

## ÜBER DIE WIRKUNGEN DES L-DOPA BEIM MENSCHEN UND DEREN BEEINFLUSSUNG DURCH RESERPIN, CHLORPROMAZIN, IPRONIAZID UND VITAMIN B<sub>6</sub>\*

Von

R. DEGKWITZ, R. FROWEIN, C. KULENKAMPPF und U. MOHS

Aus der Nervenklinik der Stadt und Universität Frankfurt a. M. (Direktor: Prof. Dr. J. ZUTT)

Seit mehreren Jahren bemüht man sich um die Feststellungen von Stoffwechselveränderungen, die durch die Applikation einiger Psychopharmaka verursacht werden. Hierbei fanden die Beziehungen zu den biogenen Aminen besonderes Interesse. In diesen Zusammenhang gehören auch die hier mitgeteilten Untersuchungsergebnisse. Sie befassen sich mit den Wirkungen der Injektion von L-Dioxyphenylalanin (Dopa) beim Menschen und deren Beeinflussung durch vorhergehende Verabfolgung von Reserpin, Chlorpromazin, dem Monoaminoxidasehemmer Iproniazid, Vitamin B<sub>6</sub> und einigen Hypnotica. Es erschien deshalb wissenswert, wie der Mensch vor und während der Behandlung mit den genannten Pharmaka auf Dopa reagiert, weil CARLSSON, LINDQUIST und MAGNUSSON bei Tierversuchen feststellen konnten, daß Dopa die Folgen einer Reserpinbehandlung aufzuheben vermag<sup>6</sup>. Wenn sich auch aus bereits vorliegenden Tierexperimenten und aus dem Studium des Adrenalins und des Noradrenalins die bei unseren Versuchen zu erwartenden Ergebnisse weitgehend voraussagen ließen, so bleibt doch zu berücksichtigen, daß sich das Dopa von den aus ihm entstehenden Catecholaminen (Adrenalin und Noradrenalin)<sup>4</sup> unter anderem durch seine Fähigkeit unterscheidet, aus dem Blut in die Gehirnzellen zu gelangen<sup>6</sup>. Angaben über den Einfluß der Catecholamine auf den Kreislauf und die bei hohen Dosen auftretenden Mißempfindungen können den Lehrbüchern der Pharmakologie entnommen werden<sup>8, 14</sup>. Erbrechen bei Hunden beobachteten SZAKACS und CANNON<sup>16</sup>, sobald sie mit einer L-Noradrenalininfusion mehr als 2 mg/kg Körpergewicht und Minute verabfolgten. Aus anderen Tierexperimenten geht hervor, daß Reserpin keine sicheren arterenolytischen und adrenolytischen Wirkungen entfaltet<sup>1, 2, 13, 15</sup>. Am Herz-Lungen-Präparat von mit Reserpin behandelten Hunden soll der Einfluß des Noradrenalins verstärkt worden sein, jedoch war der Einfluß des Dopamins bei der gleichen Versuchsanordnung vermindert<sup>3</sup>. Nimmt man die Erfahrungen von BOCK und MÜLLER<sup>5</sup> hinzu, die bei ihren Beobachtungen am Menschen auch keine adrenolytische oder noradrenolytische Wirkung des Reserpins finden konnten, dann ist nicht zu erwarten, daß die Kreislaufeffekte des Dopa durch Reserpin nennenswert verändert werden. Wohl aber vermag das Chlorpromazin die pressorischen Wirkungen von Adrenalin und Noradrenalin zu hemmen<sup>12, 14</sup>. Die antiemetischen Eigenschaften des Chlorpromazins beschrieben ISAACS und McARTHUR<sup>10</sup>. Vitamin B<sub>6</sub> katalysiert in Form von Pyridoxalphosphat die Dopa-Decarboxylase bei der Bildung der Catecholamine aus den Vorstufen<sup>9</sup> und kann in dieser Weise Einfluß auf die Kreislaufeffekte des Dopa gewinnen. Wenn FRIEND u. Mitarb.<sup>7</sup> keine

Veränderungen der Kreislaufwirkungen von Adrenalin und Noradrenalin nach Iproniazidgaben beim Menschen fanden, dann ist dies wohl die Folge einer zu geringen Vorbehandlung von 2 Tagen mit 10 mg/kg Körpergewicht. Im Tierexperiment potenzierte Iproniazid den Einfluß der beiden Catecholamine<sup>11</sup>.

