Paper

Eingegangen: 6. Mai 1975

Infusionstherapie 1975;2:351-352

Die Wirkung von Halothan auf den Fruktosestoffwechsel in der Leber

E.		Götz
R.		Scholz

Institut für Anästhesiologie und Institut für Physiologische Chemie und Physikalische Biochemie der Universität München

Schlüsselwörter

Fruktose
Halothan
Glukoneogenese
Fruktolyse
Perfundierte Rattenleber

Zusammenfassung

In Experimenten an der isolierten perfundierten Rattenleber wurde gezeigt, daß Halothan die Produktion von Glukose aus Fruktose (2 mmol) vermindert und die Produktion von Laktat steigert. Der Gesamtumsatz von Fruktose war dabei unverändert. Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß halogenierte Kohlenwasserstoffe die mitochondriale Atmungskette hemmen, kann aus diesen Ergebnissen geschlossen werden, daß die Glukosesynthese infolge Energiemangels gehemmt wird. Diese ungenügende Energiebereitstellung durch oxydative Phosphorylierung kann in der Leberzelle partiell durch Steigerung der Fruktolyse zu Laktat kompensiert werden.

Sonderdruckbestellungen an: Priv.-Doz. Dr. E. Götz, Institut für Anästhesiologie der Universität München, D-8000 München 2, Nußbaumstraße 20

Summary and Key Words

Glucose production from fructose (2 mmol) and fructolysis was studied in perfused rat liver. In the presence of halothane (0.5, 1.5, and 4.0 vol%) glucose production was inhibited, whereas lactate production was stimulated. Total fructose metabolism was unchanged. Since halogenated hydrocarbon compounds are known to inhibit the mitochondrial respiratory chain, it is concluded that glucose synthesis is inhibited due to decreased supply of energy-rich phosphates from oxidative phosphorylation. On the other hand, this depletion of energy may be partially compensated for by an increased extra-mitochondrial energy production due to fructolysis. Fructose – Halothane – Gluconeogenesis – Fructolysis – Perfused rat liver

Fruktose wird fast ausschließlich in der Leber metabolisiert [1]; dabei entstehen vorwiegend Glukose und Laktat. Während die Leberzelle bei der Fruktolyse, das heißt Abbau der Fruktose zu Laktat, ATP gewinnt, wird bei der Umwandlung zu Glukose ATP verbraucht. Die Verknüpfung des Fruktosestoffwechsels mit dem System der energiereichen Adenosinphosphate läßt vermuten, daß jede Störung des Gleichgewichtes von Energieproduktion und Verbrauch mit einer Änderung im Fruktosestoffwechsel beantwortet wird. Der wichtigste Prozeß für die ATP-Bildung in allen sauer-stoffverbrauchenden Zellen ist die oxydative Phosphorylierung in der mitochondrialen Atmungskette. Bereits eine geringe Atmungskettenhemmung, wie sie durch Barbiturate oder halogenierte Kohlenwasserstoffe verursacht wird, führt zu einer erheblichen

Einschränkung von energieverbrauchenden Prozessen, wie an der Hemmung der Glukoneogenese und Harnstoffsynthese in der perfundierten Rattenleber gezeigt werden konnte [2, 3, 4, 5, 6]. Gleichzeitig kommt es zu einer Umschaltung auf energieliefernde Prozesse, die unabhängig vom Sauerstoff sind, das heißt Glykogenolyse mit nachfolgender Glykolyse [6]. Jedoch kann dadurch eine verminderte Gewinnung von Energie aus der oxydativen Phosphorylierung nur in beschränktem Umfang kompensiert werden [6].

Die Wirkung von Halothan auf den Stoffwechsel der Fruktose wurde in Experimenten mit perfundierten Rattenlebern untersucht. Abbildung 1 zeigt die Geschwindigkeit der Glukose- und Laktatproduktion der Leber eines Tieres, dem 24 Stunden zuvor die Nahrung entzogen worden war. Nach Beginn einer Fruktoseinfusion setzte eine massive Glukosebildung ein. Mit Verzögerung folgte die Laktatproduktion.

