

Aus der

Universitätsklinik für Anästhesiologie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. M. Georgieff

**Der Einfluß von Fenoterol auf den Kohlenhydrat-,
Protein- und Lipidstoffwechsel**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Dietmar Storr

Wiesensteig

2000

Amtierender Dekan: Prof. Dr. P. Gierschik

1. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. H. Ensinger

2. Berichterstatter: Prof. Dr. D. Grab

Tag der Promotion: 26.04.2001

Meinen Eltern und meinen Geschwistern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
2. Probanden und Methodik	9
2.1 Versuchsmodell	9
2.2 Probanden	9
2.3 Versuchsaufbau und -ablauf	10
2.3.1 Tracer-Infusionsprotokoll	10
2.3.2 Abbruch- und Dosisreduktionskriterien	11
2.3.3 Fenoterol-Infusionsprotokoll	11
2.3.4 Probenentnahmeprotokoll	12
2.4 Untersuchungsmaterial	12
2.5 Meßmethodik	13
2.5.1 Hämodynamik	13
2.5.2 Kinetik von Metaboliten	13
2.5.2.1 Messung der Traceranreicherung	16
2.5.2.1.1 Glukose	16
2.5.2.1.2 Leuzin und Ketoisokapronsäure	16
2.5.2.1.3 Harnstoff	16
2.5.2.1.4 Glycerin	17
2.5.2.1.5 Spezielle Analytik zur GC/MS	17
2.5.3 Insulin und Glukagon	18
2.5.4 Adrenalin und Noradrenalin	18
2.5.5 Klinisch chemische Parameter	19
2.5.6 Aminosäuren	19
2.6 Statistik	19

3. Ergebnisse	15
3.1 Hämodynamik	21
3.1.1 Ergebnistabelle	22
3.2 Kohlenhydratstoffwechsel	23
3.2.1 Glukose und Laktat	23
3.2.2 Ergebnistabelle	24
3.3 Proteinstoffwechsel	25
3.3.1 Leuzin, andere Aminosäuren und Ketoisokapronsäure	25
3.3.2 Harnstoff	26
3.3.3 Ergebnistabelle	27
3.4 Lipidstoffwechsel	27
3.4.1 Glycerin und freie Fettsäuren	27
3.4.2 Ergebnistabelle	29
3.5 Insulin und Glukagon	29
3.6 Adrenalin und Noradrenalin	30
3.7 Kalium	30
4. Diskussion	31
4.1 Probanden und Methodik	31
4.2 Kohlenhydratstoffwechsel	33
4.2.1 Glukose und Laktat	33
4.3 Proteinstoffwechsel	36
4.3.1 Leuzin, andere Aminosäuren und Ketoisokapronsäure	36
4.3.2 Harnstoff	38
4.4 Lipidstoffwechsel	39
4.4.1 Glycerin und freie Fettsäuren	39
4.5 Schlußfolgerung	41
5. Zusammenfassung	42
6. Literaturverzeichnis	43
7. Danksagungen	53

Abkürzungen

APE	Atom percent excess, Traceranreicherung in %
DA ₁	Dopamin-1-Rezeptoren
DA ₂	Dopamin-2-Rezeptoren
GC	Gaschromatographie
GC/MS	gekoppeltes Verfahren von Gaschromatographie und Massenspektrometrie
MS	Massenspektrometrie
R _a	Rate of appearance, Erscheinerate
R _d	Rate of disappearance, Verschwinderate
RIA	Radioimmunassay
SD	Standardabweichung

1. Einleitung

Katecholamine und andere Sympathomimetika werden bei Intensivpatienten eingesetzt, um eine hämodynamische Stabilisierung zu erzielen, insbesondere dann, wenn nach Volumensubstitution kein adäquates Herzzeitvolumen und/oder kein adäquater Blutdruck erreicht werden konnte. In der chirurgischen Intensivmedizin werden diese Substanzen bei Patienten mit Sepsis und im septischen Schock insbesondere mit dem Ziel eingesetzt, den Blutfluß zu den Splanchnikusorganen zu steigern. Diese Therapie mit positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen zielt darauf ab, durch eine Erhöhung des Herzzeitvolumens und durch Veränderung der Blutgefäßwiderstände die Sauerstoffversorgung des Körpers und dessen Organe zu verbessern. Die meisten Studien befassen sich mit den makrohämodynamischen Veränderungen, wie dem Herzzeitvolumen, dem peripheren Widerstand und der Sauerstofftransportkapazität. Neben diesen hämodynamischen Wirkungen sind die metabolischen Wirkungen der Katecholamine schon lange bekannt, finden aber in der Intensivmedizin nur wenig Beachtung. Therapeutisch werden die endogenen Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin, sowie Sympathomimetika wie Dobutamin, Dopexamin, Isoprenalin und Phenylephrin genutzt.

Unter anderen befaßten sich in der neueren Literatur Cryer, Rizza und Sacca [18,66,70] mit den metabolischen Effekten von Katecholaminen. Adrenalin ist ein Hormon, das nach Sekretion aus dem Nebennierenmark ins Blut an Zielorganen seine biologische Wirkung entwickelt. Noradrenalin und Dopamin sind im Gegensatz zu Adrenalin Neurotransmitter. Adrenalin stimuliert alle Rezeptortypen und -subtypen des sympathischen Nervensystems (α_1 , α_2 , β_1 , β_2). Dagegen wirkt Noradrenalin über α_1 -, α_2 -, und β_1 -Rezeptoren und zeigt an β_2 -Rezeptoren eine sehr geringe Aktivität, die in vivo keine Rolle spielt [34]. Dopamin zeigt Aktivität an α_1 -, β_1 -, β_2 -, DA_1 - und DA_2 - Rezeptoren [22,43]. Die metabolischen Effekte adrenerger Stimulation betreffen hauptsächlich den Kohlenhydrat- und den Fettstoffwechsel, aber auch den Aminosäurenstoffwechsel, sowie die Freisetzung verschiedener Hormone, wobei für den Metabolismus die wichtigsten Insulin und Glukagon sind. Adrenalin steigert über α - und β -Rezeptoren die hepatische Glukoseproduktion, sowohl über eine Steigerung der Glykogenolyse als auch der Glukoneogenese [66] es steigert über β -Rezeptoren die Freisetzung von Laktat und Alanin aus dem Skelettmuskel [20]; bei langer Infusionsdauer kommt es zu einer Abnahme der Plasmakonzentration anderer Aminosäuren, insbesondere der verzweigtkettigen Aminosäuren. Diesem Abfall der Aminosäurenkonzentration liegt unter anderem wahrscheinlich auch eine

verminderte Proteolyse zu Grunde [18]. Weiter steigert Adrenalin über β -Rezeptoren die Lipolyse und stimuliert somit indirekt die Ketogenese [18]. Auch Noradrenalin bewirkt eine erhöhte hepatische Glukoseproduktion über eine Glukoneogenesesteigerung [15] und stimuliert direkt die Lipolyse [75]. Sowohl in der Literatur als auch in der Werbung werden von adrenergen Substanzen wie z.B. Dopexamin [11,10] aber auch Dobutamin [35,7] besonders die β_2 -Komponente hervorgehoben. Aus diesem Grund erscheint uns die Untersuchung eines präferenziellen β_2 -Sympathomimetikum wie Fenoterol im Hinblick auf die metabolische Wirkung besonders interessant, einmal um die metabolischen Wirkungen zu quantifizieren und um dann in weiteren Studien Dopexamin und Dobutamin mit Fenoterol vergleichen zu können.

Metabolische Parameter werden meist als statische Werte wie Plasmakonzentrationen erhoben. In dieser Studie bestimmten wir während Fenoterolinfusion sowohl die endogenen Produktionsraten von Glukose, Leuzin, Ketoisokapronsäure, Harnstoff und Glycerin als auch die Plasmakonzentrationen von Glukose, Laktat, Leuzin, Ketoisokapronsäure, Harnstoff, Glycerin, freien Fettsäuren, Insulin, Glukagon, Adrenalin, Noradrenalin, Kalium und einzelner Aminosäuren. Die Messung der endogenen Produktionsraten erfolgte mittels einer Tracertechnik [91].

Patienten mit septischen Erkrankungen weisen einen erhöhten Energiebedarf auf, der mit einer gesteigerten Umsatzrate im Kohlenhydrat-, Lipid- und Proteinstoffwechsel einhergeht. Dies zeigt sich vor allem in einer Steigerung der Glukosefreisetzung, des Laktatumsatzes im Cori-Zyklus, der Proteolyse und der Fettsäure-Oxidation. Nicht unerheblich ist in diesem Zusammenhang die erhöhte Proteolyserate im Skelettmuskel, die Aminosäuren zur Synthese von Akute Phase Proteinen und Vorstufen für die Glukoneogenese liefert. Diese Untersuchung soll in Verbindung mit Ergebnissen aus Studien mit Adrenalin, Noradrenalin, Dobutamin und Dopexamin [23,24,25,26] eine Beurteilung des Einflusses auf den Metabolismus von Intensivpatienten durch Sympathomimetika schaffen. Durch gezielten Einsatz von Sympathomimetika ist es somit denkbar auf die individuelle Stoffwechsellage beim Intensivpatienten Einfluß zu nehmen beziehungsweise Stoffwechsellagen nicht mehr zu unterhalten.

In der hier vorliegenden Studie haben wir während vierstündiger Infusion den Einfluß eines präferenziellen β_2 -Sympathomimetikums (Fenoterol) auf den Kohlenhydrat-, Protein- und Lipidstoffwechsel an Probanden in unserem Versuchsmodell untersucht und mit einer Kontrollgruppe verglichen.

2. Probanden und Methodik

2.1 Versuchsmodell

In der Universitätsklinik für Anästhesiologie in Ulm nahmen 17 gesunde männliche Probanden von 1995 bis 1997 an der vorliegenden, prospektiven Studie teil. Die Studie wurde mit Einverständnis der Ethikkommission der Universität durchgeführt. Acht Probanden erhielten den Wirkstoff Fenoterol. Die Kontrollgruppe setzt sich aus 11 Probanden zusammen und dient auch als Kontrolle für andere, gleichzeitig durchgeführte Versuche. Für die vorliegende Arbeit wurden nach dem Zufallsprinzip die Ergebnisse von neun Probanden gezogen. In gleicher Art dient eine Probe aus dem Gesamtkontrollkollektiv auch noch für zwei weitere Dissertationsarbeiten als Kontrollgruppe.

2.2 Probanden

Die Probanden wurden schriftlich und mündlich über Zweck und Ablauf, sowie über mögliche Risiken der Studie aufgeklärt. Die Auswahl der Probanden erfolgte nach sorgfältiger Anamnese und körperlicher Untersuchung. Für jeden Probanden wurde in einer Voruntersuchung ein Elektrokardiogramm erstellt und Hämatokrit, Thrombozyten, Quick und PTT, Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, sowie die Plasmakonzentrationen von Natrium, Kalium, Blutzucker, GOT und Kreatinin bestimmt. Die Versuchsteilnehmer waren nach dem Broca-Index [74] normal- bis idealgewichtig; der Median lag bei 76 kg (67-90 kg). In der Größe der Probanden betrug der Median 184 cm (179-190 cm). Der Median des Lebensalters war 24 Jahre (22-26 Jahren). In den drei Tagen vor dem Versuchstag sollten die Probanden keinen Alkohol trinken, extreme sportliche Belastungen vermeiden, ab 24 Stunden zuvor auf tein- beziehungsweise koffeinhaltige Getränke und auf Nikotin verzichten und ab 12 Stunden vor Versuchsbeginn nüchtern bleiben. Ausschlusskriterien waren Herzerkrankungen, Rhythmusstörungen, arterielle Durchblutungsstörungen, Hypertonie und Hypotonie, Stoffwechselkrankheiten sowie die Einnahme von Medikamenten.

2.3 Versuchsaufbau und -ablauf

In Lokalanästhesie (Meaverin, Rorer, 1ml 1%ige Mepivacain-Injektionslösung) wurde den Probanden an jedem Arm eine Verweilkanüle (Viggo, Venflon AB Helsingborg, Schweden) gelegt. Eine Seite diente der Infusion des Wirkstoffs beziehungsweise des Placebos und der Tracer, die andere Seite wurde zur Blutabnahme benutzt. Der zur Blutentnahme bestimmte Unterarm wurde zur Arterialisierung des venösen Blutes mit einer Wärmemanschette umgeben [2,17]. Der Versuchsaufbau war in zwei Phasen zu 241 und 239 min gegliedert: Die erste Phase diente dem Erreichen eines Steady-State der Tracer. Die zweite Phase begann zum Zeitpunkt 241 min mit der konstanten Infusion von Fenoterol (Partusisten, Boehringer Ingelheim KG, Ingelheim am Rhein; 0,05 mg/ml Fenoterol) beziehungsweise des Placebos (Ringer-Laktat, Delta-Pharma GmbH, Pfullingen) durch einen Perfusor und endete bei 480 min. Zu diesem Zeitpunkt wurden alle Infusionen gestoppt.

2.3.1 Tracer-Infusionsprotokoll

Als Versuchsbeginn wurde eine Bolusapplikation und Dauerinfusion mit $^{15}\text{N}_2$ -Harnstoff- und $1\text{-}^{13}\text{C}$ -Leuzin mittels Perfusor (Perfusor F., Braun, Melsungen) definiert. Zum Zeitpunkt 150 min wurde nach Bolusgabe von 6,6- D_2 -Glukose und 1,1,2,3,3- D_5 -Glycerin die zweite Tracerinfusion gestartet; auch hier folgte eine Dauerinfusion. Die Anwendung dieses ‚primed-continous-Infusionsmodells‘ ermöglicht gegenüber einer lediglich kontinuierlichen Infusion ohne Bolusapplikation eine schnellere Anreicherung des Tracers im Verteilungsraum und schafft dadurch schneller die Voraussetzung für Steady-State-Bedingungen. In Tabelle 1 ist die jeweilige Priming Dosis und die kontinuierliche Infusion der verwendeten Tracer dargestellt.

Tabelle 1: Dosierung zur Anreicherung der Tracer [8,52,41,6,91]

markierte Substanz	Priming Dosis [mg/kg Körpergewicht]	Infusion [mg/kg Körpergewicht/min]
6,6- D_2 -Glukose	4	0,05
1- ^{13}C -L-Leuzin	0,27	0,005
$^{15}\text{N}_2$ -Harnstoff	7	0,0117
1,1,2,3,3- D_5 -Glycerin	0,11	0,007

2.3.2 Abbruch- und Dosisreduktionskriterien

Systolische und diastolische Blutdruckveränderungen, die länger als 5 min um mehr als 30% vom Ausgangswert abwichen oder Frequenzsteigerungen auf mehr als 120 Schlägen pro Minute bzw. eine Frequenzabnahme auf Werte unter 35 Schläge/min waren Kriterien für eine Anpassung der Infusionsrate beziehungsweise den vorzeitigen Abbruch des Versuches. Rhythmusstörungen im EKG, d.h. mehr als fünf Extrasystolen in der Minute oder komplexe Herzrhythmusstörungen, waren ebenso Gründe für eine Beendigung der Untersuchung wie das subjektive Empfinden von Übelkeit und Kopfschmerz. Bei Proband 2 mußte in der Fenoterolgruppe der Versuch wegen orthostatischer Dysregulation zum Zeitpunkt 410 min abgebrochen werden. Die Blutdruckwerte sanken bei diesem kurzfristig auf 75/35 mmHg ab, welche sich nach Beendigung der Infusion rasch normalisierten.