### *Eigene Versuchsanordnung*

Bei den Versuchspersonen handelte es sich um körperlich, insbesondere kreislaufmäßig gesunde Patienten mit psychischen Krankheiten und um den Versuchsleiter. Von einem 52jährigen Manne abgesehen war keiner der Probanden älter als 47 Jahre.

Der Blutdruck wurde in der allgemein üblichen unblutigen Weise nach RIVA-ROCCI am Oberarm gemessen. Die Puls- und Blutdruckmessungen wurden in Anpassung an die jeweilige Situation in 1—5minütigen Abständen vorgenommen.

Zubereitung der Dopa-Lösung: L-Dopa wurde in physiologischer Kochsalzlösung gelöst (etwa 10 mg/cm<sup>3</sup>). Um den Lösungsvorgang zu beschleunigen, wurde die Kochsalzlösung zum Sieden gebracht, dann von der Flamme genommen, zu der abgewogenen Menge Dopa geschüttet und schließlich vorsichtig geschüttelt. Nachdem sich das Pulver gelöst hatte, wurde die Mischung unter fließendem Wasser gekühlt und innerhalb der nächsten 10 min intravenös injiziert.

### *Untersuchungen mit L-Dopa allein*

Neun Personen, die keine Medikamente einnahmen, erhielten insgesamt 14mal L-DOPA in Dosen von 50—350 mg je Person. Bei 200 mg je Person (etwa 3 mg/kg Körpergewicht) deutete sich eine geringe Erhöhung des systolischen Blutdruckes an. Durch einfache Blindversuche mit physiologischer Kochsalzlösung ließ sich dieser Effekt nicht erzielen. Mit einer Steigerung der Dopa-Dosis verband sich eine Verstärkung der Blutdruckveränderung. Die Pulsfrequenz nahm nach den Injektionen in der Regel nur wenig zu. Bei 270 mg klagten alle Personen über Mißbefinden, eine erbrach ein wenig. Dieses Mißbefinden ist durch eine eigenartige dumpfe Übelkeit und durch vegetative Begleiterscheinungen wie starkes, pochendes Herzklopfen, gelegentlichen Schweißausbruch und Angstgefühle gekennzeichnet und ist individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt. Nach der Injektion von 350 mg Dopa kam es stets zum Erbrechen neben dem eben geschilderten Unbehagen.

Von einem Freiwilligen, der sich besonders beeinträchtigt fühlte, stammt folgende Schilderung (Auszug aus dem Protokoll):

Zwei Minuten nach der Injektion: „Die Gefäße schlagen fühlbar am Hals, im Kopf, in der Magen- und Nierengegend. Ich bin ängstlich, ohne sagen zu können, ob infolge des fast schmerzhaften Pochens des Pulses oder unabhängig davon. Der Magen fühlt sich ganz eigenartig an — wie bei einer großen Aufregung. Vielleicht ist es auch wie beim 1. Sprung vom „3 m-Brett“, wenn sich die Folgen der Angst mit denen der Fallbeschleunigung mischen.“

Drei Minuten nach der Injektion von 350 mg L-Dopa: „Übelkeit sitzt im ganzen Körper, behindert jeden Gedanken.“  
Zehn Minuten nach Injektion: „Ich bin erstaunt, daß der Blutdruck noch immer fast so hoch ist, wie in der 3. min,

\* Die Untersuchungen wurden mit freundlicher Unterstützung der Firma C. F. Boehringer & Söhne GmbH., Mannheim, durchgeführt, die uns unter anderem Dopa und Reserpin (Sedaraupin) zur Verfügung stellte. Bei einem Teil der Untersuchungen hat unser früherer Mitarbeiter C. WICHERT mitgewirkt.

denn mein augenblicklicher Zustand ist wesentlich besser erträglich. Ich bin nur etwas erschöpft und möchte ruhen.“ Fünfzehn Minuten nach der Injektion: „Ganz plötzlich muß ich mich übergeben. Es kommt fast überraschend, ohne sich lange vorher anzumelden. Es ist anstrengend, vielleicht, weil ich aus meinem nüchternen Magen kaum etwas herausbringen kann.“

