

## Kurze wissenschaftliche Mitteilungen

### Hepatische Galaktose-Eliminationskapazität bei chronischer Niereninsuffizienz

H. Wernze und F. Wagner

Medizinische Universitätsklinik Würzburg (Direktor: Prof. Dr. H. A. Kühn)

Eingegangen am 22. März 1973

#### *Hepatic Galactose Elimination capacity in Chronic Renal Insufficiency.*

**Summary.** In patients with chronic renal failure ( $n=14$ ) the hepatic galactose elimination capacity (GEC) was estimated after intravenous infusion of 0.5 g/kg D(+)-galactose and by enzymatic determination (galactose dehydrogenase) of the blood disappearance rate. Compared with 20 healthy controls the GEC is significantly reduced ( $5.17 \pm 0.83$  to  $6.94 \pm 0.88$  mg/min/kg,  $p < 0.0005$ ) in patients with renal insufficiency. Normal values for the GEC ( $6.60 \pm 0.90$  mg/min/kg) were found in patients on chronic intermittent hemodialysis. However, improvement of the GEC after a single dialysis was not significant ( $7.00 \pm 0.36$  compared to  $6.42 \pm 0.52$  mg/min/kg,  $p > 0.05$ ). No significant correlation could be demonstrated between blood urea-nitrogen concentration and GEC ( $r = -0.181$ ,  $p > 0.15$ ) nor between serum creatinine levels and GEC ( $r = 0.147$ ,  $p > 0.20$ ). Concerning the absence of morphological liver changes in uremia the results suggest a reversible blockade of the galactose uptake and enzymatic degradation.

**Key words:** Galactose elimination, liver, uremia, dialysis.

**Zusammenfassung.** Die Galaktose-Eliminationskapazität (GEK) der Leber, bestimmt nach i.v. Zufuhr von 0,5 g/kg D (+)-Galaktose und Messung der Blutverschwinderate mittels enzymatischer Analyse, ist bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ( $n=14$ ) gegenüber lebergesunden Kontrollpersonen ( $n=20$ ) herabgesetzt ( $5,17 \pm 0,83$  gegenüber  $6,94 \pm 0,88$  mg/min/kg,  $p < 0,0005$ ). Bei vorangehender chron.-intermittierender Hämodialyse-Behandlung liegt die GEK mit  $6,60 \pm 0,90$  mg/min/kg im Normbereich. Die Verbesserung der GEK nach einmaliger Dialyse ist dagegen nicht signifikant ( $7,00 \pm 0,36$  gegenüber  $6,42 \pm 0,52$  mg/min/kg,  $p > 0,05$ ). Eine Beziehung zwischen Serum-Harnstoff-N-Konzentration und GEK ( $r = -0,181$ ,  $p > 0,15$ ) sowie zwischen Serum-Kreatinin und GEK ( $r = 0,147$ ,  $p > 0,20$ ) war nicht feststellbar. Die Befunde sprechen bei dem Fehlen struktureller Leberveränderungen bei Urämiepatienten bevorzugt für eine Hemmung der Galaktose-Aufnahme bzw. des enzymatischen Abbaus.

**Schlüsselwörter:** Galaktose-Elimination, Leber, Urämie, Dialyse.

Galaktose wird fast ausschließlich in der Leber metabolisiert. Die Messung der Plasmaverschwinderate nach intravenöser [3, 4, 7, 16, 18, 21, 25, 29, 30] oder oraler [1, 7, 10, 11, 20, 22] Belastung wird seit langem als Indikator für Leberzellschädigungen bzw. als quantitatives Maß der Leberzellfunktion [12, 28, 31] angesehen. Wir überprüften das Verhalten der Galaktose-Eliminationskapazität (GEK) bei Kranken mit Niereninsuffizienz, zumal bei dieser Patientengruppe markante Veränderungen der Glucosetoleranz [5, 17, 26] und des hepatischen Farbstofftransports [33] vorliegen.