2.3.3 Fenoterol-Infusionsprotokoll

Nach Vorversuchen [30] war unser Ziel eine möglichst hohe Dosierung von Fenoterol, weshalb wir beim ersten Probanden 0,25 µg/kg/min infundierten. Jedoch konnte diese Dosierung bei den anderen Probanden nicht angewendet werden, da die hämodynamische Wirkung die Abbruch- beziehungsweise die Dosisreduktionskriterien erreichte. Eine anfängliche Infusionsrate von 0,025 µg/kg/min zum Zeitpunkt 240 min wurde sodann gewählt und schließlich erhöht, um eine Herzfrequenz von 100 Schlägen/min zu erhalten. Diese Dosis wurde bei Bedarf den hämodynamischen Änderungen weiter angepaßt.

Tabelle 2: Infusionsraten [µg/kg Körpergewicht/min] von Fenoterol

	240	260	300	320	340	480	
Proband	●—————▶ in min						
1	0,25	-----0,19	-----0,08	-----0,04	-----	-----	
2	0,025	-----0,03	-----0,035	-----0,04	-----	-----	Infusionsstopp bei 410 min
3	0,025	-----0,03	-----	-----	-----	-----	
4	0,025	-----	-----	-----	-----	-----	
5	0,025	-----0,03	-----	-----	-----	-----	
6	0,025	-----0,03	-----0,035	-----0,03	-----	-----	
7	0,025	-----0,03	-----0,035	-----	-----	-----	
8	0,025	-----0,03	-----	-----	-----	-----	

2.3.4 Probenentnahmeprotokoll

19 Zeitpunkte wurden für die Messung der Traceranreicherung im Blutplasma über 480 min verteilt. Ein Meßtriplett zu den Zeitpunkten 220, 230, 240 min diente dazu, den Ausgangswert nach Erreichen eines Steady-State der Tracer zu messen. In der zweiten Phase ab 241 min waren die Intervalle auf 20 min oder in Triplets zu 10 min festgelegt (260, 280, 300, 310, 320, 340, 360, 380, 390, 400, 420, 440, 460, 470, 480 min). Die Meßzeitpunkte für die Plasmakonzentrationen von Glukose und Laktat entsprachen denen der Tracer. Eine Messung der Plasmakonzentrationen von Harnstoff, Aminosäuren, Glycerin, freie Fettsäuren, Insulin, Glukagon, Adrenalin, Noradrenalin und Kalium wurde zu den Meßzeitpunkten 240, 320, 400, und 480 min durchgeführt.

2.4 Untersuchungsmaterial

Zur Bestimmung der Traceranreicherung, sowie der Konzentration von Kalium, Glukose, Laktat, freien Fettsäuren, Glukagon und Aminosäuren wurden 10 ml Lithium-Heparinat-Monovetten (Sarstedt, Nümbrecht) verwendet. Für die Messung der Katecholamine war eine Monovette mit Stabilisator (122 µg Gluthation und 152 µg EGTA = Ethylen-glycol-bis-aminoethyltetraessigsäure) versehen. Zur Insulinanalyse wurden Serum-Monovetten (Sarstedt, Nümbrecht) benutzt. Die Probenröhrchen wurden bei 3000 Umdrehungen/min über 10 min bei 4 °C zentrifugiert, um Blutplasma beziehungsweise Blutserum zu erhalten. Für die Bestimmung der Aminosäurenkonzentrationen wurden vor dem Einfrieren 2 ml Plasma in ein 100 mg Sulfosalizylat enthaltendes Reagenzglas zur Enteiweißung pipettiert, gut vermischt und nach 10minütiger Kühlung auf Eis erneut entsprechend dem eben beschriebenen Schema zentrifugiert. Anschließend wurden die Proben abpipettiert, in Eppendorfgefäße gefüllt und bei -30 °C, beziehungsweise die Proben zur Katecholamin- und Aminosäurebestimmung bei -80 °C bis zu ihrer Messung tiefgefroren.

2.5 Meßmethodik

2.5.1 Hämodynamik

Die Herzfrequenzmessung erfolgte im Rahmen einer kontinuierlichen EKG-Überwachung mittels Drei-Punkt-Brustwandableitung (Diaskope DS 521 S&W, Albertslund, Dänemark). Der Blutdruck wurde automatisch mit einer Manschette gemessen (Vital Daten Monitor, Critikon DinamapTM, Tampa, Florida).

2.5.2 Kinetik von Metaboliten

Unter der Annahme, daß sich der markierte Metabolit (Tracer) wie der endogene Metabolit (Tracee) verhält, kann durch Messung der Anreicherungen von Tracern die ‚Rate of appearance‘ (R_a) und ‚Rate of disappearance‘ (R_d) von Metaboliten bestimmt werden. Das Erstere beschreibt das Erscheinen, das Zweitere das Verschwinden eines Metaboliten (markiert und unmarkiert) während einer definierten Zeiteinheit in beziehungsweise aus einem Pool. Diese ‚Erscheinerate‘ und ‚Verschwinderate‘ werden in absoluten Maßzahlen pro Zeiteinheit angegeben und entsprechen den endogenen Produktionsraten eines Metaboliten. Das einfachste Modell zur Bestimmung dieser Kinetik ist das Single-Pool-Modell [91]. Dabei wird ein Pool als das Produkt des Verteilungsraumes und der Konzentration eines Metaboliten definiert. Es wird angenommen, daß die Anreicherung eines Metaboliten in einem zugänglichen Pool bezüglich der Kinetik zum gesamten Verteilungsraum des Organismus repräsentativ ist. Somit können Rückschlüsse durch Anreicherung eines Tracers im intravasalen Raum auf die endogenen Produktionsraten von Metaboliten gezogen werden. Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 1 dargestellt.

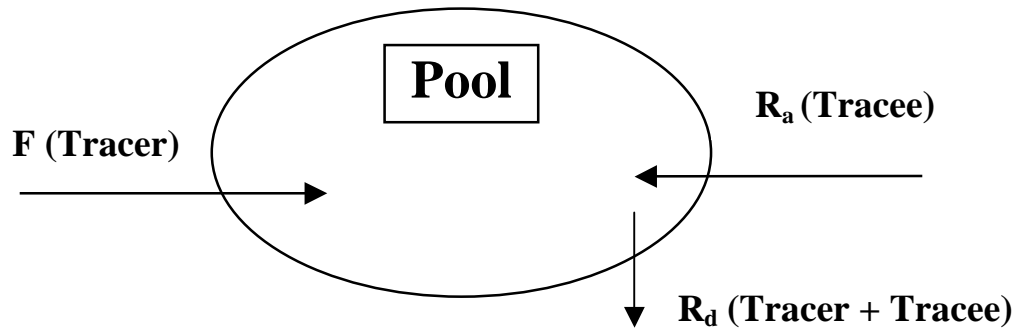


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Single-Pool-Modells: R_a =Erscheinerate; R_d =Verschwinderate; Tracer=Markierter Metabolit; Tracee=Endogener Metabolit; F=Tracerinfusionsrate; Pool=Verteilungsraum *Konzentration des Metaboliten

Der Pool wird zum einen durch die R_a (Tracee) aufgefüllt und zum anderen durch eine Infusion von Tracer (F) angereichert. Dabei gilt es zu berücksichtigen, daß die Anreicherung des Tracers so klein ist, so daß keine reaktiven Adaptionsvorgänge zu erwarten sind. R_d ist die Verschwinderate (Tracer und Tracee) und stellt den Fluß aus dem Pool dar. Aus der Infusion (F) und der endogenen Produktionsrate (R_a) resultiert eine Anreicherung des Tracers (E) im Pool, welches sich wie folgt in den Formeln 1-3 darstellen läßt [91].

$$E = \frac{\text{Tracer}}{\text{Tracee}} \quad (1)$$

$$\frac{F}{R_a} = \frac{\text{Tracer}}{\text{Tracee}} \quad (2)$$

$$R_a = \frac{F}{E} \quad (3)$$

Die Formeln 1-3 gelten nur dann, wenn nach Anreicherung des Tracers $R_a = R_d$ ist und ein Zustand des metabolischen Gleichgewichts herrscht. Man spricht vom Steady-State. In unserer Studie fand dies Anwendung bei Leuzin, Ketoisokapronsäure, Harnstoff und Glycerin. Steady-State-Bedingungen gelten nicht, wenn entweder die R_a sich ändert oder die primed/continuous-Infusion des Tracers in ihrer Größe nicht zur bestehenden R_a paßt. Eine stetig ansteigende Anreicherung des Glukosetracers, wie wir sie bei Glukose ermittelt haben, deuten auf einen Non-Steady-State hin, der nach Formel 4 beschrieben werden kann [77]. Unter diesen Bedingungen wird die R_a nicht für einen Zeitpunkt errechnet, sondern als Mittel für einen Zeitraum zwischen zwei oder mehreren Meßpunkten (Δt). Zudem muß

die Änderung der Traceranreicherung (ΔE), der Mittelwert der Metabolitenkonzentration (\bar{C}) und das metabolisch aktive Verteilungsvolumen eines Metaboliten (pV) bekannt sein.

$$R_a = \frac{F - pV[\bar{C}][\Delta E / \Delta t]}{E} \quad (4)$$

Im Non-Steady-State können die Regressionsgeraden, wie in Abbildung 2 am Beispiel des Probanden 8 dargestellt, errechnet werden und deren Steigungen als $\Delta E / \Delta t$ in Formel 4 zur Berechnung der endogenen Produktionsrate eingesetzt werden.

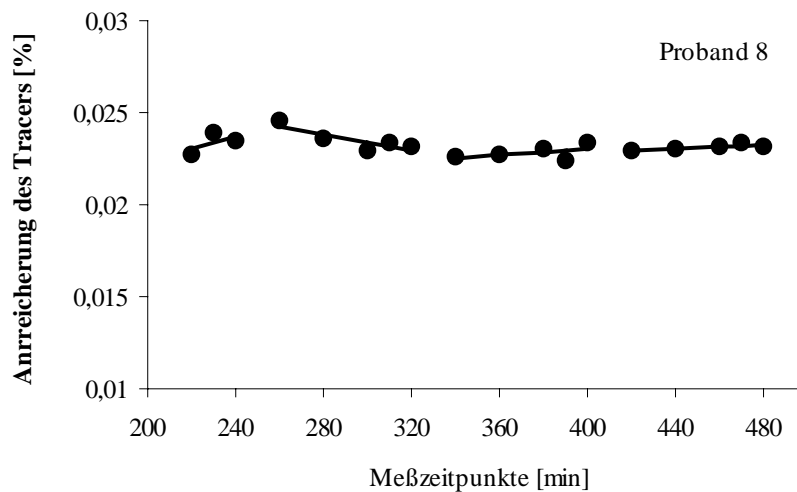


Abbildung 2: Anreicherung des Glukose-Tracers in Prozent [%] unter Fenoterolgabe am Proband 8 mit den Regressionsgeraden zu den aufgeführten Zeiträumen 220-240, 260-320, 340-400, 420-480min

Die Verschwinderate von Glukose kann unter Non-Steady-State nach Formel 5 berechnet werden.

$$R_d = R_a - \frac{pV * \Delta C}{\Delta t} \quad (5)$$

2.5.2.1 Messung der Traceranreicherung

Das Verhältnis von mit stabilen Isotopen markierten (Tracer) zu nicht markierten Molekülen (Tracee) im Verteilungsraum Blutplasma wurde mittels GC/MS gemessen. Dabei mußte die Probe zunächst in leicht flüchtige Derivate überführt werden, um sie anschließend dem GC/MS zuführen zu können.

2.5.2.1.1 Glukose

Nach Enteiweißung mit Acetonitril wurde die deproteinisierte Glukose-Probe mit einer Vakuumentrifuge (Speed-vac AES 2010, Savant, NY Farmingdale, USA) eingetrocknet und anschließend derivatisiert [85]. Danach wurde 100 µl Pyridin und 100 µl Acetanhydrid beigegeben und 60 min bei 90 °C inkubiert. Die Probe wurde anschließend mit der Vakuumentrifuge vollständig eingetrocknet und in 100 µl Trimethylpentan gelöst.

2.5.2.1.2 Leuzin und Ketoisokapronsäure

Auch Leuzin und Ketoisokapronsäure mußten zunächst wie Glukose enteweißt und eingetrocknet werden, danach wurde 100 µl 2%iges Methoxylaminhydrochlorid in Pyridin (MO) zugegeben und 60 min bei 80 °C inkubiert. Schließlich wurde das Pyridin in einer Vakuumentrifuge abgedampft, mit 100 µl Trimethylpentan und 25 µl N-tertiär-butyldimethylsilyl-N-methyltrifluoracetylamid (MTBSTFA) versetzt und 60 min bei 80 °C inkubiert. Jetzt konnte die Probe in Insertvials zur GC/MS-Messung überführt werden.

2.5.2.1.3 Harnstoff

Nach Enteiweißung (Acetonitril) und Eintrocknung wurden 50 µl einer 1,5%igen Lösung von Malonaldehydbisdimethylacetat in Wasser und 250 µl 6n HCL zugegeben. Es schloß sich eine zweistündige Inkubation bei Raumtemperatur an. Danach wurde die Probe mit Pyridin und 25 µl BSTFA versetzt, 20 min bei 60 °C inkubiert und in Insertvials für die GC/MS überführt.

2.5.2.1.4 Glycerin

Die Isolierung und Derivatisierung von Glycerin wurde wie bei Glukose (siehe 2.7.1.2.1) durchgeführt.

2.5.2.1.5 Spezielle Analytik zur GC/MS

Zur Messung der Anreicherung der Tracer im Blut wurden die in Tabelle 3 genannten Geräte mit der in Tabelle 4 aufgeführten Ausstattung verwendet.