Auch der Sauerstoffverbrauch (nicht in Abbildung 1 gezeigt) nahm rasch zu. 30 Minuten nach Beginn der Fruktoseinfusion wurde Halothan mit schrittweise steigenden Konzentrationen in den Oxygenator eingeleitet und das Perfusat entsprechend aufgesättigt. Unter der Einwirkung des Narkosegases nahmen Glukoseproduktion und Sauerstoffverbrauch ab, während die Laktatbildung gesteigert war. Im Konzentrationsbereich von 0,5 bis 4,0 vol% des Narkosegases waren diese Veränderungen dosisabhängig. Nach Absetzen des Narkotikums bildeten sich die Veränderungen wieder zurück.

Abbildung 1. Die Wirkung von Halothan auf die Bildung von Glukose und Laktat aus Fruktose in der perfundierten Rattenleber. Die Leber einer 24 Stunden hungernden Ratte wurde mit nicht zirkulierendem Krebs-Henseleit-Bikarbonat-Puffer perfundiert [7]. Die Geschwindigkeiten der Glukose- (•••) und Laktatbildung (O-O) wurden aus den portokavalen Konzentrationsdifferenzen und der konstanten Durchströmungsgeschwindigkeit berechnet. Die Dauer der Infusion von Fruktose in das »arterielle« Perfusat (Endkonzentration 2 mmol) und des Einleitens von Halothan in den Oxygenator (schrittweise steigende Konzentrationen von 0,5–4,0 vol%) ist angegeben.

352

Götz, Scholz: Die Wirkung von Halothan auf den Fruktosestoffwechsel in der Leber

125 150 130 102 90 118 3 73 60 35 24 64 2 50 88 133 173 66

Tabelle I. Die Wirkung des Halothans auf den Fruktosestoffwechsel. Metabolische Geschwindigkeiten, die sich gegen Ende der einzelnen Phasen eingestellt hatten; Mittelwerte aus 3 Experimenten wie in Abbildung 1 beschrieben. Die aus der portokavalen Differenz errechneten Geschwindigkeiten wurden auf das Leberfeuchtgewicht am Ende des Experimentes bezogen. Berechnung der Kohlenstoff- und Energiebilanz siehe Text.

Fruktose (mmol) Halothan (vol%)

0 2 2 2 2 2

0 0 0,5 1,5 4,0 0

μmol x g⁻¹ x h-

a Sauerstoffverbrauch b Glukoseproduktion c Laktatproduktion

d Fruktoseumsatz ($\Delta b + V a \Delta c$)

94 100

107 93

Energieresiches Phosphat

efür Glukosesynthese ($2 \times \Delta b$) -140 -114 -64 -42 -122

f aus Fruktolyse (Δc) 48 86 131 171 64

gvonoxydat. Phosphorylierung (e + f) -92 -2867 129 -58

Aus der Produktion von Laktat und Glukose (Tabelle I, Zeile b und c) lassen sich angenähert Energiebilanzen des Kohlenstoff- (Zeile d) und des Fruktosestoffwechsels (Zeile e bis g) aufstellen. Dabei wird folgendes zugrunde gelegt: Die Synthese von 1 Mol Glukose aus 1 Mol Fruktose verbraucht 2 Mol ATP; die Bildung von 2 Mol Laktat aus 1 Mol Fruktose liefert dagegen 2 Mol ATP. Die Bilanz von Energieverbrauch und Bildung ergibt den Anteil an ATP, der durch oxydative Phosphorylierung in der mitochondrialen Atmungskette für den Fruktosestoffwechsel bereitgestellt werden muß (Zeile g). Tabelle I zeigt, daß die Energiebilanz zunächst negativ ist. In diesen Perfusionsexperimenten wurden ungefähr äquimolare Mengen an ATP und Sauerstoff zusätzlich verbraucht (Zeile a und g). Der P/O-Quotient als Maß für die Effizienz der mitochondrialen Atmungskette müßte demnach unter diesen Bedingungen den Wert 2 haben. Unter dem Einfluß steigender Halothankonzentrationen wird die Energiebilanz jedoch zunehmend positiv, das heißt durch Fruktolyse wird mehr ATP gebildet, als gleichzeitig für die Glukosebildung aus Fruktose verbraucht wird. Halothan beeinflusst dagegen nicht den Gesamtumsatz an Fruktose (Zeile d), soweit er durch die Bildung von Glukose und Laktat erfaßt wird. Die Wirkung des Halothans auf den Fruktosestoffwechsel kann aufgrund dieser Experimente folgendermaßen beschrieben werden: Infolge einer Hemmung der mitochondrialen Atmungskette, die bereits bei klinisch angewandten Halothankonzentrationen einsetzt [4], kommt es zu einer verminderten Bereitstellung von ATP. Die Folge ist eine Umschaltung im Fruktosestoffwechsel von energieverbrauchender Glukosesynthese zu energieliefernder Laktatbildung. Bei

