichten, wurden gemacht:

1. Die Schußinjektion von Epontol® verstärkte die Histaminfreisetzung bei Probanden erheblich, die nach einer „20 sec Injektion“ nur eine geringe Histaminfreisetzung aufwiesen.

2. Die i.v. Injektion von 0,5 mg Atropin 15 min vor der Epontol®-Narkose beeinflusste die Histaminfreisetzung nur geringfügig. Auch die Magensaftsekretion wurde nur wenig vermindert. Trotz Gabe eines starken Parasympathikolyticums verursacht somit endogen freigesetztes Histamin eine beträchtliche Magensaft- und -säuresekretion: Ein Argument,

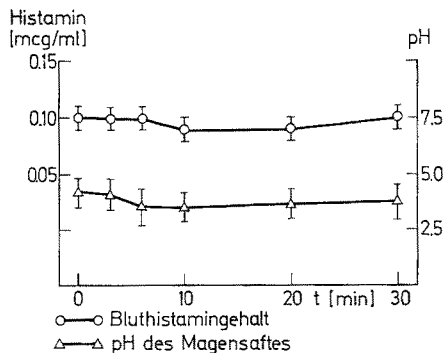


Abb. 2. Histamingehalt des Blutes und pH-Wert des Magensaftes nach Injektion von Cremophor-El. Histamingehalt in mcg Histamindihydrochlorid/ml Gesamtblut. Mittelwert \pm Standardabweichung. 10 ml Cremophor/Injektion. Sonstige Bedingungen s. Methodik

das für die Rolle von Histamin als „finale Chemostimulator“ bei der Magensaft- und -säuresekretion spricht.

Folgende Schlüsse sind aus den Versuchen zu ziehen:

1. Bei Epontol®-Narkosen sollte zur Prämedikation neben Atropin ein Antihistaminicum verwendet werden, wenn der Patient Anzeichen einer „allergischen Diathese“ zeigt, oder an Krankheiten leidet, die einen erhöhten Bluthistaminspiegel vermuten lassen (z. B. bei Leukosen, Erythro- und Thrombocythämien, Urticaria pigmentosa, Verbrennungen und unter Röntgenbestrahlungen).

2. Die Schußinjektion ist zu vermeiden (s. auch DOENICKE et al., 1968).

Nachdem sich die beschriebene Versuchsanordnung beim Epontol® bewährt hatte, unternahmen wir auch Versuche mit Barbituraten und Valium, über die wir in Kürze berichten werden.

Zusammenfassung. 1. Anhand von Blutdruckabfall, Magensaftstimulierung und Zunahme des Bluthistamingehalts wird bewiesen, daß Epontol® beim Menschen Histamin freisetzt.

2. Cremophor-EL, der Lösungsvermittler des Propanidids, konnte als Ursache der Histaminfreisetzung ausgeschlossen werden.

3. Atropin verhindert weder die Histaminfreisetzung, noch die Wirkung auf die Magensaftsekretion. Histamin stimuliert die Magensaftsekretion direkt und ohne Vermittlung durch Acetylcholin.

4. Bei Epontol®-Narkosen wird neben Atropin und bei entsprechender Disposition die Verabreichung eines Antihistaminicums empfohlen. Schußinjektion ist zu vermeiden.

Summary. 1. Depressor response, stimulation of gastric secretion and increase of histamine concentration in the blood strongly support the view that Epontol® (Propanidid, dissolved in cremophor-EL) releases histamine.

2. Cremophor-EL, the dissolver of propanidid, could be excluded as histamine releasing substance in man.

3. Atropine nor inhibits the release of histamine nor the stimulation of gastric secretion. Histamine stimulates the gastric secretion directly and does not need acetylcholine as transmitter.

4. Before Epontol® injection not only atropine, but also an antihistaminic drug should be used for premedication. The rapid injection of Epontol® should be avoided.