Tabelle 3: Spezielle Analytik zur GC/MS

	GC/MS
Glukose	GC 5890/MSD 5970, Hewlett Packard, Palo Alto, USA
Leuzin und Ketoisokapronsäure	GC 8000/MSD QMD 800, Fisons Instruments, England
Harnstoff	GC 5890/MSD 5970, Hewlett Packard, Palo Alto, USA
Glycerin	GC 5890A/MS5971, Hewlett Packard, Palo Alto, USA

Tabelle 4: Spezielle Analytik zur GC/MS; KIC=Ketoisokapronsäure

	Glukose	Leuzin und KIC	Harnstoff	Glycerin
Säulen-Kapillare	DB - 1701 30m/0,25mm	DB - 5 30m/0,25mm	DB - 1701 30m/0,25mm	Optima 1 25m/0,2mm
Filmdicke	0,25 µm	0,25 µm	0,25 µm	0,35 µm
Trärgas	Helium	Helium	Helium	Helium
Säulenvordruck	75 kPa	120 kPa	75 kPa	75 kPa
Injektortemperatur	250 °C	220 °C	250 °C	250 °C
Ofentemperatur	0,2 min -- 200 °C	1 min -- 70 °C	0,5 min -- 80 °C	1 min -- 60 °C
1. Erhöhung	50 °C/min 3,3 min -- 280 °C	20 °C/min 3 min -- 280 °C	20 °C/min 150 °C	25 °C/min 150 °C
2. Erhöhung	-	-	50 °C/min 1,4 min -- 280 °C	50 °C/min 1,6 min -- 290 °C
Retentionszeit	3,5 min	Leuzin: 8,6 min KIC: 6,7 min	4,4 min	6,9 min
Gemessene Massenspur (unmarkiert/markiert)	242/244	Leuzin: 302/303 KIC: 216/217	153/155	159/164

2.5.3 Insulin und Glukagon

Insulin und Glukagon wurden nach dem Prinzip des Radioimmunassays (RIA) gemessen. Dabei wurden die in Tabelle 5 angegebenen Verfahren und Geräte verwendet.

Tabelle 5: Verwendete Meßverfahren und Meßgeräte zur Insulin- und Glukagonbestimmung;
VK=Variationskoeffizient

Meßgröße	Meßverfahren	Meßgerät	VK
Insulin	Immuno Enzymometric Assay, mit AIA-Pack IRI, Eurogenetics Germany, Köln	Enzyme Immunassay Analyzer AIA 600, Tosoh Corperation, Tokyo, Japan	3,5 %
Glukagon	Doppelantikörper/PEG-Trennung (I^{125}), Flüssigphasen Radioimmunassay in EDTA-Plasma Glukagon, Biermann, Bad Nauheim	1277 Germamaster, Wallac, Finnland	4,4 %

2.5.4 Adrenalin und Noradrenalin

Zur Aufbereitung, Trennung und Quantifizierung von Plasmakatecholamine Adrenalin, Noradrenalin verwandten wir ein Verfahren mit Aluminiumoxidextraktion, HPLC (High-Pressure-Liquid-Chromatography) und ECD (Electrochemical Detection) nach Dirks [21]. Die Auswertung erfolgte mittels 'Software Maxima' von Nec.

Tabelle 6: Verwendete Meßverfahren und Meßgeräte zur Katecholaminbestimmung;
VK=Variationskoeffizient

Meßgröße	Meßverfahren	Meßgerät	VK
Adrenalin	HPLC und ECD	Probengeber Waters 712 Wisp; HPLC-Pumpe	8,5 %
Noradrenalin	nach Dirks	Waters 510, ECD M460; Trennsäule Resolve C18; Waters, Eschborn, Frankfurt	13,5 %

2.5.5 Klinisch chemische Parameter

Im Rahmen der Klinischen Chemie wurden folgende Konzentrationen mit den in Tab. 7 aufgeführten Meßmethoden und Geräten aus Plasmaproben bestimmt.

Tabelle 7: Klinisch chemische Parameter; VK=Variationskoeffizient

Meßgrößen	Meßmethode	Meßgerät	VK
Glukose	Sellektive Erfassung mit membran-gebundener Glukoseoxidation	Glukoseanalysator, YSI Modell 3200 STAT, Schlea, Bergisch Gladbach	1,68 %
Laktat	Sellektive Erfassung mit membran-gebundener Laktatoxidation	Laktatanalysator, YSI Modell 3200 STAT, Schlea, Bergisch Gladbach	0,04 %
Harnstoff	Colorimetric Test	Boehring, Mannheim	1,25 %
Glycerin	UV-Methode	Boehring, Mannheim	15 %
freie Fettsäuren	Enzymatische Messung	Beckmann, UK Fullerton	3,32 %
Kalium	Ionenselektive Messung	Beckmann, UK Fullerton	1,57 %

2.5.6 Aminosäuren

Wir haben die Plasmakonzentrationen von Leuzin, Alanin, der Summe von Verzweigt-kettigen und die Gesamtaminosäurekonzentration gemessen. Nach Trennung mittels eines Ionenaustauschchromatographen (LC 3000, Biotronik, Frankfurt/Maintal) wurde das Säuleneluat kontinuierlich mit Ninhydrinreagenz versetzt und auf 125° C erhitzt. Anschließend konnte eine photometrische Bestimmung durchgeführt werden.

2.7 Statistik

Alle Daten wurden mit dem Statistical Analysis System (SAS) ausgewertet [71] und als arithmetische Mittelwerte mit ihrer jeweiligen Standardabweichung angegeben. Die Signifikanz wurde über eine Zwei-Weg-Varianzanalyse (als unabhängige Variablen Wirkstoff und Zeit, letzteres für wiederholte Messung korrigiert) errechnet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Die Korrektur erfolgte durch Bonferroni-Holm für multiple Tests [39]. Die erhaltenen Meßwerte der einzelnen Blutentnahmezeitpunkte wurden unter-

einander nicht auf signifikante Unterschiede, sondern über die Zeit und gegenüber der Kontrollgruppe getestet. Für die folgenden Meßparameter wurde die Varianz mittels Zwei-Weg-Varianzanalyse errechnet und deren Signifikanz ermittelt: endogene Produktionsrate von Glukose, Leuzin, Ketoisokaprinsäure, Harnstoff und Glycerin, sowie den Plasmakonzentrationen von Glukose, Laktat, Leuzin, Harnstoff, Alanin, den verzweigtkettigen Aminosäuren, den Gesamtaminosäuren, Glycerin, freien Fettsäuren, Insulin, Glukagon, Noradrenalin und Kalium.

3. Ergebnisse

3.1 Hämodynamik

Die Fenoterol- und die Kontrollgruppe haben zum Zeitpunkt 240 min eine basale Herzfrequenz von 57 und 60/min. Die Fenoterolgruppe steigt bis zum Zeitpunkt 320 min auf 100/min an und hält dieses Plateau bis zum Meßende. Die Kontrollgruppe zeigt gegenüber dem Basalniveau keine Veränderung.

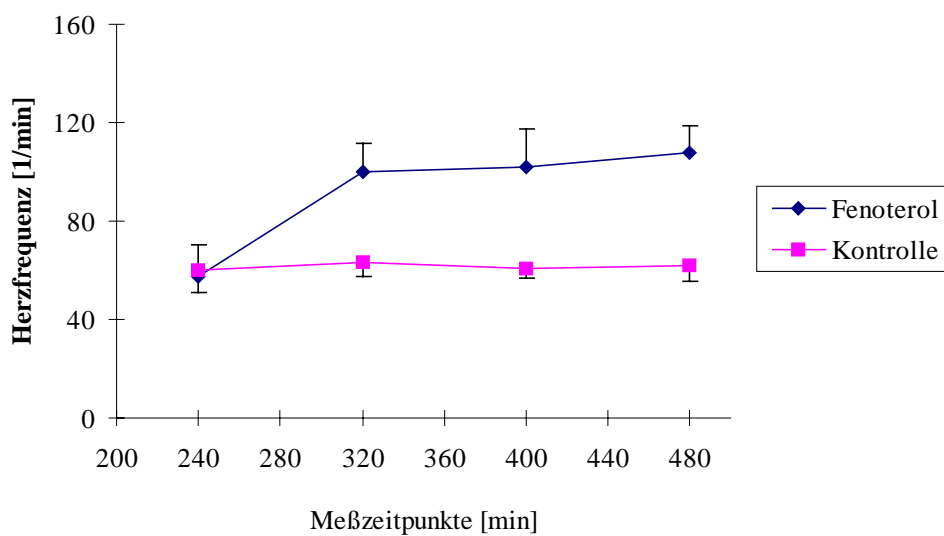


Abbildung 3: Herzfrequenz in Schlägen pro Minute (1/min) unter Fenoterolgabe und in der Kontrollgruppe zu den aufgeführten Meßzeitpunkten 240 - 480 min (Mittelwerte \pm Standardabweichungen)

Der systolische Blutdruck ist unter Fenoterol unverändert, hingegen sinkt der diastolische Druck über die Zeit und gegenüber der Kontrollgruppe.

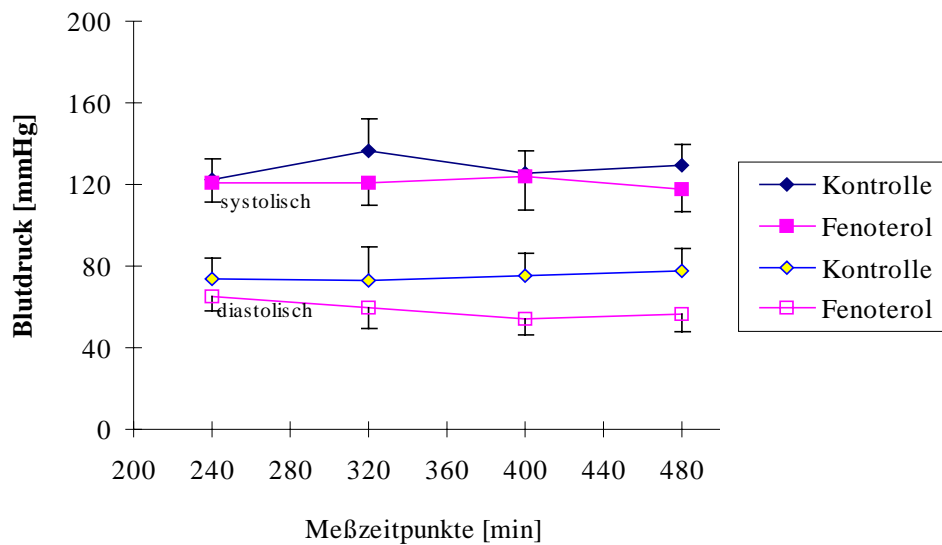


Abbildung 4: Blutdruck in mmHg unter Fenoterolgabe und in der Kontrollgruppe zu den aufgeführten Meßzeitpunkten 240 - 480 min (Mittelwerte \pm Standardabweichungen)

3.1.1 Ergebnistabelle

Tabelle 8: Kenngrößen der Hämodynamik: Herzfrequenz und Blutdruck zu den aufgeführten Meßzeitpunkten 240 – 480 min (Mittelwerte \pm Standardabweichungen)

		240 min	320 min	400 min	480 min
Herzfrequenz [1/min]	Fenoterol	57 \pm 6	100 \pm 12	102 \pm 16	108 \pm 11
	Kontrolle	60 \pm 10	63 \pm 6	61 \pm 4	62 \pm 7
Blutdruck [mmHg]	Fenoterol	120/65 \pm 7/7	121/60 \pm 9/10	124/54 \pm 14/8	118/56 \pm 5/8
	Kontrolle	122/74 \pm 10/10	136/73 \pm 11/16	126/76 \pm 16/11	130/78 \pm 11/10

3.2 Kohlenhydratstoffwechsel

3.2.1 Glukose und Laktat

Fenoterol führt zu keinen signifikanten Veränderungen in der endogenen Glukoseproduktion über die Zeit und gegenüber der Kontrolle.

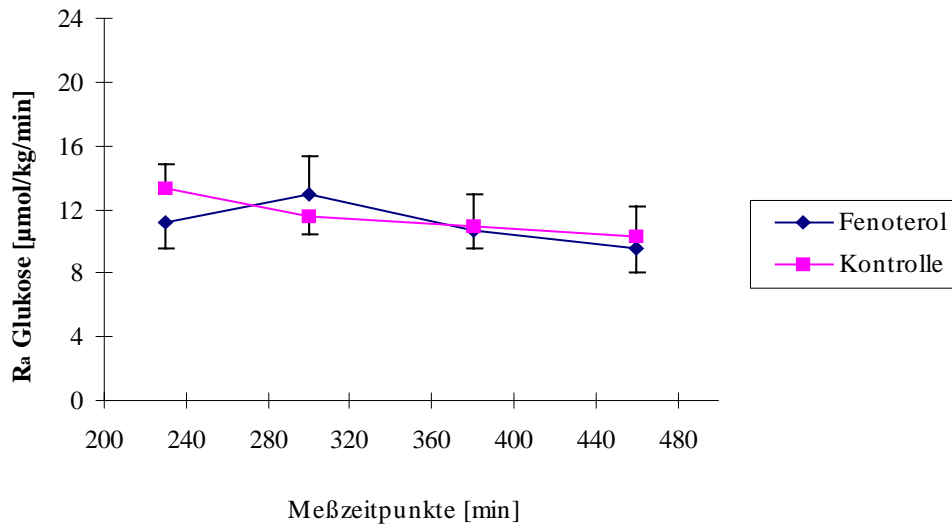


Abbildung 5: Endogene Produktionsrate (R_a) von Glukose in $\mu\text{mol/kg/min}$ unter Fenoterolgabe und in der Kontrollgruppe zu den aufgeführten Meßzeitpunkten 230 - 460 min (Mittelwerte \pm Standardabweichungen)

Die Plasmakonzentration von Glukose bleibt in der Kontrollgruppe über die gesamte Meßzeit bei etwa 5 mmol/l konstant, hingegen steigen die Werte in der Fenoterolgruppe signifikant von einem ähnlichen Ausgangswert ausgehend an und liegen zum Meßende bei etwa 5,5 mmol/l. Die Plasmakonzentration von Laktat bleibt in der Kontrollgruppe während der gesamten Meßzeit bei etwa 1 mmol/l konstant, dagegen steigt diese bei der Fenoterolgruppe ausgehend von wenig unter 1 mmol/l bis zum Meßende signifikant auf über 6 mmol/l an.