#### Methodisches

Untersucht wurden 20 lebergesunde Kontrollpersonen (9 Studenten und 11 Klinikpatienten) sowie 20 Kranke mit chronischer Niereninsuffizienz und verschiedenen Grund-

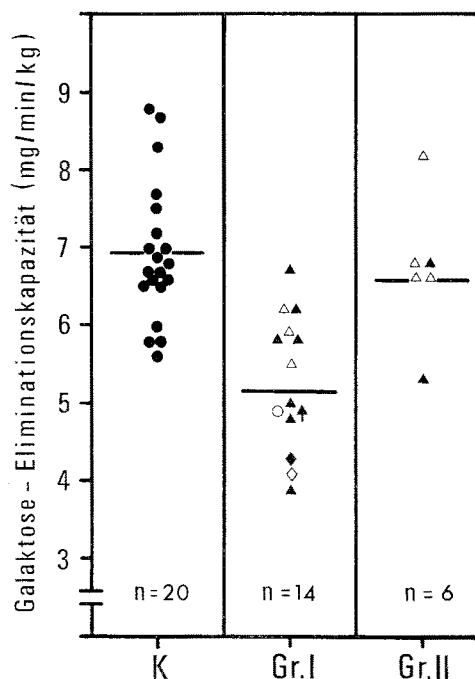


Abb. 1. Einzelwerte und Mittelwerte der GEK bei Kontrollpersonen (K) und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Gr. I: ohne vorangehende Hämodialysebehandlung. Gr. II: mit chron.-intermittierender Hämodialyse. Symbole:  $\blacktriangle$  chron. Pyelonephritis,  $\triangle$  chron. Glomerulonephritis,  $\blacklozenge$  interstitielle Nephritis,  $\diamond$  Cystennieren,  $\circ$  diabetische Glomerulosklerose. (Der Meßpunkt  $\uparrow$  kennzeichnet eine Urämie bei Pyelonephritis mit erhöhter Serum-Transaminase- und alkalischer Phosphatase-Aktivität)

erkrankungen (vgl. Abb. 1). Die Harnstoff-N-Konzentration schwankte zum Untersuchungszeitpunkt zwischen 13,6 und 210 mg-% (Durchschnittswert: 78,1 mg-%), Serumkreatinin zwischen 1,12 und 13,2 mg-% (Durchschnittswert: 7,1 mg-%). Gemessene Inulin-Clearance- ( $n=9$ ) und PAH-Clearance-Werte ( $n=6$ ) waren in einem großen Streubereich eingeschränkt (Inulin-Clearance von 4,6–49,3 ml/min, PAH-Clearance von 7,6–350 ml/min<sup>1</sup>). Nur bei einer Patientin mit chronischer Pyelonephritis waren SGOT (78 mU/ml), SGPT (84 mU/ml) und alkalische Phosphatase (350 mU/ml), das Serum-Bilirubin bei keinem Fall über 1,0 mg-% erhöht.

Die Galaktose-Belastung (0,5 g/kg über 5 min infundiert, 25%ige Lsg.) erfolgte morgens nüchtern, die Bestimmung der Verschwinderate über 60 min (Vollblut), die enzymatische Analyse mit Galaktose-Dehydrogenase (Test Nr. 15921 Biochemica Boehringer). Die Berechnung der GEK, in die auch

1 Prof. Dr. A. Heidland.

die renal ausgeschiedene Galaktosemenge eingeht, erfolgte nach den Angaben von Tygstrup [28, 31].

### Ergebnisse

Die Galaktose-Konzentrationen im Nüchternblut Nierenkranker und lebergesunder Kontrollpersonen differieren nicht ( $0,71 \pm 0,90$  mg-%, und  $0,77 \pm 0,78$  mg-%). Vergleicht man die GEK bei der Gruppe Niereninsuffizienter mit der Kontrollgruppe, so findet sich im Durchschnitt eine signifikante ( $p < 0,0005$ ) Herabsetzung auf  $5,17 \pm 0,83$  gegenüber  $6,94 \pm 0,88$  mg/min/kg (Abb. 1, Gr. I). 6 Einzelfälle des Nierenkollektivs fallen in den unteren Streubereich der Kontrollgruppe. Die GEK bei der einzigen Patientin mit erhöhten Serum-Fermentwerten betrug 4,9 mg/min/kg. Unter Ein-schluß weiterer 6 Patienten, die 18–276mal chronisch-intermittierend hämodialysiert worden waren, ergibt sich ein Durchschnitt des Gesamtkollektivs ( $n=20$ ) von  $5,68 \pm 1,1$  mg/min/kg ( $p < 0,0005$ ). Gesondert berechnet liegt der Mittelwert für diese Patientengruppe mit  $6,60 \pm 0,9$  mg/min/kg im Normbereich (Abb. 1, Gr. II). Vor und nach 8–10stündiger Dialyse an 5 Patienten durchgeführte Kontrollbestimmungen der GEK ergaben eine nicht signifikante ( $p > 0,05$ ) Zunahme von  $6,42 \pm 0,57$  auf  $7,0 \pm 0,36$  mg/min/kg.