Die Pulsfrequenz erhöhte sich beim Erbrechen ein wenig (4—8 Schläge/min), wahrscheinlich infolge der Bewegungen, die nötig sind, um sich über die Brechschale zu beugen. Eine Blutdrucksteigerung durch das Erbrechen ergab sich nur selten. Wohl aber trat die Emesis vielfach auf, nachdem der Blutdruck seinen höchsten Wert erreicht hatte. Außerdem wurde sie häufig während des Blutdruckabfalles beobachtet. Meist kam das Erbrechen unerwartet und schlagartig, wie auch aus der angeführten Schilderung hervorgeht. Nur unmittelbar nach der Injektion traten im EKG flüchtige Frequenzsteigerungen und eine leichte Verlängerung des a-v-Intervalls hervor. Soweit die abgeleiteten EEG nicht durch die Unruhe infolge von Übelkeit und Erbrechen überhaupt unverwertbar blieben, zeigten sie keine Veränderungen.

*Untersuchungen mit L-Dopa nach Reserpinvorbehandlung*

22 Personen erhielten an verschiedenen Tagen (1.—27. Tag) einer Kur mit Reserpin (durchschnitt-

lich 15 mg/die) insgesamt 35mal 350 mg L-Dopa. Wie die Tabelle und die beigelegte Kurve zeigen, wurden durch diese Vorbehandlung die Einflüsse des Dopa auf Pulsfrequenz, Blutdruck und Erbrechen nicht ver-

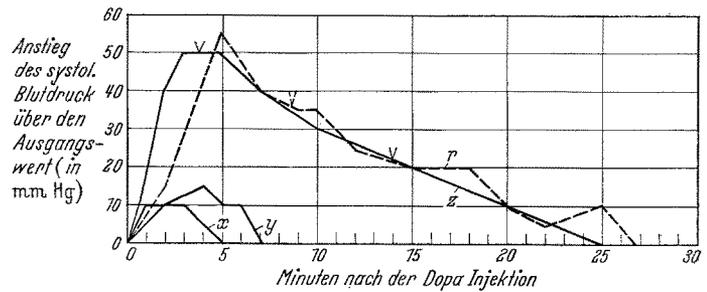


Abb. 1. Beispiel für das Verhalten des systolischen Blutdruckes und das Auftreten von Erbrechen nach verschiedenen hohen L-Dopa-Dosen und nach Vorbehandlung mit Reserpin. x Anstieg des systolischen Blutdruckes nach 200 mg L-Dopa; y Anstieg des systolischen Blutdruckes nach 270 mg L-Dopa; z Anstieg des systolischen Blutdruckes nach 350 mg L-Dopa; — — — r Anstieg des systolischen Blutdruckes nach 350 mg L-Dopa bei einem Patienten, der 9 Tage mit 15 mg Reserpin/die vorbehandelt worden war; V Erbrechen

ändert. Lediglich das Mißempfinden war etwas weniger ausgeprägt.

Gelegentlich bereits am 4. Tag der Reserpinkur (2mal bei 5 Untersuchungen zu diesem Zeitpunkt), regelmäßig ab 5. Tag, gaben die Patienten an, daß die während der Reserpinbehandlung aufgetretene „Sedierung“ für 2—3 Std nach der Dopa-Injektion