höheren Halothankonzentrationen kann die Energielieferung durch Fruktolyse sogar den Energieverbrauch für Glukosesynthese übertreffen, so daß für andere Prozesse ATP zur Verfügung steht. Der ungünstige Einfluß des Halothans auf den Energiehaushalt der Leberzelle kann deshalb in Anwesenheit von Fruktose teilweise kompensiert werden. Zwar können diese tierexperimentellen Ergebnisse nur mit Vorbehalt auf den Menschen übertragen werden; sie sind jedoch ein Hinweis dafür, daß eine gleichartige Umschaltung des Fruktosestoffwechsels unter Narkosebedingungen stattfindet. Hinsichtlich des Gesamtorganismus muß jedoch festgestellt werden, daß die Funktion der Leber, aus Fruktose Glukose herzustellen, unter der Einwirkung von Halothan vermindert ist. Da aber extrahepatische Organe die Fruktose nicht genügend rasch abbauen können und deshalb auf ihre vorherige Umwandlung zu Glukose angewiesen sind, bleibt der erwünschte Effekt einer Kohlenhydratzufuhr durch Fruktoseinfusion aus. Anstelle von Glukose produziert die Leber vermehrt Laktat, wodurch zwar die Wirkungen des Halothans auf die Energiebilanz der Leberzelle teilweise kompensiert werden können; für den Organismus bedeutet dies jedoch eine Belastung des Säure-Basen-Gleichgewichtes mit der Gefahr einer Laktatazidose. Nach diesen Überlegungen erscheint der Nutzen einer Fruktoseinfusion unter Narkosen mit halogenierten Kohlenwasserstoffen höchst zweifelhaft.

Literatur

Froesch, E. R.: Fructose metabolism in adipose tissue. Acta med. scand. suppl. 542:37-16 (1972).

Scholz, R.; Schwarz, F. und Bücher, Th.: Barbiturate und energieliefernder Stoffwechsel in der hämoglobinfrei durchströmten Leber der Ratte. Z. klin. Chem. 4:179-189 (1966).

Bibuyck, J. F.; Lund, P., and Krebs, H. A.: The effects of halothane on glycolysis and biosynthetic processes of isolated perfused rat liver. Biochem. J. 128:711-720 (1972).

Götz, E. und Scholz, R.: Stoffwechselwirkungen von Ethrane und Halothan in der isolierten perfundierten Rattenleber; in Lawin and Beer: Proceedings of the First European Symposium on

Modern Anesthetic Agents. Anaesthesiologie und Wiederbelebung, vol. 84, pp. 28–38 (Springer, Berlin/Heidelberg/New York 1974).

Götz, E.: Stoffwechselwirkungen halogener Kohlenwasserstoffe. Fortschr. Med. 93:270 (1975).

Götz, E.: Stoffwechselwirkungen der halogenierten Kohlenwasserstoffe Halothan und Enfluran in der isolierten perfundierten Rattenleber; Habilitationsschrift München (1975).

7 · Scholz, R.; Hansen, W., and Thurman, G.: Interaction of