### Diskussion

Der Galaktoseumsatz in der Leber erfolgt in mehreren Schritten. Nach Bildung von Galaktose-1-Phosphat und anschließend von UDP-1-Galaktose wird in der durch UDP-Galaktose-4-Epimerase katalysierten Reaktion UDP-1-Glucose gebildet. Dieses Schlüsselenzym des Galaktosemetabolismus wird durch Anstieg des NADH<sub>2</sub>/NAD-Quotienten wie z. B. unter Alkoholeinfluß [8, 15, 23, 27] gehemmt, was zu einer entsprechenden reversiblen Herabsetzung der Galaktose-Elimination [27] führt. Mit der GEK wird demnach nicht nur die funktionell aktive Zellmasse, sondern ebenso der Redox-Zustand des Leberparenchyms erfaßt [8, 18, 23, 32].

Die Herabsetzung der GEK bei Kranken mit Niereninsuffizienz auf durchschnittlich 76,2% der Norm ist bemerkenswert und liegt nur gering oberhalb des Mittelwertes einer eigenen Cirrhosegruppe<sup>2</sup> ( $4,58 \pm 1,51$  mg/min/kg,  $n=17$ ). Bei den fehlenden oder nur geringfügigen morphologischen Leberveränderungen Urämiekranker [6, 24] kann am ehesten eine enzymatische „Blockade“ vermutet werden. Die Galaktose-Utilisationsstörung ist, wie die Verbesserung nach wiederholter Dialysebehandlung zeigt, reversibel. Welche der bei Urämie vermehrt anfallenden harnpflichtigen Substanzen hierfür in Frage kommen, ist indessen unklar. Eine Korrelation zur Höhe der Harnstoff-N- ( $r = -0,181$ ,  $p > 0,15$ ) und der Kreatinin-Konzentration im Serum ( $r = 0,147$ ,  $p > 0,20$ ) läßt sich nicht nachweisen. Auch bestehen keine Zusammenhänge zur Art der renaln Grunderkrankung und Dauer der urämischen Stoffwechselstörung. Die vielfach nachgewiesene und komplexe, durch Dialyse reversible [9, 13, 14] Verminderung der Glucosetoleranz bei Niereninsuffizienz ist ebenfalls nicht durch eine der bekannten Urämiesubstanzen verursacht [2, 19]. Unsere Befunde stellen eine Bestätigung einer erstmals von Cohen (1962) durchgeführten Untersuchungsserie dar, der bei 10 Urämiepatienten eine pathologische Galaktose-Plasma-verschwinderate nachgewiesen hat. Erhöhte Nüchtern-Galaktosewerte (bis 70 mg-%!) mit der vom Autor benutzten unspezifischen reduktometrischen Methode konnten von uns bei der enzymatischen Analyse nicht gemessen werden.

Nach unseren Befunden ist die Messung der hepatischen GEK nicht uneingeschränkt als stationärer Parameter zur quantitativen Erfassung der funktionierenden Zellmasse anzusehen. Die herabgesetzte GEK bei Nierenkranken charakterisiert nur selten strukturelle Veränderungen, sondern wahrscheinlich häufiger eine passagere Blockade der cellulären Galaktoseaufnahme und -utilisation. Allgemein-diagnostisch verdienen renale Funktionsstörungen bei der Interpretation

der GEK bei Kranken mit Leberinsuffizienz besondere Beachtung.