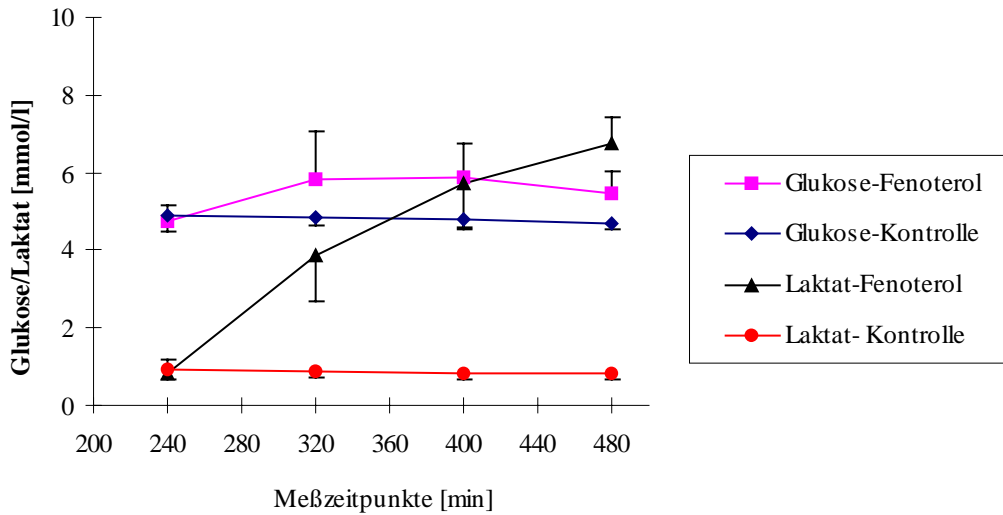


Abbildung 6: Plasmakonzentration von Laktat und Glukose in mmol/l unter Fenoterolgabe und in der Kontrollgruppe zu den aufgeführten Meßzeitpunkten 240 - 480 min (Mittelwerte ± Standardabweichungen)

3.2.2 Ergebnistabelle

Tabelle 9: Kenngrößen des Kohlenhydratstoffwechsels: Mittelwerte der endogenen Produktionsraten (R_a), Verschwinderraten (R_d) und Plasmakonzentrationen zu den angegebenen Meßzeiträumen beziehungsweise Meßzeitpunkten (\pm Standardabweichungen); * $p < 0,05$ Fenoterol versus Kontrolle und Zeit

		220-240 min	260-320 min	340-400 min	420-480 min
R_a Glukose [$\mu\text{mol/kg/min}$]	Fenoterol	11,2 ± 1,7	12,9 ± 2,4	10,7 ± 2,3	9,5 ± 1,4
	Kontrolle	13,3 ± 1,5	11,6 ± 1,2	10,9 ± 1,3	10,3 ± 1,9
R_d Glukose [$\mu\text{mol/kg/min}$]	Fenoterol	11,3 ± 1,7	9,8 ± 1,3	10,6 ± 2,1	10,1 ± 1,2
	Kontrolle	10,2 ± 2,7	10,6 ± 1,6	9,9 ± 1,5	9,9 ± 0,9

		240 min	320 min	400 min	480 min
Glukose* [mmol/l]	Fenoterol	4,8 ± 0,3	5,8 ± 1,2	5,9 ± 0,9	5,5 ± 0,5
	Kontrolle	4,9 ± 0,3	4,8 ± 0,2	4,8 ± 0,2	4,7 ± 0,2
Laktat* [mmol/l]	Fenoterol	0,8 ± 0,2	3,9 ± 1,2	5,8 ± 1,2	6,8 ± 0,7
	Kontrolle	0,9 ± 0,3	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2

3.3 Proteinstoffwechsel

3.3.1 Leuzin, andere Aminosäuren und Ketoisokapronsäure

In der endogenen Produktionsrate von Leuzin zeigen beide Gruppen zu Beginn ein konstantes Niveau von etwa 1,6 $\mu\text{mol/kg/min}$. Über die Zeit zeigt die Fenoterolgruppe ein signifikantes Absinken der Produktionsrate gegenüber der Kontrollgruppe bis zum Meßende hin. Der Verlauf der Plasmakonzentration von Leuzin über die Zeit und gegenüber der Kontrollgruppe ist parallel zum Verlauf der endogenen Produktionsrate. Bei beiden Gruppen ist eine endogene Produktionsrate von Ketoisokapronsäure bei etwa 2 $\mu\text{mol/kg/min}$ ohne signifikante Unterschiede über den gesamten Meßzeitraum festzustellen. Allerdings deutet sich ein Absinken in der Fenoterolgruppe an.

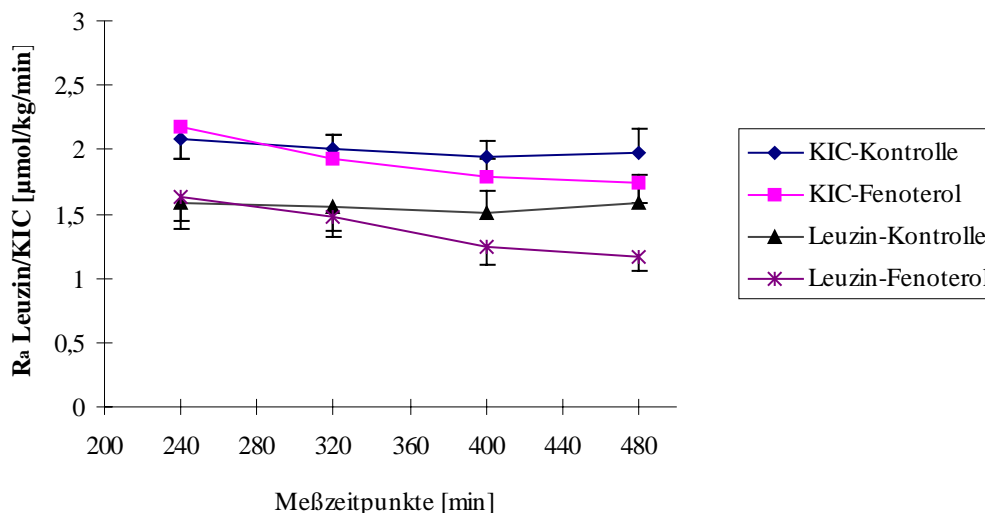


Abbildung 7: Endogene Produktionsrate (R_a) von Leuzin und Ketoisokapronsäure (KIC) in $\mu\text{mol/kg/min}$ unter Fenoterolgabe und in der Kontrollgruppe zu den aufgeführten Meßzeitpunkten 240 - 480 min (Mittelwerte \pm Standardabweichungen)

Sowohl die Plasmakonzentration der verzweigt-kettigen Aminosäuren als auch die der Gesamtaminosäuren zeigen, wie die Leuzinkonzentration, in der Fenoterolgruppe eine stetige Abnahme über die Zeit gegenüber dem konstanten Verlauf der Kontrollgruppe über Signifikanzniveau. In der Alaninkonzentration war hingegen ein signifikantes Ansteigen gegenüber Zeit und Kontrollgruppe zu messen.

3.3.2 Harnstoff

Ausgehend von etwa $5 \mu\text{mol/kg/min}$ fällt in beiden Gruppen die endogene Produktionsrate von Harnstoff ab, ohne daß sich ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen über die Zeit andeutet. Die Plasmakonzentration bleibt ebenso unverändert.

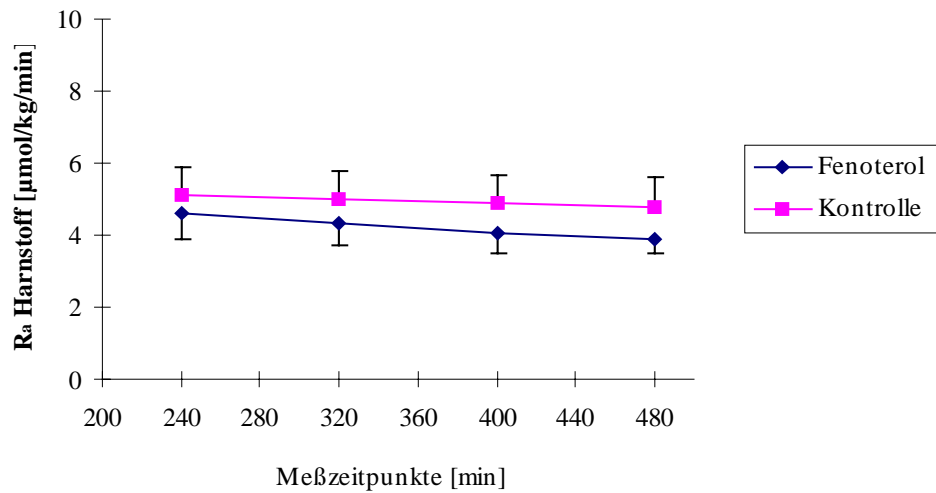


Abbildung 8: Endogene Produktionsrate (R_a) von Harnstoff in $\mu\text{mol/kg/min}$ unter Fenoterolgabe und in der Kontrollgruppe zu den aufgeführten Meßzeitpunkten 240 - 480 min (Mittelwerte \pm Standardabweichungen)

3.3.3 Ergebnistabelle

Tabelle 10: Kenngrößen des Proteinstoffwechsels: Mittelwerte der endogenen Produktionsraten (R_a) und Plasmakonzentrationen zu den angegebenen Meßzeitpunkten (\pm Standardabweichungen); KIC=Ketoisokapronsäure; * $p < 0,05$ Fenoterol versus Kontrolle und Zeit

		240 min	320 min	400 min	480 min
R_a Leuzin* [$\mu\text{mol/kg/min}$]	Fenoterol	1,6 \pm 0,2	1,5 \pm 0,2	1,3 \pm 0,1	1,2 \pm 0,1
	Kontrolle	1,6 \pm 0,2	1,6 \pm 0,2	1,5 \pm 0,2	1,6 \pm 0,2
Leuzin* [$\mu\text{mol/l}$]	Fenoterol	113 \pm 28	81 \pm 11	52 \pm 5	46 \pm 6
	Kontrolle	121 \pm 15	116 \pm 16	121 \pm 18	125 \pm 16
R_a KIC [$\mu\text{mol/kg/min}$]	Fenoterol	2,2 \pm 0,2	1,9 \pm 0,2	1,8 \pm 0,1	1,7 \pm 0,2
	Kontrolle	2,2 \pm 0,2	2,0 \pm 0,1	2,0 \pm 0,1	2,0 \pm 0,2
R_a Harnstoff [$\mu\text{mol/kg/min}$]	Fenoterol	4,6 \pm 0,7	4,3 \pm 0,6	4,1 \pm 0,5	3,9 \pm 0,4
	Kontrolle	5,1 \pm 0,8	5,0 \pm 0,8	4,9 \pm 0,8	4,9 \pm 0,8
Harnstoff [$\mu\text{mol/l}$]	Fenoterol	5,3 \pm 1,0	5,0 \pm 1,05	5,1 \pm 1,1	5,0 \pm 0,8
	Kontrolle	5,2 \pm 0,8	5,1 \pm 0,8	5,1 \pm 0,8	5,0 \pm 0,8
Alanin* [$\mu\text{mol/l}$]	Fenoterol	330 \pm 57	299 \pm 31	356 \pm 46	382 \pm 48
	Kontrolle	333 \pm 74	309 \pm 78	298 \pm 65	277 \pm 58
Verzweigkettige Aminosäuren* [$\mu\text{mol/l}$]	Fenoterol	358 \pm 72	271 \pm 33	193 \pm 17	173 \pm 20
	Kontrolle	388 \pm 42	367 \pm 50	373 \pm 52	381 \pm 44
Gesamtamino-säuren* [$\mu\text{mol/l}$]	Fenoterol	2377 \pm 306	1902 \pm 220	1720 \pm 142	1636 \pm 161
	Kontrolle	2638 \pm 203	2515 \pm 287	2519 \pm 262	2484 \pm 213

3.4 Lipidstoffwechsel

3.4.1 Glycerin und freie Fettsäuren

Fenoterol führt zu einem signifikanten Anstieg des Glycerinflusses von 4,5 auf etwa 10 $\mu\text{mol/kg/min}$, während die Werte in der Kontrollgruppe bei ca. 3 $\mu\text{mol/kg/min}$ nahezu konstant bleiben. Auch die Plasmakonzentration von Glycerin zeigt über die Zeit und gegenüber der Kontrollgruppe einen signifikanten Anstieg.

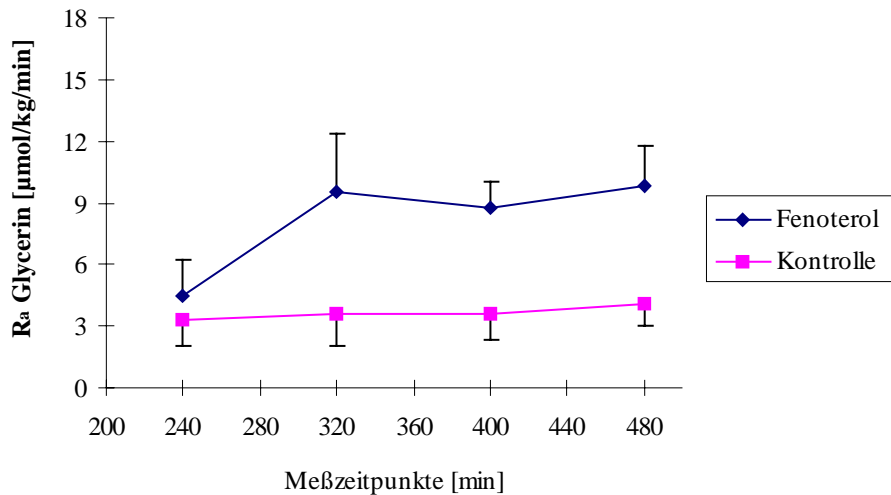


Abbildung 9: Endogene Produktionsrate (R_a) von Glycerin in $\mu\text{mol/kg/min}$ unter Fenoterolgabe und in der Kontrollgruppe zu den aufgeführten Meßzeitpunkten 240 - 480 min (Mittelwerte \pm Standardabweichungen)

Bei beiden Gruppen liegt zum Meßzeitpunkt 240 min eine Plasmakonzentration der freien Fettsäuren von $0,4 \text{ mmol/l}$ vor. In der Kontrolle zeigt sich ein konstanter Verlauf, wohingegen unter Fenoterolgabe die Plasmakonzentration der freien Fettsäuren signifikant zunimmt und zum Zeitpunkt 320 min ein Maximum von 1 mmol zu messen war.