*Tabelle der Durchschnittswerte*

	Ohne Vorbehandlung	Nach Vorbehandlung mit					Ohne Vorbehandlung	Nach Vorbehandlung mit				
		Reserpin	Chlorpromazin	Vitamin B <sub>6</sub>	Iproni-azid	Hypnotica		Reserpin	Chlorpromazin	Vitamin B <sub>6</sub>	Iproni-azid	Hypnotica
<i>Bei L-Dopa-Dosen von 350 mg</i>												
a) Maximaler Anstieg des systolischen Blutdruckes über den Ausgangswert (in mm Hg)	50	50,6	10			67	18					
b) Maximale Zu- oder Abnahme der Pulsfrequenz über bzw. unter den Ausgangswert (in Schlägen/min)	+10	+10	+8			+7	+6,3					
c) Dauer der Blutdruck-erhöhung (in min)	30	29	8			28	7					
d) Dauer der Pulsveränderung (in min)	13	13	4			22	4					
e) Dauer des Mißbefindens (in min)	40	30,7	2				12					
f) Erbrechen	+	+	0			+	(+?)					
<i>Bei L-Dopa-Dosen von 270 mg</i>												
a) Maximaler Anstieg des systolischen Blutdruckes über den Ausgangswert (in mm Hg)	12					31	0				27	
b) Maximale Zu- oder Abnahme der Pulsfrequenz über bzw. unter den Ausgangswert (in Schlägen/min)	+6,6					+5,4	0				-11	
c) Dauer der Blutdruck-erhöhung (in min)	5					19	0				> 50	
d) Dauer der Pulsveränderung (in min)	3					5	0				> 20	
e) Dauer des Mißbefindens (in min)	1					0,7	0				0	
f) Erbrechen	0					0	0				0	
<i>Bei L-Dopa-Dosen von 200 mg</i>												
a) Maximaler Anstieg des systolischen Blutdruckes über den Ausgangswert (in mm Hg)	12					31	0				27	
b) Maximale Zu- oder Abnahme der Pulsfrequenz über bzw. unter den Ausgangswert (in Schlägen/min)	+6,6					+5,4	0				-11	
c) Dauer der Blutdruck-erhöhung (in min)	5					19	0				> 50	
d) Dauer der Pulsveränderung (in min)	3					5	0				> 20	
e) Dauer des Mißbefindens (in min)	1					0,7	0				0	
f) Erbrechen	0					0	0				0	
<i>Bei L-Dopa-Dosen von 50 mg</i>												
a) Maximaler Anstieg des systolischen Blutdruckes über den Ausgangswert (in mm Hg)	12					31	0				27	
b) Maximale Zu- oder Abnahme der Pulsfrequenz über bzw. unter den Ausgangswert (in Schlägen/min)	+6,6					+5,4	0				-11	
c) Dauer der Blutdruck-erhöhung (in min)	5					19	0				> 50	
d) Dauer der Pulsveränderung (in min)	3					5	0				> 20	
e) Dauer des Mißbefindens (in min)	1					0,7	0				0	
f) Erbrechen	0					0	0				0	

von 350 mg vermindert oder verschwunden sei. Dieser Befund ergab sich bei 19 Untersuchungen an 15 Patienten. Einmal konnte er nicht erhoben werden. Meistens äußerten sich die Untersuchten nach dem Abklingen der durch L-Dopa bedingten Mißempfindungen etwa wie folgt: „Ich fühle mich wohler als in den letzten Tagen. Die Abgeschlagenheit und die Schwere der Glieder sind weg. Ich bin frisch und habe Lust, mich

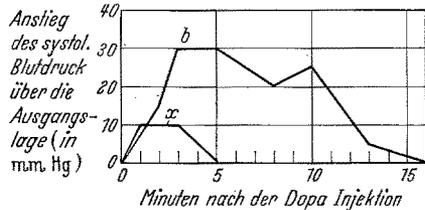


Abb. 2. Beispiel für das Verhalten des systolischen Blutdruckes nach Injektion von 200 mg L-Dopa bei einem Patienten vor und nach einer Behandlung mit Vitamin B<sub>6</sub>. *a* Anstieg des systolischen Blutdruckes nach 200 mg L-Dopa; *b* Anstieg des systolischen Blutdruckes nach 200 mg L-Dopa, bei der gleichen Person nach einer Vorbehandlung mit 240 mg Vitamin B<sub>6</sub>/die für 2 Tage. Außerdem wurden unmittelbar vor der Dopa-Injektion noch 200 mg des Vitamins intravenös gegeben

zu beschäftigen.“ Der Untersucher konnte beobachten, daß die Patienten gesprächiger wurden. Ihre verschlafenen, etwas gedunsenen Gesichter erhielten einen frischen, lebendigen Ausdruck. Ihre langsamen, trägen Bewegungen wurden freier und flotter. Die Kranken, die durch Reserpin bettlägerig geworden waren, standen auf und beteiligten sich an der Unter-