### Literatur

1. Avenarius, H. J., Gutjahr, L.: Orale Galaktosetoleranztest als Leberfunktionsprobe. *Med. Klin.* **66**, 1734 (1971).
2. Balestri, P. L., Rindi, P., Biagini, M., Giovanetti, S.: Effects of uraemic serum, urea, creatinine and methylguanidine on glucose metabolism. *Clin. Sci.* **42**, 395 (1972)
3. Bernstein, L. M., Wheeler, J. X., Bond, E. E., Rohmsdahl, M., Dougherty, N.: The blood galactose disappearance curve as a test of liver function. *Gastroenterology* **39**, 293 (1960)
4. Böhmer, R., Rommel, K.: Validität des intravenösen Galaktosetoleranztestes für die Diagnostik der Lebercirrhose. *Acta hepato-gastroenterol.* **19**, 344 (1972)
5. Cohen, B. D.: Abnormal carbohydrate metabolism in renal disease. Blood glucose unresponsiveness to hypoglycemia, epinephrine, and glucagon. *Ann. intern. Med.* **57**, 204 (1962)
6. Faludi, G., Siegler, P.: Leberveränderungen bei Nierenkranken. *Z. ges. inn. Med.* **10**, 874 (1955)
7. Förster, H., Haslbeck, M., Mehnert, H.: Untersuchungen an Gesunden und an leberkranken Patienten nach intravenöser und oraler Galaktosebelastung. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **73**, 245 (1967)
8. Forsander, O. A.: The galactose tolerance as a measurement of the Redox potential of the liver. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **18**, Suppl. 92 (1966)
9. Hampers, C. L., Soeldner, I. S., Doak, P. B., Merrill, I. P.: Effect of chronic renal failure and hemodialysis on carbohydrate metabolism. *J. clin. Invest.* **45**, 1719 (1966)
10. Haslbeck, M., Förster, H., Mehnert, H., Holzer, E.: Zur Verlaufskontrolle der Hepatitis epidemica bei Anwendung einer neuartigen Galaktosebelastungsprobe. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **76**, 1109 (1970)
11. Hennecke, A., König, K. J., Südhof, H.: Orale Galaktosetoleranztest bei Leberkrankheiten. *Dtsch. med. Wschr.* **97**, 109 (1972)
12. Heri, M., Bircher, J.: Die Galaktose-Eliminationskapazität, ein zuverlässiger Test zur quantitativen Erfassung der Leberfunktion. *Schweiz. med. Wschr.* **101**, 735 (1971)
13. Hübner, W., Diemer, A., Freiberg, J.: Das Verhalten der urämischen Hyperlipämie und Glukosetoleranzstörung unter chronisch-intermittierender Hämodialyse-Behandlung. *Med. Welt* **23**, 1415 (1972)
14. Hutchings, R. H., Hegstrom, R. M., Scribner, B. H.: Glucose intolerance in patients on long-term intermittent dialysis. *Ann. intern. Med.* **65**, 275 (1966)
15. Isselbacher, K. J., Krane, S. M.: Studies on the mechanism of the inhibition of galactose oxidation by ethanol. *J. biol. Chem.* **236**, 2394 (1961)
16. Kielhorn, A., Gladtko, E.: Die Stoffwechselkinetik der Galaktose beim Kind. *Dtsch. med. Wschr.* **97**, 462 (1972)
17. Luke, R. G., Dinwoodie, A. J., Linton, A. L., Kennedy, A. C.: Fructose and glucose tolerance in uremia. *J. Lab. clin. Med.* **64**, 731 (1964)
18. Mehnert, H., Haslbeck, M., Förster, H.: Über den Wert der Galaktosebelastungsprobe bei enzymatischer Bestimmung der Galaktose im Blut. *Dtsch. med. Wschr.* **93**, 1899 (1968)
19. Renner, D., Heintz, R.: Untersuchungen des Zellstoffwechsels im Serum von Kranken mit Urämie. *Klin. Wschr.* **44**, 1204 (1966)
20. Rommel, K., Grimm, K.: Orale Galaktosetoleranztest, diagnostische Kriterien und biologische Streuung bei Lebergesunden und Leberkranken. *Med. Klin.* **61**, 1735 (1966)
21. Rommel, K., Böhmer, R., Adam, W. E.: Der intravenöse Galaktosetoleranztest als Leberfunktionsprobe. *Schweiz. med. Wschr.* **97**, 484 (1967)
22. Rommel, K., Bernt, E., Schmitz, F., Grimm, K.: Enzymatische Galaktosebestimmung im Blut und oraler Galaktose-Toleranztest. *Klin. Wschr.* **46**, 936 (1968)

<sup>2</sup> Gemeinsame Untersuchungen mit H. Fischer.