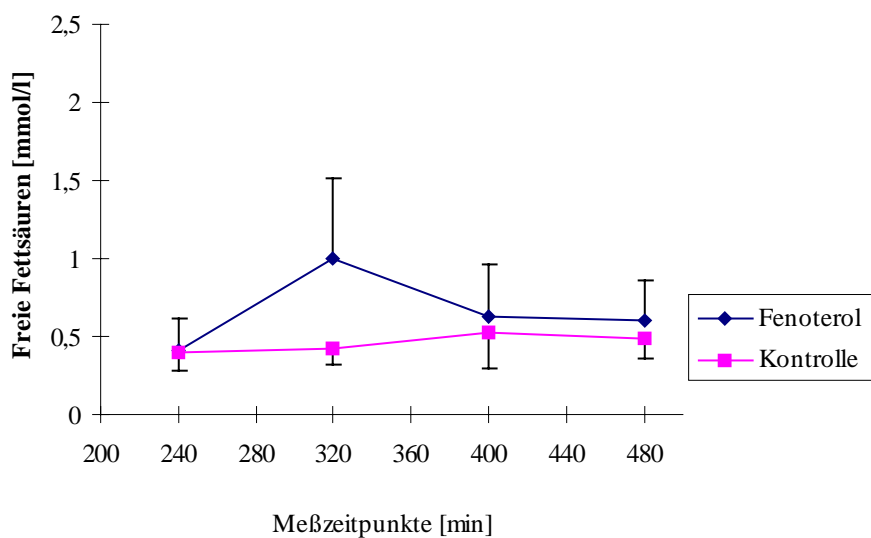


Abbildung 10: Plasmakonzentration von freien Fettsäuren in $\mu\text{mol/l}$ unter Fenoterolgabe und in der Kontrollgruppe zu den aufgeführten Meßzeitpunkten 240 - 480 min (Mittelwerte \pm Standardabweichungen)

3.4.2 Ergebnistabelle

Tabelle 11: Kenngrößen des Lipidstoffwechsels: Mittelwerte der endogenen Produktionsraten (R_a) und Plasmakonzentrationen zu den angegebenen Meßzeitpunkten (\pm Standardabweichungen); * $p < 0,05$ Fenoterol versus Kontrolle und Zeit

		240 min	320 min	400 min	480 min
R_a Glycerin* [$\mu\text{mol/kg/min}$]	Fenoterol	4,5 \pm 1,7	9,5 \pm 2,8	8,8 \pm 1,3	9,9 \pm 2,0
	Kontrolle	3,3 \pm 1,2	3,6 \pm 1,6	3,6 \pm 1,3	4,1 \pm 1,1
Glycerin* [$\mu\text{mol/l}$]	Fenoterol	43 \pm 23	71 \pm 36	84 \pm 31	89 \pm 33
	Kontrolle	85 \pm 32	80 \pm 37	89 \pm 33	86 \pm 37
Freie Fettsäuren* [mmol/l]	Fenoterol	0,42 \pm 0,20	1,00 \pm 0,51	0,63 \pm 0,33	0,60 \pm 0,26
	Kontrolle	0,40 \pm 0,12	0,42 \pm 0,09	0,52 \pm 0,22	0,49 \pm 0,12

3.5 Insulin und Glukagon

Fenoterol führt zu einem signifikanten Anstieg in der Insulinkonzentration, ausgehend von etwa 6 mU/l und mit einem Maximum zum Zeitpunkt 320 min von 20 mU/l. Bei der Kontrollgruppe hingegen kommt es zu einem leichten Abfall der Insulinkonzentration, ausgehend von etwa 6 mU/l auf 5 mU/l am Ende der Meßzeit. Fenoterol hat auf die Glukagonkonzentration keinen Einfluß, beide Gruppen bleiben über die gesamte Meßzeit auf Ausgangsniveau. Die Fenoterolgruppe bei etwa 40 pg/ml und die Kontrollgruppe bei etwa 55 pg/ml.

Tabelle 12: Mittelwerte der Plasmakonzentrationen von Insulin und Glukagon zu den angegebenen Meßzeitpunkten (\pm Standardabweichungen); * $p < 0,05$ Fenoterol versus Kontrolle und Zeit

		240 min	320 min	400 min	480 min
Insulin* [mU/L]	Fenoterol	5,8 \pm 1,3	20,6 \pm 7,3	17,5 \pm 5,5	13,1 \pm 1,7
	Kontrolle	6,2 \pm 2,2	5,9 \pm 1,9	5,9 \pm 2,1	5,4 \pm 1,8
Glukagon [pg/ml]	Fenoterol	44 \pm 9	44 \pm 16	37 \pm 9	36 \pm 8
	Kontrolle	55 \pm 17	53 \pm 12	53 \pm 14	54 \pm 12

3.6 Adrenalin und Noradrenalin

In Tabelle 13 sind die Plasmakonzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin zusammengefaßt. Die gemessenen Adrenalinkonzentrationen liegen zu den Zeitpunkten 320, 400 und 480 min in der Fenoterolgruppe unter der Nachweisgrenze von 15 pg/ml. Demnach können wir eine Zunahme der Adrenalinkonzentration unter Fenoterol weitgehend ausschließen. In der Plasmakonzentration von Noradrenalin haben beide Gruppen Basalwerte im Bereich von 180 pg/ml. Fenoterol führt zu einem Anstieg des Plasmanoradrenalins mit einem Maximum von 425 pg/ml zum Zeitpunkt 320 min. Die Konzentrationen in der Kontrollgruppe bleiben auf Ausgangsniveau.

Tabelle 13: Mittelwerte der Plasmakonzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin zu den angegebenen Meßzeitpunkten (\pm Standardabweichungen); * $p < 0,05$ Fenoterol versus Kontrolle und Zeit

		240 min	320 min	400 min	480 min
Adrenalin [pg/ml]	Fenoterol	≤ 17	< 15	< 15	< 15
	Kontrolle	17 ± 7	23 ± 14	23 ± 13	25 ± 23
Noradrenalin* [pg/ml]	Fenoterol	184 ± 58	426 ± 121	395 ± 76	397 ± 102
	Kontrolle	184 ± 76	180 ± 55	177 ± 72	185 ± 61

< 15 = Werte unter der Nachweisgrenze von 15 pg/ml

3.7 Kalium

In der Fenoterolgruppe nimmt die Konzentration über die Zeit ab, dagegen bleibt sie in der Kontrollgruppe konstant.

Tabelle 14: Mittelwerte der Plasmakonzentrationen von Kalium zu den angegebenen Meßzeitpunkten (\pm Standardabweichungen); * $p < 0,05$ Fenoterol versus Kontrolle und Zeit

		240 min	320 min	400 min	480 min
Kalium* [mmol/l]	Fenoterol	$4,3 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,2$	$2,7 \pm 0,1$	$2,7 \pm 0,2$
	Kontrolle	$4,1 \pm 0,2$	$4,1 \pm 0,1$	$4,0 \pm 0,1$	$4,0 \pm 0,1$

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit ist Teil einer Untersuchungsreihe über die metabolischen Wirkungen von Katecholaminen und Sympathomimetika in Dosierungen, wie sie im klinischen Einsatz gebräuchlich sind. Als Kontrollgruppe für die vorliegende Arbeit wurden die Ergebnisse von neun Probanden aus einem Gesamtkontrollkollektiv von 11 Probanden gezogen. Zwischen den neun Probanden und dem Gesamtkollektiv gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede.

4.1. Probanden und Methodik

In unserem Versuchsmodell stehen die Probanden nach 16stündiger Nahrungskarenz am Übergang zwischen dem Nüchternstoffwechsel und dem Fasten. Dieser Zustand gewährleistet eine stabile und vergleichbare Ausgangslage für alle Probanden. Der Stoffwechsel des Hungernden unterscheidet sich deutlich vom Intensivpatienten mit z.B. Sepsis, Verbrennung, Trauma oder Pankreatitis (siehe Tabelle 15); deren Stoffwechselveränderungen erinnern an durch adrenerge Substanzen hervorgerufene Veränderungen [5].

Tabelle 15: Charakteristik des Hungerstoffwechsels gegenüber dem Stoffwechsel beim Intensivpatient [5]

	Hungerstoffwechsel	Stoffwechsel beim Intensivpatienten mit Hypermetabolismus
Glukoneogenese	+	+++
Proteinkatabolismus	+	+++
Aminosäure-Oxidation	±	+++
Harnstoffsynthese	±	++
Fettsäure-Oxidation	+++	+
Ketonkörpersynthese	+++	±

Untersuchungen an Patienten mit Verbrennungen, septischen Erkrankungen oder Polytrauma zeigten, daß der Energieverbrauch in Abhängigkeit von der Ätiologie und dem Schweregrad der Erkrankung steigt [8,33]. In wie weit diese Veränderungen durch therapeutische Gabe von Katecholaminen und Sympathomimetika weiter verstärkt werden oder die kalorogene und metabolische Wirkung nicht mehr zum Tragen kommt ist nicht bekannt. Zu einer genaueren Beurteilung, ob diese metabolischen Wirkungen beim klinischen Ein-

satz von Katecholaminen eine Rolle spielen, muß zunächst dieses Wirkungsprofil an Gesunden erhoben werden.

Für metabolische Untersuchungen gibt die Anwendung von Tracermethoden eine tiefgreifendere Aussage über dynamische Stoffwechselfvorgänge als das Messen von Plasmakonzentrationen der Metabolite, die untersucht werden sollen. Sie stellen jedoch auch höhere Anforderungen an die kinetischen Bedingungen. Die Konstanz der metabolischen Situation ist für die Verwendung der Berechnungsmodelle unter Steady-State-Bedingungen eine Voraussetzung. Aufwendigere Modelle für Non-Steady-State-Bedingungen erfordern meist eine höhere Probenanzahl und gegebenenfalls auch den Einsatz von zwei Tracern desselben Metaboliten. Bei der Versuchsplanung gingen wir davon aus, mit dem Steady-State-Modell arbeiten zu können. Diese Annahme erwies sich für die Berechnung der Leuzin/Ketoisokaprinsäure- und der Glycerinkinetik als richtig. Für die Messung der Harnstoffproduktion ergaben sich jedoch geringe Probleme in der absoluten Größe der Harnstoffproduktion. Der Vergleich der beiden Gruppen war aufgrund des parallelen Verlaufs der Harnstoffproduktionsraten unproblematisch. Für die Glukoseproduktion konnten wir aufgrund des leichten stetigen Anstiegs der Traceranreicherung in der Kontrollgruppe, die ja in einem stetigen Abfall der Glukoseproduktion resultiert, ein Nichterreichen des Steady-States für die Traceranreicherung nicht ausschließen. Eine genauere Analyse legt nahe, daß wir mit unserem Infusionsschema zur Anreicherung des Glukosetracers keinen Steady-State erhalten [81]. Aus diesem Grund durfte der Steady-State-Ansatz nicht angewandt werden und wir entschieden uns für die Anwendung eines Non-Steady-State-Modells, dem die Formel nach Steele zu Grunde liegt. Unter diesen Bedingungen wird die Produktionsrate als Mittel für einen Zeitraum zwischen drei beziehungsweise fünf Meßzeitpunkten berechnet (siehe 2.6 Meßmethodik). Dieses Vorgehen hat den Vorteil, daß die Produktionsraten geglättet als Mittel über einen längeren Zeitraum wiedergegeben werden, auf der anderen Seite können ganz kurzzeitige Änderungen übersehen werden. In einer ersten Analyse mit Anwendung der Gleichung für Steady-State-Bedingungen war eine irrtümlich signifikante Zunahme der Glukoseproduktion während Fenoterolinfusion darstellbar. Bei Berechnung mittels einer modifizierten Steele-Gleichung für Non-Steady-State-Bedingungen gab es keinen Unterschied in der Glukoseproduktion.

Der von uns verwendete β_2 -Agonist Fenoterol hat nach Warnke [82] eine Halbwertszeit von 3,7 Minuten. Nach vier Halbwertszeiten ist während einer konstanten Zufuhr 94 % der Steady-State-Konzentration erreicht, was für Fenoterol etwa nach 15 min der Fall ist. Die β_2 -Selektivität von Fenoterol ist nur relativ und nicht absolut. Daher

müssen wir annehmen, daß auch β_1 -Wirkungen zum Tragen kommen.

4.2 Kohlenhydratstoffwechsel

Die erwartete Steigerung der Glukoseproduktion konnten wir unter Fenoterolinfusion nicht nachweisen, jedoch stieg die Plasmakonzentration von Glukose, Laktat und Insulin an.

4.2.1 Glukose und Laktat

Im Nüchternzustand und beim Fasten stammt die für den Gehirn- und Erythrozytenenergiestoffwechsel zwingend notwendige Glukose zunächst aus der hepatischen Glykogenolyse und im weiteren Verlauf dann aus der hepatischen und renalen Glukoneogenese. Beim nüchternen Probanden trägt die Niere zu 30% und die Leber zu 70% zur gesamten Glukoseproduktion bei [78]. Unter Katecholaminstimulation kann sich dieses Verhältnis ändern. Nach dreistündiger Adrenalininfusion beträgt der renale Anteil an der gesamten Glukoseproduktion 40 % [78].

Der renalen Glukosefreisetzung liegt ausschließlich die Glukoneogenese zugrunde, der hepatischen Glukosefreisetzung sowohl die Glukoneogenese als auch die Glykogenolyse. Consoli [16] mißt der Glukoneogenese hinsichtlich der Glukosefreisetzung beim Probanden im Nüchternstoffwechsel nach 12stündigem Fasten einen Anteil von etwa 30% zu. Verschiedene Autoren [50,65,49] sind der Meinung, daß die verwandte Methodik von Consoli die Glukoneogenese unterschätze. Landau, Pimenta, Hellerstein und Petersen [48,63,38,62] haben mit unterschiedlicher analytischer Methodik gearbeitet und erhielten nach 10- bzw. 14stündigem Fasten einen Glukoneogeneseanteil von etwa 50%. Rothman [68] kam zu dem Ergebnis, daß nach 22stündigem Fasten der Glukoneogeneseanteil an der Glukoseproduktion bei 64% liegt. Nach vier Tagen kohlenhydratarmer Diät konnte Nilson [59] keine hepatische Glykogenolyse nachweisen, die Glukoseproduktion wird unter seinen Versuchsbedingungen durch die Glukoneogenese aus Protein, Laktat und Glycerin gewährleistet. Diese Untersuchungen zeigen, daß nach 16stündiger Nüchternheit unserer Probanden der Glukoneogenese in dieser Studie eine bedeutendere Rolle zukommt als der Glykogenolyse.

Die Glukoneogenese wird vor allem mit glukoplastischen Metaboliten aus Skelettmuskel, Fettgewebe und Darm gespeist. Aus dem Erstgenannten entstammt die bedeutendste Vorstufe von Glukose, das Laktat (45-50%), zu dem Aminosäuren (40-45%), mit Alanin und Glutamin als den wichtigsten glukoplastischen Aminosäuren. Aus dem Fettgewebe dient Glycerin (3-5%) als Vorstufe für Glukose [27]. Die alleinige Präsenz dieser Glukoneogenesevorstufen im Blut haben keinen Einfluß auf die Glukosefreisetzung: Ahlborg [4] und Jenssen [42] infundierten nüchternen Probanden unter konstanter Insulinkonzentration Laktat in einer Dosis, die um bis zu zehnfach höher war als die physiologische endogene Laktatproduktion in Ruhe, und ermittelten keine gesteigerte Glukosefreisetzung, trotz einer Zunahme der Synthese von Glukose aus Laktat. Jenssen [42] nimmt an, der Regulation einer konstanten Glukoseproduktionsrate liege eine Glykogenolyseminderung zugrunde. Jahoor [40] vertritt die Meinung, daß eine Zunahme in der Glukoneogenese eines bestimmten Substrates, wie Laktat, die Glukoneogenese aus anderen Substraten hemmt und somit durch einen Rückkopplungsmechanismus eine Möglichkeit für eine Autoregulation der hepatischen Glukoseproduktion gegeben ist. Haesler [36] erhielt unter Laktatinfusion ebenfalls keine Zunahme der Glukosefreisetzung und ermittelte zudem den Anteil der Glykogenolyse und der Glukoneogenese, welcher sich unter Laktatinfusion nicht veränderte. Haeslers [36] Methodik berücksichtigt jedoch nicht die unter Laktat an Bedeutung gewinnende indirekte Glykogensynthese über die Glukoneogenese [56]. Tappy [79] erhielt unter Laktatinfusion eine gesteigerte Glukoneogenese bei gleichbleibender Glukosefreisetzung, was nur durch eine Abnahme der Glykogenolyse erklärt werden kann.