Literatur

- BABKIN, B. P.: Secretory mechanism of the digestive glands, p. 289—327. New York: P. B. Hoeber 1944, 1951.
- BANK, S., I. N. MARKS, J. H. LOUW, and O. A. A. BOCK: Recent advances in gastroenterology. Proc. 3. World Congress of Gastroenterology, Bd 1, p. 399—403. Basel: Karger 1967.
- BLAIR, E. L.: The question of release of histamine by gastrin. In: Gastrin (ed. M. I. GROSSMAN), UCLA forum in med. sciences 1966, p. 255—284.
- BURKHALTER, A.: Biochem. Pharmacol. 11, 315 (1962).
- CARLIS, D. T., J. PORTER, and G. SMITH: Histamine release in gastrin infusion. 3. Congress Europ. Soc. Experim. Surg., München, April 1968, p. 78.
- CLARK, C. G., V. J. CURNOW, J. G. MURRAY, F. O. STEPHENS, and J. H. WYLLIE: Gut 5, 537 (1964).
- CODE, C. F.: Histamine and gastric secretion. In: Ciba foundation sympos. on histamine (eds. WOLSTENHOLME and O'CONNOR), p. 189. Oxford and London: I. & A. Churchill 1956.
- Histamine and gastric secretion: a later look 1955—1965. Fed. Proc. 25, 1311 (1965).
- DAVENPORT, H. W.: Physiology of the digestive tract, p. 125. Chicago: Year book medical publishers 1966.
- DOENICKE, A., TH. GÜRTNER, J. KUGLER, A. SCHELLENBERGER u. W. SPIESS: In: Die intravenöse Kurznarkose mit dem neuen Ultrakurz-narkotikum Propanidid, S. 249. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1965.
- I. KRUMBEY, J. KUGLER, and J. KLEMPA: Brit. J. Anaesth. 40, 415 (1968).
- , u. W. SPIESS: Acta anaesth. scand., Suppl. 17, 53 (1965).
- EGER, W.: In: Die intravenöse Kurznarkose mit dem neuen Kurznarkotikum Propanidid, S. 236. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1965.
- EMMELIN, N., u. G. KAHLSON: Acta physiol. scand. 8, 289 (1944).
- u. F. WICKSELL: Acta physiol. scand. 2, 123 (1941).
- GROSSMAN, M. I.: Neural and hormonal stimulation of gastric secretion of acid. In: Handbook of physiology, sect. 6: Alimentary canal (ed. C. F. CODE), p. 835. Baltimore: Williams & Wilkins Co. Amer. Physiol. Soc. 1967.
- HALPERN, B. N.: Histamine release by long chain molecules. In: Ciba foundation symp. on histamine (ed. WOLSTENHOLME und O'CONNOR), p. 92. London: I. & A. Churchill 1956.
- HENSCHEL, W. F., u. G. BUHR: In: Die intravenöse Kurznarkose mit dem neuen Ultrakurz-narkotikum Propanidid, S. 227. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1965.
- HILTMANN, R., H. WOLLENWEBER u. F. HOFFMEISTER: In: Die intravenöse Kurznarkose mit dem neuen Ultrakurz-narkotikum Propanidid, S. 1. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1965.

- LORENZ, W., H. HAENDLE, K. REICHEL, G. FEIFFEL u. E. WERLE: Münch. med. Wschr. **110**, 466 (1968).
 — M. HUTZEL, G. FEIFFEL, H. HAENDLE u. E. WERLE: In Vorbereitung (1968a).
 —, u. K. PFLEGER: Klin. Wschr. **46**, 57 (1968).
 — — u. E. WERLE: Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path. **258**, 150 (1967).
 PARROT J. L. u. C. LABORDE: C. R. Soc. Biol. **144**, 1047 (1951).
 PODLESCH, I., u. M. ZINDLER: In: Die intravenöse Kurznarkose mit dem neuen Ultrakurznarkotikum Propanidid, S. 160. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1965.
 SHORE, P. A., A. BURKHALTER, and V. H. COHN JR.: J. Pharmacol. exp. Ther. **127**, 182 (1959).
 THOMPSON, J. C., H. J. LERNER, H. C. VAKIL, and J. A. TRAMONTANA: Surg. Forum **14**, 342 (1963).
 THOMPSON, J. C., H. C. VAKIL, and J. H. MILLER: Fed. Proc. **23**, 214 (1951).
 THUNBERG, R.: Exp. Cell Res. **47**, 108 (1967).
 WERLE E. und R. AMANN: Naturw. **21**, 583 (1955).
 —, u. W. LORENZ: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **338**, 251 (1964).
 WIRTH, W., u. F. HOFFMEISTER: In: Die intravenöse Kurznarkose mit dem neuen Ultrakurznarkotikum Propanidid, S. 17. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1965.

Dr. W. LORENZ, und Priv.-Doz. Dr. A. DÖNNICKE, Klin.-Chem. Institut und Anaesthesieabteilung der Poliklinik der Universität 8000 München 15, Nußbaumstr. 20 und Pettenkofferstr. 8a

Einfluß einer 20tägigen Nahrungskarenz auf Substrate des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels und auf Enzymaktivitäten im Blut

K. D. VOIGT und M. APOSTOLAKIS

Klinisch-chemische Abteilung (Prof. Dr. K. D. VOIGT) der II. Medizinischen Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf

Systematische Stoffwechseluntersuchungen während einer absoluten Nahrungskarenz erscheinen vor allem aus 2 Gründen interessant: Klinisch ist die Frage bedeutsam, ob die erwünschte drastische Reduzierung des Körpergewichtes durch konsequentes Fasten zu starken Beeinträchtigungen lebenswichtiger Funktionen führen kann. Dem Theoretiker eröffnen sie die Möglichkeit, tiefere Einsichten in die Regulation des intermediären Stoffwechsels zu erhalten. Die Ergebnisse einer ersten Studie [10] an einem großen Patientenkollektiv von im Durchschnitt 11 Tage freiwillig fastenden Probanden erlaubten die Schlußfolgerungen, daß sich während einer befristeten Nahrungskarenz neue Gleichgewichte einregulieren, die es dem Organismus erlauben, selbst unter solch extremen Bedingungen eine zufriedenstellende Funktion aufrechtzuerhalten. In Fortsetzung der Experimente wird in der vorliegenden Arbeit der Frage nachgegangen, ob sich bei einer länger dauernden Nahrungskarenz die Gleichgewichte erneut verändern. Vermehrte Aufmerksamkeit wurde dabei dem Glucose- und Fettstoffwechsel geschenkt, weil sich gezeigt hatte, daß die energetisch notwendige vermehrte Verbrennung von Körperfett und die Steigerung der Gluconeogenese mit normalen Glucosegehalten im Serum einherging. Da aus dem Tierexperiment bekannt ist, daß ein Nahrungsentzug sehr schnell zum Abbau insbesondere von Leber-, Nieren- und Muskeleiweiß führt, auf der anderen Seite aber Messungen des Gesamteiweißes und einzelner Eiweißfraktionen im Serum keine eindeutigen Veränderungen erkennen ließen, erfaßten wir diesmal zusätzlich die Aktivitäten der GOT, der GPT und der CPK im Serum. Die Verfolgung der vorgenannten Enzymaktivitäten, die als empfindliche Parameter der Leber- und Muskelfunktion gelten, im Verlauf der absoluten Nahrungskarenz sollte weitere Einsichten in die anstehende Problematik ermöglichen.

Untersuchungsplan, Material und Methodik

Die 5 weiblichen und 5 männlichen freiwilligen Probanden dieser Serie führten eine Fastenkur im Sanatorium Schloß Warnstorf durch (Chefarzt: Dr. H. SCHEELE¹). Einzelheiten

1. Es ist uns ein Bedürfnis, Herrn Dr. SCHEELE erneut für seine Kooperation und sein Interesse bei den Fastenforschungsvorhaben zu danken.

des Kurplans können einer früheren Mitteilung [10] entnommen werden. Die absolute Nahrungskarenz der Probanden betrug im Mittel 21,5 Tage und schwankte bei den einzelnen Teilnehmern zwischen 18 und 34 Tagen. Vor Beginn der eigentlichen Fastenperiode wurden die Ausgangswerte gewonnen. Die Parameter wurden dann am 1., 2. und letzten Tag der Nahrungskarenz und während der Aufbauperiode erneut bestimmt. Die Enzymaktivitäten wurden zusätzlich am 7. Fastentag erfaßt. Folgende Methoden wurden eingesetzt: Glucose im Blut, enzymatisch mit Hilfe der Hexokinase und Glucose-6-phosphatdehydrogenase [6]. Pyruvat, Acetacetat und β -Hydroxybutyrat im Serum, enzymatisch mit Hilfe der Lactatdehydrogenase und der β -Hydroxybutyratdehydrogenase [1]. Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und Creatin-Phosphokinase (CPK) im Serum im optischen Test nach WARBURG nach der Vorschrift von BOEHRINGER. Fettgehalt- und -zusammensetzung des Serums chromatographisch und gaschromatographisch wie früher von uns angegeben [5]. Erfaßt wurden: Gesamtfett, freies Cholesterin, Cholesterolester, Phospholipide, Triglyceride und freie Fettsäuren, sowie die Fettsäuremuster jeder Fettsäuren enthaltenden Fettklasse.

Die Überprüfung der Signifikanz der Abweichungen der einzelnen Mittelwerte erfolgte im *t*-Test nach STUDENT.

Ergebnisse und Diskussion

Mittelwerte und Standardabweichungen der Aktivitäten der GOT, GPT und CPK vor, während und nach der Fastenperiode sind in Tabelle I zusammengestellt. Signifikante Veränderungen ließen sich in keinem Fall aufzeigen. Da kein Zweifel bestehen kann, daß beim Hunger frühzeitig eine vermehrte Gluconeogenese einsetzt, legt dieser Befund die Vermutung nahe, daß funktionell differente Proteine in unterschiedlichem Ausmaß in diesen Prozeß einbezogen werden. Der fehlende Anstieg der Enzymaktivitäten

Tabelle I. Mittelwerte (\bar{x}) und Standardabweichungen (SD) der Aktivitäten der GOT, GPT und CPK im Serum im Verlauf der Nahrungskarenz (mE/ml)

	GOT		GPT		CPK	
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD
Vortag	10,96	5,49	8,98	5,49	0,28	0,20
1. Fastentag	11,71	4,60	11,20	7,59	0,48	0,47
2. Fastentag	12,06	6,02	10,64	6,92	0,68	1,03
7. Fastentag	11,72	4,75	10,22	5,41	0,29	0,41
Letzter Fastentag	11,22	4,51	7,98	4,92	0,12	0,26
3. Aufbau- tag	10,22	3,75	8,73	4,12	0,36	0,64