23. Salaspuro, M. P.: Ethanol inhibition of galactose oxidation as related to the Redox state of the fatty liver. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 18, Suppl. 92, 145 (1966)
24. Schimmelpfennig, W., Schimmelpfennig, R., Kranz, D., Buder, H. W., Buchali, K.: Über die Leberbeteiligung bei der terminalen chronischen Niereninsuffizienz. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* 25, 723 (1970)
25. Tengström, B.: An intravenous galactose tolerance test with an enzymatic determination of galactose. A comparison with other diagnostic aids in hepatobiliary diseases. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 18, Suppl. 92, 132 (1966)
26. Teuscher, A., Fankhauser, S., Küffer, F. R.: Untersuchungen zum Kohlenhydratstoffwechsel bei Niereninsuffizienz. *Klin. Wschr.* 41, 706 (1963)
27. Tygstrup, N., Lundquist, F.: The effect of ethanol on galactose elimination in man. *J. Lab. clin. Med.* 59, 102 (1962)
28. Tygstrup, N.: Determination of hepatic galactose elimination capacity after a single intravenous injection in man. *Acta physiol. scand.* 58, 162 (1963)
29. Tygstrup, N.: The galactose elimination capacity in control subjects and in patients with cirrhosis of the liver. *Acta med. scand.* 175, 281 (1964)
30. Tygstrup, N.: The galactose elimination capacity in relation to clinical and laboratory findings in patients with cirrhosis. *Acta med. scand.* 175, 291 (1964)
31. Tygstrup, N.: Determination of hepatic elimination capacity ( $L_m$ ) of galactose by single injection. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 18, Suppl. 92, 118 (1966)
32. Tygstrup, N., Schmidt, A., Thieden, H. J. D.: The galactose utilization rate in liver slices from man and rat and its relation to the lactate / Pyruvate ratio of the medium. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 28, 27 (1971)
33. Wernze, H., Spech, H.-J.: Untersuchungen über Speicherkapazität und Transportmaximum der Leber für Bromsulphthalein bei chronischer Niereninsuffizienz. *Klin. Wschr.* 49, 1318 (1971)

Prof. Dr. H. Wernze  
cand. med. F. Wagner  
Medizinische Universitätsklinik  
D-8700 Würzburg  
Josef Schneider-Straße 2  
Bundesrepublik Deutschland

## Buchbesprechungen

**Chirurgische Differentialdiagnostik.** Hrsg. von Karl Vosschulte und Ludwig Zukschwerdt. Bearb. von P. C. Alnor, H. Anacker, W. H. Becker u. a. Stuttgart: Georg Thieme 1972. XII, 859 S., 522 Abb. u. 99 Tab. Geb. DM 188,—.