Sacca [70] beschreibt unter Adrenalininfusion einen deutlichen Anstieg der Glukosefreisetzung der Leber, die nach initialer Steigerung der Glykogenolyse durch eine anhaltende Zunahme der Glukoneogenese aus Laktat und Alanin erklärt wurde. Connolly [15] infundierte Hunden Noradrenalin und ermittelte eine Zunahme der Glukoneogenese aus Alanin und eine gesteigerte Aufnahme von Laktat und Glycerin; die Glukosefreisetzung nahm ebenfalls zu, jedoch nicht dem Glukoneogeneseanstieg entsprechend. Dieser Befund legt die Vermutung nahe, daß unter Noradrenalin der indirekte Weg zur Glykogensynthese [56] aktiviert ist. Chu [14] geht davon aus, daß eine noradrenalininduzierte Glukoneogenese die Glykogenolyse hemmt. Adrenalin und Noradrenalin erhöhen beide die Glukoseproduktionsrate und führen zu erhöhten Plasmakonzentrationen, wobei die Hyperglykämie und Glukosefreisetzung unter Adrenalin deutlich höher sind als unter Noradrenalin. Noradrenalin zeigt im Gegensatz zu Adrenalin keine Aktivität an β_2 -

Rezeptoren. Wir haben in unserer Studie eine präferenzielle β_2 -Stimulation mittels Fenoterol durchgeführt. Die Plasmakonzentration der glukoplastischen Metabolite Laktat und Alanin stieg an. Zusammen mit dem unter Fenoterol anzunehmenden erhöhten Herzzeitvolumen stieg damit auch der Interorgantransport dieser glukoplastischen Metabolite. Unsere Studie scheint vorausgegangene Untersuchungen dahingehend zu bestätigen, daß es trotz einem erhöhtem Angebot von Substraten zur Glukoneogenese zu keiner Steigerung der Glukosefreisetzung kommt [4,36,40,42,79]. Wir gehen unter Fenoterol von einer Zunahme der Glukoneogenese aus, die aber aufgrund der hepatischen Autoregulation zu keiner Steigerung der Glukosefreisetzung führt. Neben hormonunabhängigen Regulationsmechanismen ist die hormonelle Regulation nicht zu vernachlässigen. Die Insulinkonzentration ist unter Fenoterol um das fünffache gegenüber der Kontrollgruppe und über die Zeit angestiegen. Insulin wirkt der Glukoseproduktion entgegen, indem es intrahepatisch die Glukose-6-Phosphat-Phosphorylase [58] und die Glykogenolyse hemmt [13]. Unter Adrenalininfusion bleibt eine deutliche Erhöhung der Insulinkonzentration, induziert durch Hyperglykämie, aus [70,66,23]. Porte [64] beschreibt unter Adrenalininfusion eine über α_2 -Rezeptoren vermittelte Insulinsekretionshemmung. Daraus könnte man schließen, daß durch präferenzielle Stimulation von β_2 -Rezeptoren mittels Fenoterol die gleichzeitige Steigerung der Insulinsekretion ausschlaggebend für die ausgebliebene Steigerung der endogenen Glukoseproduktionsrate war.

Unter Fenoteroleinfluß kam es zu einer Steigerung der Glukoseplasmakonzentration, der wesentlich geringer ausfiel als in Studien mit Adrenalin [66,23]. Auch Sacca [69] fand mit Isoproterenol eine deutlich geringere Wirkung auf die Glukosekonzentration als mit Adrenalin. Die Plasmakonzentration ist das Ergebnis aus Produktion und Utilisation von Glukose. In unserer Studie liegt keine Steigerung der Produktionsrate vor, daher sollte die erhöhte Plasmakonzentration einer verminderten Utilisation zugrunde liegen. Mit Hilfe eines Non-Steady-State-Ansatzes schienen unsere Ergebnisse einen temporären Rückgang der Glukoseutilisation anzudeuten, doch geben unsere Meßergebnisse nur Anlaß zur Spekulation und sind nicht beweisend, da die Ergebnisse zur Berechnung der Verschwinderraten und Glukoseutilisation nicht die Signifikanzkriterien über die Zeit und gegenüber der Kontrollgruppe erfüllen. In vitro Studien lassen jedoch die Vermutung zu; sie beweisen, daß eine β -Rezeptorblockade die durch Adrenalin bewirkte Hemmung der insulininduzierten Glukoseaufnahme vermindern kann [1,76].

Ein Anstieg der Plasmakonzentration von Laktat kann als metabolischer Marker eines anaeroben Stoffwechsels aufgrund ungenügender Versorgung des Gewebes mit Sauer-

stoff gelten. Wir haben in unserer Studie einen deutlichen Anstieg der Laktatkonzentration ermittelt, doch liegt unter unseren Versuchsbedingungen beim Probanden weder ein Sauerstoffmangel, noch ein verminderter Sauerstofftransport vor. Laktat gilt als der quantitativ bedeutendste Metabolit für die Glukoneogenese [60]. Die Skelettmuskulatur produziert im Rahmen des Cori-Zyklus Laktat. 25-50% vom Glykolyseflux im Skelettmuskel gehen in die Laktatproduktion [45]. Kusaka [46] macht unter Adrenalin die Aufnahme von Glukose aus dem Plasma in den Skelettmuskel und deren glykolytischen Abbau für die Zunahme der gesamten Laktatproduktion verantwortlich. Er schließt eine Laktatproduktion infolge gesteigertem Glykogenabbau aus, da er in vitro im Zwerchfell von Ratten keine Abnahme der intrazellulären Glykogenkonzentration messen konnte [46]. Es liegt nahe, daß Fenoterol auch zu einer Steigerung des Umsatzes im Cori-Zyklus führt. Wir gehen davon aus, daß unter Fenoterol der periphere Acetyl-CoA-Pool aus der gesteigerten Lipolyse gespeist wird und es zu einer Abnahme des oxidativen Pyruvatstoffwechsels kommt. Pyruvat und NADH bilden Laktat und NAD^+ , das dann wieder für die Glykolyse zur Verfügung steht.

4.3 Proteinstoffwechsel

In der Produktionsrate von Ketoisokapronsäure und Harnstoff haben wir unter Fenoterol gegenüber der Kontrollgruppe und über die Zeit keine signifikante Änderung gemessen; im Leuzin-Flux konnten wir eine signifikante Abnahme nachweisen.

4.3.1 Leuzin, andere Aminosäuren und Ketoisokapronsäure

Aminosäuren im Plasma bei nüchternen Probanden stammen aus der Proteolyse. Ketoplastische verzweigtkettige Aminosäuren, wie Leuzin, werden dabei vorwiegend im peripheren Gewebe, wie zum Beispiel Skelettmuskulatur, verstoffwechselt. Sie sind Energiequelle für die Muskelarbeit und sind Stickstoffdonatoren für die Alanin- und Glutaminsynthese.

Die Produktionsrate der Ketoisokapronsäure als Ketosäure des Leuzins ist das Korrelat für den Leuzin-Flux in der Zelle und ist ein Maß für den intrazellulären Abbau von Leuzin aus Protein [52,72,55]. Die von uns gemessene endogene Produktionsrate von

Leuzin entspricht dem Leuzin-Flux im Blutplasma und spiegelt den Umsatz des Kohlenstoffgerüsts von Leuzin wieder. Odessey [61] machte in vitro deutlich, daß verzweigt-kettige Aminosäuren, insbesondere Leuzin, im wesentlichen die Veränderungen im Proteinstoffwechsel der Muskulatur zeigen. Jedoch sollte die Herkunft aus Leber, Niere und Gehirn nicht vernachlässigt werden.

In Studien mit Adrenalin wurde eine verminderte Produktionsrate und Plasmakonzentration von Ketoisokapronsäure und Leuzin gemessen [57,23]. Demnach wird die Proteolyse durch Adrenalin gehemmt oder gar verhindert; dies ist vor allem bei parallelem Verlauf von Leuzin- und Ketoisokapronsäure-Flux aussagekräftig [53].

Es gilt in der Interpretation bei Veränderungen von Plasmakonzentrationen zu berücksichtigen, daß Plasmakonzentrationen statische Meßergebnisse sind und Veränderungen im Substratfluß vortäuschen können. Bei Einsatz von Sympathomimetika, wie Fenoterol ist das Herzzeitvolumen gesteigert und die Durchblutung in Splanchnikusorganen erhöht, so daß bei gleichbleibender Substratfreisetzung und damit bei gleichbleibendem Interorgantransport die entsprechende Plasmakonzentration sinkt. Verschiedene Autoren vertreten die Annahme, daß die Stimulation von β -Rezeptoren den Proteinstoffwechsel beeinflusst. Deibert, Shamon und Del Prato [19,73,20] konnten den Abfall der Aminosäurekonzentrationen unter Adrenalineinfluß durch β -Rezeptor-Blockade mit Propranolol abschwächen [19] beziehungsweise verhindern [73,20], was allerdings auch durch eine Hemmung der Zunahme des Herzzeitvolumens erklärt werden könnte. Kraenzlin [44] konnte zeigen, daß auch die Abnahme im Leuzin-Flux durch eine β -Rezeptor-Blockade aufgehoben werden kann. Lamont [47] stellte bei reiner β -Blockade ohne Adrenalininfusion eine Zunahme in der Plasmakonzentration und Produktionsrate von Leuzin fest. Auch erhöhte Insulinkonzentrationen führen zu Veränderungen im Proteinstoffwechsel [12,3]. Abumrad [3] konnte an Hunden nachweisen, daß schon zweifach erhöhte Insulinkonzentrationen zu einer Abnahme der freien Aminosäuren im Plasma, sowie zu einer verminderten Produktionsrate von Leuzin führen, wie sie unter Adrenalininfusion beobachtet worden sind; für ähnliche Effekte an Probanden sind jedoch höhere Insulinkonzentrationen notwendig [12].

Wir konnten unter Fenoterol keine Abnahme im Ketoisokapronsäure-Flux messen, lediglich eine Abnahme im Leuzin-Flux. Dieses Ergebnis ist schwierig zu interpretieren, zumal die Abnahme des Leuzinfluxes gering war. Eine präferenzielle β_2 -Stimulation hat keinen Einfluß auf die Proteolyse. Jedoch könnte der verminderte Leuzinflux, die verminderte Konzentration der verzweigt-kettigen Aminosäuren, die erhöhte Plasmakonzentration

von Alanin und Laktat als Transaminierungsprodukte von Pyruvat auf eine Zunahme der Desaminierung von Leuzin beziehungsweise von anderen Aminosäuren zu Ketosäuren sowie auf eine gesteigerte Synthese von Alanin und eventuell von Glutamin aus Pyruvat im Skelettmuskel hinweisen.

Die glukoplastische Aminosäure Alanin ist die einzige Aminosäure, die unter Fenoterol in der Plasmakonzentration angestiegen ist, infolge dessen sollte trotz Berücksichtigung hämodynamischen Veränderungen durch Fenoterol eine gesteigerte Alaninfreisetzung und/oder eine verminderte Clearance vorliegen. Die Proteolyse (39%) und de-novo Synthese (61%) in der Muskulatur machen im Nüchternzustand unter adrenerger Stimulation vermutlich den größten Anteil der Alaninproduktion aus [37]. Dies bestätigen Untersuchungen von Wernemann [84], der Interorgantransportraten von Aminosäuren bestimmte. Der nicht gesteigerte Ketoisokapronsäure-Flux deutet in der hier vorliegenden Studie darauf hin, daß die erhöhte Alaninkonzentration nicht einer gesteigerten Proteolyse zugrunde liegt. Vielmehr kommt es im Muskel zu einer de-novo Synthese von Alanin aus Pyruvat [89,32,67,57]. Im Nüchternstoffwechsel zählen die verzweigtkettigen Aminosäuren zu den Hauptlieferanten von Aminostickstoffgruppen für die de-novo Synthese des Alanins [37]. Alanin gelangt sodann als Kohlenstoff- und Stickstoffdonator in die Leber zur Desaminierung, und kann als Pyruvat oxidiert werden, oder als Metabolit in den Intermediärstoffwechsel oder in die Glukoneogenese [27,28,84].

4.3.2 Harnstoff

Es gibt bisher keine Studien zur Wirkung von β_2 -Sympathomimetika wie Fenoterol auf die Harnstoffproduktion beim Menschen. Die Ausgangswerte bei uns sind in gleicher Größenordnung wie in anderen Arbeiten beschrieben [41,23]. Der Verlauf über die Zeit entspricht hinsichtlich der Produktionsrate und der Plasmakonzentration von Harnstoff den Ergebnissen unter Adrenalininfusion [23]. Die Anreicherung des Tracers zeigt jedoch sowohl in der Fenoterol als auch in der Kontrollgruppe über den gesamten Meßzeitraum eine Zunahme, so daß wir von keinem Steady-State ausgehen können. Mathews [54] geht im Gegensatz zu Jahoor [41] bei Harnstoff von einem zu anderen untersuchten Metaboliten relativ trägen Umsatz aus und beweist, daß trotz Bolusapplikation eine mindestens sechsstündige Tracerinfusion für das Erreichen eines Steady-States für Harnstoff notwendig ist. Eine zu kurz gewählte Infusionszeit des Tracers ermögliche lediglich die Beurteilung der Bolus-

applikation des Tracers [54]. Ungeachtet methodischer Schwierigkeiten deutet der gleiche Kurvenverlauf in der Wirkstoff- und Kontrollgruppe darauf hin, daß Fenoterol keinen Effekt auf die Harnstoffsynthese hat. Demnach bewirken erhöhte Alaninkonzentrationen, wie sie in unserer Studie unter β_2 -Stimulation gemessen wurden, keine gesteigerte Harnstoffsynthese.

4.4 Lipidstoffwechsel

Fenoterol führt zu einer anhaltenden Steigerung in der endogenen Produktionsrate und Plasmakonzentration von Glycerin. Der Anstieg in der Plasmakonzentration von freien Fettsäuren war im Gegensatz dazu passager.