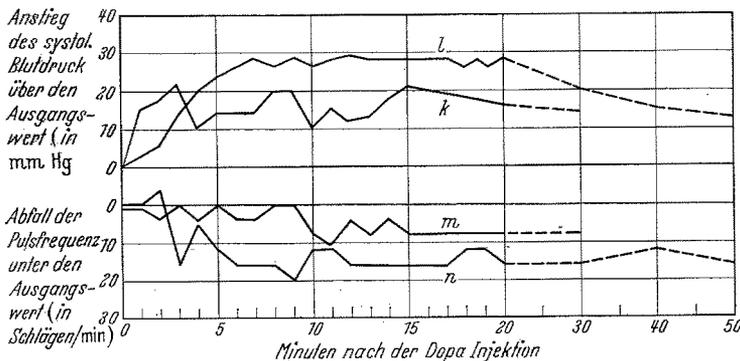


Abb. 3. Beispiel für den Anstieg des systolischen Blutdruckes über und den Abfall der Pulsfrequenz unter den Ausgangswert nach L-Dopa-Injektion während einer Iproniazidkur mit 150 mg/die. *k* Anstieg des systolischen Blutdruckes nach 20 mg L-Dopa und 12 Tagen Vorbehandlung mit 150 mg Iproniazid/die; *l* Anstieg des systolischen Blutdruckes nach 50 mg L-Dopa und 16 Tagen Vorbehandlung mit 150 mg Iproniazid/die; *m* Abfall der Pulsfrequenz nach 20 mg L-Dopa und 12 Tagen Vorbehandlung mit 150 mg Iproniazid/die; *n* Abfall der Pulsfrequenz nach 50 mg L-Dopa und 16 Tagen Vorbehandlung mit 150 mg Iproniazid/die. Es handelte sich immer um die gleiche Person. Ohne Vorbehandlung ließ sich eine Wirkung von 50 mg L-Dopa auf Blutdruck und Pulsfrequenz nicht erkennen

haltung im Gemeinschaftsraum. Mit Mengen von 270 mg Dopa ließ sich der geschilderte „Weckeffekt“ nur bei 3 Patienten erzielen, die am Tage zuvor bereits einmal eine 350 mg-Dosis erhalten hatten. Bei 3 Personen, die zunächst 270 mg und erst am folgenden Tag die höhere Dopa-Dosis bekamen, verminderten die 270 mg die Reserpin-Wirkungen nicht. Wohl aber tat dies dann am nächsten Tag die höhere Dosis von 350 mg.

#### Untersuchungen mit L-Dopa nach Chlorpromazinbehandlung

Zehnmals wurde Dopa an Personen gegeben, die Chlorpromazin (durchschnittlich 380 mg/die) erhielten. Bei ihnen waren die sonst nach 350 mg L-Dopa auf-

tretende typische Steigerung des systolischen Blutdruckes sowie das Mißbefinden und das Erbrechen wenig ausgeprägt oder fehlten ganz. Die Untersuchungen wurden am 3.—7. Tag der Chlorpromazinkuren vorgenommen. Dabei trat der hemmende Effekt des Phenothiazins um so deutlicher hervor, je länger es eingenommen worden war. Nach einer 7tägigen Vorbehandlung wurden selbst 500 mg Dopa fast reaktionslos vertragen. Abschwächung oder Verstärkung der durch Chlorpromazin herbeigeführten „Sedierung“ konnte durch L-Dopa nicht erzielt werden.

#### Untersuchungen mit L-Dopa nach Vitamin B<sub>6</sub>-Vorbehandlung

Sechs Personen erhielten vor einer L-Dopa-Injektion von 200 mg an 1—5 Tagen 240—600 mg Vitamin B<sub>6</sub> täglich per os oder intramuskulär. 200 mg des Vitamins wurden unmittelbar vor der Dopa-Injektion intravenös gegeben, nachdem sich herausgestellt hatte, daß das Vitamin allein keinen Blutdruckerhöhung bewirkt. Durch die geschilderte Vorbehandlung ließ sich die Blutdrucksteigerung durch Dopa verstärken. Eine zusätzliche Reserpinbehandlung blieb ohne Einfluß auf diesen Effekt. Auch war die Verstärkung unabhängig davon, ob die Vorbehandlung nur einen oder mehrere Tage dauerte.