Den bekannten Lehrbüchern der Differentialdiagnostik innerer Erkrankungen ist — unter der Redaktion zweier so erfahrener Chirurgen wie Vosschulte und Zukschwerdt, vor allem getragen von Autoren des Hamburger und Gießener Arbeitskreises, ergänzt durch namhafte Sachkenner aus anderen Universitäten und Großkliniken — eine chirurgische Differentialdiagnostik gefolgt. Meines Wissens handelt es sich um das erste Werk dieser Art im deutschen Schrifttum. Deshalb sollen statt der getrennten Würdigung der durchweg guten, z. T. hervorragenden (z. B. Magen-Darm-Kanal, Knochen) Kapitel mehr das Werk als Ganzes besprochen werden. In einer Differentialdiagnostik liegt verständlicherweise die Hauptschwierigkeit in der Entscheidung, ob man von den Symptomen ausgeht und die z. T. ganz verschieden lokalisierten Krankheiten entwickelt, oder ob man die wesentlichen Krankheiten und ihre Abgrenzung in den Vordergrund stellt. Die meisten deutsch- und fremdsprachigen Lehrbücher der Differentialdiagnostik sind zu Kompromissen gelangt, die nicht immer voll befriedigen konnten. In dem Buch von Vosschulte und Zukschwerdt liegt der Schwerpunkt auf den einzelnen Krankheiten, die sich an relativ kurze Übersichten der Symptome anschließen. Dies mag in Einzelfällen das Aufsuchen von seltenen oder in anderen Organen lokalisierten Erkrankungen bei bestimmten Symptomen erschweren, erleichtert dafür ungemein die systematische Lektüre. Einzelne Kapitel, wie etwa die über Schock und Kollaps, Blutungsübel, Erkrankungen des Herzens u. a. sind verständlicherweise in den internistischen Lehrbüchern in ähnlicher Form und z. T. ausführlicher dargestellt. Dafür gewinnt der chirurgisch tätige Kollege eine geschlossene Darstellung aller ihn interessierenden Gebiete, während der Internist zusätzlich zu den Büchern seines Fachgebietes bei bevorzugt chirurgischen Erkrankungen reiche zusätzliche Informationen erhält. Ein Vergleich einer internistischen Differentialdiagnostik mit dem vorliegenden Buch zeigt auch die weiten und fließenden gemeinsamen Grenzen der beiden großen Fächer. Gliederung, Druck, Übersichtlichkeit, Tabellen, halb-schematische Zeichnungen und Röntgenbilder sind vorbildlich.

Allen Kapiteln schließt sich weiterführende Literatur, dem gesamten Buch eine Tabelle der wichtigsten Normalwerte klinisch-chemischer Untersuchungen (aus der Feder von Kühnau) an. Den operativ tätigen Kollegen kann, soweit dies der Rezensent zu beurteilen vermag, das Buch als zuverlässiger Berater in differentialdiagnostischen Problemen empfohlen werden. Auch der Internist sollte sich dieses Buch anschaffen, da es eine wertvolle Ergänzung und Erweiterung der internistischen differentialdiagnostischen Werke darstellt.

Gross (Köln)

**Nucleic acid hybridization in the study of cell differentiation.** Edit. by H. Ursprung. With contribut. of M. Birnstiel, I. R. Brown, R. B. Church, R. C. C. Huang, K. H. Kim, I. Purdom, M. M. Smith, D. M. Steffensen, H. Tobler, R. Williamson and D. E. Wimber. (Results and Problems in Cell Differentiation. Edit.: W. Beermann, J. Reinert and H. Ursprung. Vol. 3.) Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1972. IX, 76 S. u. 29 Abb. Geb. DM 36,—.

Hybridisierungsexperimente zwischen DNA-RNA sind von großer Bedeutung für Untersuchungen zur Zelldifferenzierung. Sie erlauben Aussagen über den Prozentsatz repetitiver und nicht repetitiver DNA im Genom. Weiterhin kann mit dieser Methode geklärt werden, ob alle somatischen Zellen das gesamte ererbte Genmaterial enthalten, oder ob während der Differenzierungsvorgänge Verluste auftreten. Schließlich sind Entwicklungen im Gange, die es gestatten, Gene ohne den mühsamen Umweg über Kopplungsstudien direkt auf dem Chromosom zu lokalisieren. — Der vorliegende Band gibt 6 Arbeiten wieder, die sich mit verschiedenen Aspekten der oben genannten Themen befassen. Alle Arbeiten lassen erkennen, daß sich die Hybridisierungstechnik noch in der Entwicklung befindet und die Grenzen ihrer Aussagefähigkeit noch nicht definiert sind. Ausreichende Referenzen erlauben dem Leser die weitere Orientierung, auch in methodischer Hinsicht. Leider wurde aus Platzgründen auf eine eingehende Darstellung der Methode verzichtet. Auch eine Darstellung von Experimenten mit Nucleinsäuren aus Tumorzellen und deren Hybridisierungsverhalten wird vermißt, trotzdem kann man aus diesem Bändchen manche Anregung gewinnen.

M. Eulitz (München)