4.4.1 Glycerin und freie Fettsäuren

Im Nüchternstoffwechsel werden in Fettzellen gespeicherte Triglyceride durch die Lipolyse für die Energiegewinnung mobilisiert und als Glycerin und Fettsäuren ins Blut abgegeben. Aus diesem Abbau stammen etwa 95% des Glycerins und der freien Fettsäuren im Blut, von Lipoproteinen etwa 5% [87]. Etwa 40% des Glycerins wird im Nüchternstoffwechsel zu Glukose synthetisiert; etwa 3% der Plasmaglukose stammen vom Glycerin [9]. Eine Vergrößerung des Glycerinpools hat eine Inhibition der Glukoneogenese aus Aminosäuren und damit einen stickstoffsparenden Effekt zur Folge [40]. Freie Fettsäuren werden mit Ausnahme von Erythrozyten und Gehirn im Rahmen der β -Oxidation zur ATP-Synthese genutzt. Sie stellen den größten Anteil zum Energiestoffwechsel des Skelett- und Herzmuskels, aber auch der Leber [29]. Die Lipolyse kann Fettsäuren in einer Rate freisetzen, die über der Kapazität der β -Oxidation liegt [86]. Dieser Überschuß wird dann entweder schon im Fettgewebe oder erst in der Leber wiederverestert. Eine sofortige Re-esterung im Adipozyten, ohne vorherige Freisetzung ins Blut, führt somit bei Messung der Erscheinerate von freien Fettsäuren mit Fettsäuretracern zu falsch niedrigen Meßwerten der Lipolyserate. Glycerin hingegen kann im Adipozyten nicht sogleich wieder zu Triglyceriden reinkorporiert werden, weil es die Glycerinkinase dort nicht gibt [80]. Die Produktionsrate von Glycerin ist demnach ein besserer Indikator für die Lipolyse als die Freisetzung von freien Fettsäuren [91].

Wir haben unter Fenoterol eine Zunahme in der Produktionsrate von Glycerin gemessen, so daß wir in unserem Versuchsmodell von einer erhöhten Lipolyse gegenüber der Kontrollgruppe ausgehen können. Zudem haben wir stetig ansteigende Glycerinplasmakonzentrationen ermittelt, die zu Studien mit Adrenalin einen nahezu parallelen Verlauf zeigen [66,31]. Katecholamine bewirken bei niedrigeren Konzentrationen eher einen lipolytischen Effekt als eine Änderung der Glukosekonzentration [31].

Die Plasmakonzentration von freien Fettsäuren ist das Ergebnis aus dem Zusammenspiel der Freisetzung von Fettsäuren aus den Adipozyten und vor allem zweier Utilisationswege: diese sind die Einschleusung von freien Fettsäuren als Acyl-CoA in die β -Oxidation, welcher Wolfe [90] unter normaler Stoffwechsellage einen Anteil von 30% zumißt und die Reveresterung zu Triglyceriden, welcher Wolfe 70% zuteilt. Diese Anteile unterliegen bei verändertem Energiebedarf und Energieangebot starken Schwankungen. Wolfe [90] beschreibt, daß bei leichter Muskelarbeit der Anteil der Reveresterung nach 30 min auf bis zu 25% absinkt und eine sechsfache Steigerung des Fettsäureumsatzes in der β -Oxidation bewirkt; die Reveresterung steigt nach körperlicher Belastung wieder auf 90% an. In der hier vorliegenden Studie ist unter Fenoterolinfusion die Fettsäurekonzentration zunächst angestiegen und anschließend gesunken. Im ersten Abschnitt überwiegt die Freisetzung von Fettsäuren aus dem Fettgewebe, der zweite Abschnitt ist Ausdruck einer erhöhten Reveresterung zu Triglyceriden und die Oxidation der Fettsäuren für eine effektive Energiesynthese. Glukoseabhängige Regulationsmechanismen [88] können auch zu einem Absinken der Fettsäurekonzentration führen, doch spricht in dieser Studie die anhaltend erhöhte Konzentration von Glycerin oder der relativ geringe Anstieg in der Glukosekonzentration dagegen.

4.5 Schlußfolgerung

Tierversuche unter Endotoxingabe und Studien am Intensivpatienten zeigen eine Erhöhung der Glukosekonzentration, die einer gesteigerten Glukoneogenese zugrunde liegt [5,33,83]. Wir haben unter Fenoterol ebenfalls einen erhöhten Blutzucker ermittelt, doch ergaben unsere Messungen weder eine gesteigerte Glukosefreisetzung noch eine verminderte Glukoseutilisation. Wir gehen davon aus, daß auch in unserem Versuchsmodell eine gesteigerte Glukoneogenese vorliegt, die jedoch nicht zu einer Zunahme der Glukosefreisetzung führt [56], sondern zu einer Steigerung der indirekten Glykogensynthese über die intrahepatische Glukoneogenese und einer autoregulatorischen Verminderung der Glykogenolyse in der Leber. Zudem dürfen hormoninduzierte Einflüsse nicht vernachlässigt werden, da Insulin der Glukosefreisetzung entgegen wirkt, indem es intrahepatisch die Glukose-6-Phosphat-Phosphorylase [58] und die Glykogenolyse hemmt [13]. Weshalb wir dennoch eine Steigerung in der Glukosekonzentration erhielten bleibt unklar. Der Hypermetabolismus beim Intensivpatienten ist unter anderem durch eine Steigerung des Laktatumsatzes im Rahmen des Cori-Zyklus charakterisiert [5]. Wir erhielten unter präferenzierter β_2 -Stimulation ebenso eine erhebliche Steigerung in der Laktatkonzentration. Wir gehen davon aus, daß unter Fenoterol Acetyl-CoA aus dem Abbau von freien Fettsäuren entsteht, der Anteil von Pyruvat an der Acetyl-CoA-Synthese abnimmt und dadurch mehr Laktat aus Pyruvat gebildet werden kann. Im Gegensatz zu Studien an Tieren mit Endotoxingabe [5,51] legen unsere Ergebnisse nahe, daß eine präferenzuelle β_2 -Stimulation keine Veränderung in der Proteolyse bewirkt, da wir lediglich eine Abnahme in der Produktionsrate von Leuzin gemessen haben und eine signifikante Abnahme der Produktionsrate von Ketoisokapronsäure ausblieb. Die Abnahme in der Plasmakonzentration von verzweigtkettigen Aminosäuren und die Zunahme der Alaninkonzentration deuten jedoch auf eine periphere de-novo Alaninsynthese aus Pyruvat hin. Somit kann Alanin als Stickstoffdonator [84] zur hepatischen Synthese von Akute Phase Proteinen dienen [5]. Die Harnstoffproduktion läßt sich unter unseren Versuchsbedingungen durch Fenoterol nicht beeinflussen. Wir können unter Fenoterol aufgrund erhöhter Glycerinfreisetzung ebenso von einer gesteigerten Lipolyse ausgehen, wie es schon bei Sepsis nachgewiesen wurde [8]. Die nur vorübergehende Erhöhung der Plasmakonzentration von freien Fettsäuren legt eine gesteigerte Fettsäureclearance nahe. Wie auch in hypermetabolischer Stoffwechsellage [5] muß unter Fenoterol infolge eines erhöhten Fettsäureangebotes von einem initial gesteigerten Umsatz in der Fettsäure-Oxidation ausgegangen werden.

5. Zusammenfassung

In dieser Studie wurde Probanden nach 16stündiger Nüchternheit das präferenzielle β_2 -Sympathomimetikum Fenoterol über vier Stunden infundiert. Dabei wurden Veränderungen im Kohlenhydrat-, Protein- und Lipidstoffwechsel untersucht und mit einer Kontrollgruppe über die Zeit verglichen.

Wir erhielten unter Fenoterol weder eine Veränderung in der Produktionsrate noch in der Verschwinderate von Glukose (11,2→9,5 gegenüber 13,3→10,3 und 11,3→10,1 gegenüber 10,2→9,9 $\mu\text{mol/kg/min}$). Die Plasmakonzentration von Glukose stieg an (4,8→5,5 gegenüber 4,9→4,8 mmol/l). In der Plasmakonzentration von Laktat ermittelten wir einen deutlichen Anstieg (0,8→6,8 gegenüber 0,9→0,8 mmol/l). Wir maßen in der Fenoterolgruppe eine Abnahme in der endogenen Produktionsrate von Leuzin (1,6→1,2 gegenüber 1,6→1,6 $\mu\text{mol/kg/min}$), in der Summe der verzweigtkettigen Aminosäuren (358→173 gegenüber 388→381 $\mu\text{mol/l}$) und in der Gesamtaminosäurenkonzentration (2377→1636 gegenüber 2638→2484 $\mu\text{mol/l}$); beide Gruppen unterschieden sich nicht in der endogenen Produktionsrate von Ketoisokapronsäure (2,2→1,7 gegenüber 2,2→2 $\mu\text{mol/kg/min}$); Alanin ist die einzige Aminosäure, die in der Plasmakonzentration anstieg (330→382 gegenüber 333→277 $\mu\text{mol/l}$). In der Produktionsrate und Plasmakonzentration von Harnstoff ermittelten wir keinen Unterschied (4,6→3,9 gegenüber 5,1→4,9 $\mu\text{mol/kg/min}$ und 5,3→5 gegenüber 5,2→5 $\mu\text{mol/l}$). In der endogenen Produktionsrate von Glycerin maßen wir während Fenoterolinfusion eine Zunahme (4,5→9,9 gegenüber 3,3→4,1 $\mu\text{mol/kg/min}$). Die Plasmakonzentration von freien Fettsäuren stieg unter Fenoterol zunächst an und war gegen Ende der Meßzeit den Basalwerten nahezu entsprechend (0,4→1→0,6 gegenüber 0,4→0,5 mmol/l).

Fenoterol beeinflusst den Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel bei Probanden. Die Glukosefreisetzung ist aufgrund hepatischer Autoregulation und hormonellem Einfluß nicht erhöht; der Blutzucker ist bei dieser Untersuchung angestiegen und unklarer Genese. Die Aktivierung des Cori-Zyklus bewirkt unter Fenoterol einen Anstieg in der Laktatkonzentration. Infolge präferenzzieller β_2 -Stimulation ist die Lipolyse gesteigert und das Fettsäureangebot passager erhöht. Diese Studie liefert keinen Beweis dafür, daß Fenoterol den Proteinstoffwechsel beeinflusst. Die Proteolyse und die Harnstoffsynthese wird durch Fenoterol nicht verändert.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Abramson, E.A., Arky, R.A.: Role of β -adrenergic receptors in counterregulations to insulin induced hypoglycaemia. *Diabetes* 17: 141-146 (1968)
- 2 Abumrad, N.N., Robin, D., Diamond, M.P., Lacy, W.W.: Use of heated superficial hand veins as an alternative site for the measurement of amino acid concentrations and for the study of glucose and alanine kinetics in man. *Metabolism* 30: 936-940 (1981)
- 3 Abumrad, N.N., Jefferson, L.S., Rannels, S.R., Williams, P.E., Cherrington, A.D., Lacy, W.W.: Role of insulin in the regulation of leucine kinetics in the conscious dog. *J Clin Invest* 70: 1031-1041 (1982)
- 4 Ahlborg, G., Hagenfeldt, L., Wahren, J.: Influence of lactate infusion on glucose and FFA metabolism in man. *Scand J Clin Lab Invest* 36: 193-201 (1976)
- 5 Barton, R., Cerra, F.B.: The hypermetabolism. *Chest* 96: 1153-1160 (1989)
- 6 Beylot, M., Martin, C., Beaufrere, B., Riou, J.P., Mornex, R.: Determination of steady state and nonsteady-state glycerol kinetics in humans using deuterium-labeled tracer. *Journal of Lipid Research* 28: 411-422 (1987)
- 7 Bhatt, S.B., Hutchinson, R.C., Tomlinson, B., Oh, T.E., Mak, M.: Effect of dobutamine on oxygen supply and uptake in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 69: 298-303 (1992)
- 8 Blackburn, G.L.: Lipid metabolism in infection. *Am J Clin Nutr* 30: 1321-1332 (1977)
- 9 Bortz, W.M., Paul, P., Hoff, A.G.: Glycerol turnover and oxidation in man. *J Clin Invest* 51: 1537-1546 (1972)
- 10 Boyd, O., Grounds, M., Bennet, D.: A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients. *J Am Med Assoc* 270: 2699-2707 (1993)

- 11 Brown, R.A., Dixon, J., Farmer, J.B.: Dopexamine a novel agonist at peripheral dopamine receptors and β_2 -adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 85: 599-608 (1985)
- 12 Castellino, P., Luzi, L., Del Prato, S., DeFronzo, R.A.: Dissociation of the effects of epinephrine and insulin and plasma aminoacid concentration on leucine metabolism in man. *Am J Physiol* 258: 117-125 (1990)
- 13 Chiasson, J.L., Liljenquist, J.E., Finger, F.E., Lacy, W.W.: Differential sensitivity of glycogenolysis and gluconeogenesis to insulin infusions in dog. *Diabetes* 25: 283-291 (1976)
- 14 Chu, C.A., Sindelar, D.K., Neal, D.W., Allen, E.J., Donahue, E.P., Cherrington, A.D.: Comparison of the direct and indirect effects of epinephrine on hepatic glucose production. *J Clin Invest* 99: 1044-1056 (1997)
- 15 Connolly, C.C., Steiner, K.E., Stevenson, R.W., Neal, D.W., Williams, P.E., Alberti, K.G.M.M., Cherrington, A.D.: Regulation of glucose metabolism by norepinephrine in conscious dog. *Am J Physiol* 261: 764-772 (1991)
- 16 Consoli, A., Kennedy, F., Miles, J., Gerich, J.: Determination of Krebs cycle metabolic carbon exchange in vivo and its use to estimate the individual contributions of gluconeogenesis and glycogenolysis to overall glucose output in man. *J Clin Invest* 80: 1303-1310 (1987)
- 17 Copeland, K.C.: Heated dorsal hand vein sampling for metabolic studies. *Am J Physiol* 263: 1010-1014 (1992)
- 18 Cryer, P.E.: Physiology and pathophysiology of the human sympathoadrenal neuroendocrine system. *N Engl J Med* 303: 436-444 (1980)
- 19 Deibert, D.C., DeFronzo, R.A.: Epinephrine induced insulin resistance in man. *J Clin Invest* 65: 717-721 (1980)

- 20 Del Prato, S., DeFronzo, R.A., Castellino, P., Wahren, J., Alvestrand, A.: Regulation of aminoacid metabolism by epinephrine. *Am J Physiol* 258: 878-887 (1990)
- 21 Dirks, B., Vorwalter, C., Grünert, A., Ahnefeld, F.W.: Basal plasma-catecholamin-level determination using HPLC-ED and different sample cleanup techniques. *Chromatographia* 25: 223-229 (1988)
- 22 Doenicke, A., Kettler, D., List, W.F., Radke, J., Tarnow, J.: *Anaesthesiologie*. Springer, Berlin, S.208 (1992)
- 23 Ensinger, H., Träger, K., Geisser, W., Anhäupel, T., Vogt, J., Georgieff, M.: Glucose and urea production and leucine, ketoisocaproate and alanine fluxes at supraphysiological plasma adrenaline concentrations in volunteers. *Intensive Care Med* 20: 113-118 (1994)
- 24 Ensinger, H., Weichelt, T., Lindner, K.H., Grünert, A., Georgieff, M.: Are the effects of noradrenaline, adrenaline, and dopamine infusions on VO_2 and metabolism transient? *Intensive Care Med* 21: 50-56 (1995)
- 25 Ensinger, H.: Einfluß von Dobutamin auf Hämodynamik und Metabolismus. Nicht veröffentlichte Studie, Med Universität, Ulm 1995
- 26 Ensinger, H.: Einfluß von Dopexamin auf Hämodynamik und Metabolismus. Nicht veröffentlichte Studie, Med Universität, Ulm 1996
- 27 Felig, P.: The glucose alanine cycle. *Metabolism* 22: 179-207 (1973)
- 28 Felig, P., Wahren, J., Räf, L.: Evidence of interorgan aminoacid transport by blood cells in human. *Proc Nat Acad Sci* 70: 1775-1779 (1973)
- 29 Frederickson, D.S., Gordon, J.R.: Transport of fatty acids. *Physiol Rev* 38: 585-630 (1958)

- 30 Gaissmaier, S.: Untersuchung zu metabolischen und hämodynamischen Änderungen und zur Steigerung des Sauerstoffverbrauchs bei Gabe von Dobutamin, Fenoterol und Phenylephrin an gesunden Probanden. Medizinische Dissertation, Ulm 1995
- 31 Galster, A., Clutter, W., Cryer, P., Collins, J.: Epinephrine plasma threshold for lipolytic effects in man. *J Clin Invest* 67: 1729-1738 (1981)
- 32 Garber, A.J., Karl, I.E., Kipnis, D.N.: Alanine and glutamine synthesis and release from skeletal muscle: I. Glycolysis and amino acid release. *J Biol Chem* 251: 826-831 (1976)
- 33 Goldstein, S.A.: The effect of injury and sepsis on fuel utilization. *Annu Rev Nutr* 198: 445-473 (1989)
- 34 Goodman, L.S., Gilman, A.: The pharmacological basis of therapeutics. 5.Aufl, Macmillan, New York, S.491 (1970)
- 35 Green, C.J., Frazer, R.S., Underhill, S., Maycock, P., Fairhurst, J.A., Campbell, I.T.: Metabolic effects of dobutamine in normal man. *Clin Sci* 82: 77-83 (1992)
- 36 Haesler, E.: Effects of lactate infusion on hepatic gluconeogenesis and glycogenolysis. Backwell Science. *Clin Physiol* 15: 581-595 (1995)
- 37 Haymond, M.W., Miles, J.M.: Branched chain amino acids as a major source of alanine nitrogen in man. *Diabetes* 31: 86-89 (1989)
- 38 Hellerstein, M.K., Neese, R.A., Linfoot, P., Christiansen, M., Turner, S., Letscher, A.: Hepatic gluconeogenic fluxes and glycogen turnover during fasting in humans. *J Clin Invest* 100: 1305-1319 (1997)
- 39 Hüsler, J., Zimmermann, H.: Statistische Prinzipien für medizinische Projekte. Huber, Bern, S.125 (1993)

- 40 Jahoor, F., Peters, E.J., Wolfe, R.: The relationship between gluconeogenic substrate supply and glucose production in humans. *Am J Physiol* 252: 557-567 (1987)
- 41 Jahoor, F., Wolfe, R.R.: Reassessment of primed constant infusion tracer method to measure urea kinetics. *Am J Physiol* 252: 557-567 (1987)
- 42 Jenssen, T., Nurjhan, N., Consoli, A., Gerich, J.E.: Failure of substrate-induced gluconeogenesis to increase overall glucose appearance in normal humans. *J Clin Invest* 86: 489-497 (1990)
- 43 Karow, T., Lang, R.: *Pharmakologie und Toxikologie*. Hansen, Bergisch-Gladbach, S.147a (1998)
- 44 Kraenzlin, M.E., Keller, U., Thelin, A., Arnaud, M.J., Stauffacher, W.: Elevation of plasma epinephrine concentration inhibits proteolysis and leucine oxidation via alpha-adrenergic mechanism. *J Clin Invest* 84: 388-393 (1989)
- 45 Kreisberg, R.A., Pennington, L.F., Boshell, B.R.: Lactate turnover and gluconeogenesis in normal and obese humans. *Diabetes* 19: 53-63 (1970)
- 46 Kusaka, M., Ui, M.: Activation of the cori-cycle by epinephrine. *Am J Physiol* 243: 145-155 (1977)
- 47 Lamont, S.L., Patel, D.G., Kalhan, S.C.: Alpha-adrenergic blockade alters whole body leucine metabolism in humans. *J Appl Physiol* 67 (1): 221-225 (1989)
- 48 Landau, B.R., Wahren, J., Chandramouli, V., Shuman, W.C., Ekberg, K., Kalhan, S.C.: Contributions of gluconeogenesis to glucose production in the fasted state. *J Clin Invest*: 378-385 (1996)
- 49 Landau, B.R.: Stable isotope techniques for study of gluconeogenesis in man. *Horm Metab Res* 29: 334-336 (1997)

- 50 Large, V., Soloviev, H., Brunnengraber, H., Beylot, M.: Lactate and pyruvate isotopic enrichments in plasma and tissues of postabsorptive and starved rats. *Am J Physiol* 268: 880-888 (1995)
- 51 Long, C.L., Jeevanandam, M., Kim, B.M., Kinney, J.M.: Whole body protein synthesis and catabolism in septic man. *Am J Clin Nutr* 30: 1340-1344 (1977)
- 52 Mathews, D.E., Motil, K.J., Rohrbaugh, D.K., Burke, J.F., Young, V.R., Bier, D.M.: Measurement of leucine metabolism in man from a primed, continuous infusion of L-[1-13C]leucine. *Am J Physiol* 238: 473-479 (1980)
- 53 Mathews, D.E., Schwarz, H.P., Yang, R.D., Motil, K.J., Young, V.R., Bier, D.M.: Relationship of plasma Leucine and alpha-ketoisocaproate during a 1-[1-13C]Leucine infusion in man: A method for measuring human intracellular leucine tracer enrichment. *Metabol* 31: 1105-1112 (1982)
- 54 Mathews, D.E., Downey, R.S.: Measurement of urea kinetics in humans: a validation of stable isotope tracer methods. *Am J Physiol* 246: 519-527 (1984)
- 55 Mathews, D.E., Cobelli, C.: Leucine metabolism in man: Lessons from modelling. *Journal of parenteral and enteral Nutrition* 15: 86-89 (1991)
- 56 Mc Garry, J., Kuwajima, M., Newgard, C., Forster, D., Katz, J.: From dietary glucose to hepatic glycogen: the fool circle around. *Ann Rev Nutr* 7: 51-73 (1987)
- 57 Miles, J.M., Nissen, S.L., Gerich, J.E., Haymond, M.E.: Effects of epinephrine infusion on leucine and alanine kinetics in humans. *Am J Physiol* 247: 166-172 (1984)
- 58 Miyoshi, H., Shulman, G.I., Peters, E.J., Elahi, D., Wolfe, R.R.: Hormonal control of substrate cycling in humans. *J Clin Invest* 81:1545-1555 (1988)
- 59 Nilson, L.H., Fürst, P., Hultman, E.: Carbohydrate metabolism of the liver in normal man under varying dietary conditions. *Scand J Clin Lab Invest* 32: 331-337 (1973)

- 60 Nurjhan, N., Bucci, A., Perriello, G., Stumvoll, M., Dailey, G., Bier, D., Toft, I., Jennssen, T., Gerich, J.: Glutamine: a major gluconeogenic precursor and vehicle for interorgan carbon transport in man. *J Clin Invest* 95: 272-277 (1995)
- 61 Odessy, R., Goldberg, A.L.: Oxidation of leucine by rat skeletal muscle. *Am J Physiol* 223: 1376-1382 (1972)
- 62 Petersen, K.F., Price, T., Cline, G.W., Rothman, D.L., Shulman, G.I.: Contribution of net hepatic glycogenolysis to glucose production during the early postprandial period. *Am J Physiol* 270: 186-191 (1996)
- 63 Pimenta, W., Nurjhan, N., Stumvoll, M., Gerich, J., Korytkowski, M.: Glykogen: it's mode of formation and contribution to hepatic glucose output in postabsorptive humans. *Diabetologia* 37: 697-702 (1994)
- 64 Porte, D.: A receptor mechanism for the inhibition of insulin release by epinephrine in man. *J Clin Invest* 46: 86-94 (1967)
- 65 Previs, S.F., Fernandez, C.A., Yang, D., Soloviev, M.V., David, F., Brunengraber, H.: Limitation of the massisotopomer distribution analysis of glucose to study gluconeogenesis. *J Biol Chem* 270: 19806-19815 (1995)
- 66 Rizza, R.A., Haymond, M., Cryer, P., Gerich, J.: Differential effects of epinephrine on glucose production and disposal in man. *Am J Physiol* 237: 356-362 (1979)
- 67 Robert, J.J., Bier, D.M., Zhao, X.H., Mathews, D.E., Young, V.R.: Glucose and insulin effects on de-novo aminoacid synthesis in young man. *Metabolism* 31: 1210-1218 (1982)
- 68 Rothman, D.L., Magnusson, I., Katz, L.D., Shulman, R.G., Shulman, G.I.: Quantitation of hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis in fasting humans. *Science* 254: 573-576 (1991)

- 69 Sacca, L., Morrone, G., Cicala, M., Corso, G., Ungaro, B.: Influence of epinephrine, norepinephrine and isoproterenol on glucose homeostasis in normal man. *J Clin Endocrinol Metabol* 50: 680-684 (1980)
- 70 Sacca, L., Vigorito, C., Cicala, M., Corso, G., Sherwin, R.S.: Role of gluconeogenesis in epinephrine stimulated hepatic glucose production in humans. *Am J Physiol*. 245: 294-302 (1983)
- 71 SAS User's guide: Statistics. SAS Institute INC, Cary 1982
- 72 Schwenk, W.F., Beaufrere, B., Haymond, M.W.: Use of reciprocal pool specific activities to model leucine metabolism in humans. *Am J Physiol* 249: 646-650 (1985)
- 73 Shamon, H., Jadde, R., Sherwin, R.S.: Epinephrine induced hypoaminoacidaemia in normal and diabetic human subjects. *Diabetes* 29: 875-881 (1980)
- 74 Siegenthaler, W., Kaufmann, W., Hornbostel, H., Waller, H.D.: *Lehrbuch der Inneren Medizin*. 3.Aufl, Thieme, Stuttgart, S.1240 (1992)
- 75 Silverberg, A.B., Shah, S.D., Haymond, M.W., Cryer, P.E.: Norepinephrine hormone and neurotransmitter in man. *Am J Physiol* 234: 252-256 (1978)
- 76 Sloan, I., Saul, P., Bihler, I.: Influence of adrenalin on sugar transport in soleus, a red skeletal muscle. *Mol Cell Endocr* 10: 3-12 (1978)
- 77 Steel, R.: Influences of glucose loading and of injected insulin on hepatic glucose output. *Ann NY Acad Sci* 82: 420-430 (1959)
- 78 Stumvoll, M., Chintalapudi, U., Periello, G., Welle, S., Gutierrez, O., Gerich, J.: Uptake and release of glucose by the human kidney. *J Clin Invest* 96: 2528-2533 (1995)
- 79 Tappy, L., Cayeux, M.C., Schneiter, P., Schindler, C., Témpler, E., Jequier, E., Chiolero, R.: Effects of lactate on glucose metabolism in healthy subjects and in severely injured hyperglycaemic patients. *Am J Physiol* 268: 630-635 (1995)

- 80 Vaughan, M.: The metabolism of adipose tissue in vitro.
J Lipid Res 2: 293-216 (1961)
- 81 Vogt, J.: Persönliche Mitteilung. Med Universität, Ulm 1999
- 82 Warnke, K., Hildebrandt, R., Günther, K., Langen, U., Gundert-Remy, U.: The pharmacokinetics of the β_2 -Receptor agonist fenoterol in healthy women.
Eur J Clin Pharmacol 43: 663-665 (1992)
- 83 Watters, J.M.: Both inflammatory and endocrine mediators stimulate host responses to sepsis. Arch Surg 121: 179-190 (1986)
- 84 Werneman, J., Brandt, R., Strandell, T., Allgin, L.G., Vinnars, E.: The effect of stress hormones on the interorgan flux of amino acids and on the concentration of free amino acids in skeletal muscle. Clin Nutr 4: 207-216 (1985)
- 85 Whyte, E., Welch, M.J., Sun, T., Sniegosky, L.T., Schaffer, R., Hertz, H.S., Cohen, A.: The accurate determination of serum glucose by isotop dilution mass spectrometry-methods. Biomed Mass Spectrometrie 9: 395-405 (1982)
- 86 Wolfe, R.R.: Tracers in metabolic research: Radioisotope and stable isotope/mass spectrometrie methods. Alan R. Liss, New York, S.255-260 (1984)
- 87 Wolfe, R.R., Shaw, J.H.F., Durkot, M.J.: Effect in sepsis on VLDL-kinetics: Responses in basal state and during glucose infusion.
Am J Physiol 248: 732-740 (1985)
- 88 Wolfe, R.R., Edward, J.P.: Lipolytic response to glucose infusion in human subjects.
Am J Physiol 252: 218-223 (1987)
- 89 Wolfe, R.R., Jahoor, F., Miyoshi, H.: Evaluation of the isotopic equilibration between lactate and pyruvate. Am J Physiol 254: 532-535 (1988)

- 90 Wolfe, R.R., Weber, J.M., Klein, S., Carraro, F.: The role of triglycerid acid cycle in controlling fat metabolism in humans during and after exercise.
Am J Physiol 258: 382-389 (1990)
- 91 Wolfe, R.: Radioactive and stable isotope tracers in biomedicine.
Wiley-Liss, New York, S.23-26, S.49-86, S.119-144, S.317-340 (1992)

7. Danksagungen

Herrn Prof. Dr. M. Georgieff schulde ich Dank dafür, daß ich diese Arbeit unter in Anspruchnahme der ausgezeichneten Unterstützung der Forschungseinrichtungen in seiner Abteilung habe durchführen dürfen. Insbesondere möchte ich mich bei Herrn Priv. Doz. Dr. H. Ensinger bedanken; das Zustandekommen, die praktische Durchführung und die Erstellung dieses Manuskriptes wäre ohne seine wertvolle Unterstützung nicht zustande gekommen.

Mein Dank gilt der Sektion für anästhesiologische Pathophysiologie und Verfahrensentwicklung unter Leitung von Herrn Prof. Dr. P. Rademacher, ausdrücklich danke ich den Mitarbeitern Dr. J. Vogt und U. Wachter für die Unterstützung in der methodischen Diskussion und Analytik, zudem bei Herrn C. Vorwalter, Frau M. Eble, Frau R. Engelhardt, Frau S. Weber. Herrn Prof. Dr. B. Böhm danke ich dafür, daß ich im Labor der Inneren Medizin I in Zusammenarbeit mit Frau S. Schilling RIA-Analysen durchführen konnte.

Für die Betreuung bei der Stabile-Isotopen-Technik sowie für die hervorragende Unterstützung bei der praktischen Durchführung dieser Untersuchung möchte ich mich besonders bei Herrn Dr. H. Hofbauer bedanken.