Der Plan, die antiemetischen Eigenschaften des Vitamin B<sub>6</sub> zur Verminderung des Erbrechens nach den hohen Dopa-Dosen auszunutzen, ließ sich nicht verwirklichen. Es erschien nämlich nicht angezeigt, die kräftige Blutdrucksteigerung nach der Erbrechen auslösenden Dosis von 350 mg Dopa noch durch eine Vorbehandlung mit Vitamin B<sub>6</sub> zu vermehren.

#### Untersuchungen mit L-Dopa nach Iproniazidvorbehandlung

Nach Vorbehandlung mit Iproniazid (durchschnittlich 150 mg/die) kam es selbst durch sonst wirkungslose Dopa-Mengen von 10—50 mg zu einer Steigerung des Blutdruckes. Sie hielt sehr lange (über 1 Std) an, wenn Iproniazid über einen ausreichenden Zeitraum hinweg, d. h. 15—45 Tage, gegeben worden war. Vom 12. „Iproniazidtag“ an stellte sich regelmäßig eine Bradykardie nach der Dopa-Injektion ein. Der Puls sank gelegentlich auf 40—48 Schläge in der Minute ab. Erbrechen oder Übelkeit wurden nie beobachtet. Die Untersuchungen wurden vom 1.—45. Behandlungstag vorgenommen.

Es erhielten 5 Personen 16mal 50 mg L-Dopa und 7mal kleinere Dosen.

#### Untersuchungen mit L-Dopa nach verschiedenen Hypnotica

Fünf Patienten mit Schlafmittelvergiftungen (je einmal 7 Tabletten Doriden, 20 Tabletten Persedon, 40 Tabletten Noludar, 10 Tabletten Veramon und 28 Tabletten Nervoopt) bekamen etwa 19 Std nach dem Suicidversuch, als sie noch deutlich benommen waren, 350 mg L-Dopa intravenös. Der Einfluß des Dopa auf den Kreislauf wurde durch keines der Präparate nennenswert verändert, wie auch umgekehrt das Vergiftungsbild nicht durch das Dopa beeinflusst wurde. Erbrechen trat immer auf. Zweimal bot sich

die Gelegenheit, während einer Narkose mit 0,5 g Presuren 350 mg L-Dopa zu verabfolgen. Hierbei trat kein Erbrechen auf, während die Kreislaufveränderungen ein wenig stärker ausgeprägt waren als üblicherweise. Die Narkose wurde nicht unterbrochen.

**Zusammenfassung**<sup>1</sup>. Nach der intravenösen Injektion von 350 mg L-Dopa kam es beim Menschen zu vorübergehendem deutlichem Blutdruckanstieg, charakteristischem Mißempfinden und Erbrechen. Wurden kleinere Dopa-Dosen verabfolgt, waren diese Erscheinungen weniger ausgeprägt oder fehlten ganz. Durch Reserpinvorbehandlung wurden die Wirkungen der Injektion von L-Dopa nicht verändert, während Chlorpromiazinvorbehandlung sie abschwächte oder

<sup>1</sup> Bei den genannten Medikamenten handelte es sich um Noludar (1 Tablette = 200 mg Methylprylon) und Persedon (1 Tablette = 200 mg 2,4-Dioxo-3,3-diäthyltetrahydropyridin) der Deutschen Hoffmann-La-Roche AG, um das Doriden (1 Tablette = 250 mg  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -äthyl-glutarsäureimid) der Ciba AG, um das Nervoopt (1 Dragee enthält 0,02 g Extract. Val. comp. n. S. V., 0,01 g Acid. phenyl-äthylbarbituric., 0,1 g Natr., diäthylbarbituric., 0,006 g Amonophenazon, 0,015 g Calc. gluconic., 0,01 g Kal. bromat.) der Firma Dr. Braun & Herberg KG sowie um das Veramon (1 Tablette = 0,2565 g Dimethylaminophenylmethylpyrazolon und Diäthylbarbitursäure in chemischer Bindung sowie 0,1435 g Dimethylaminophenylmethylpyrazolon) und das Presuren (21-Hydroxypregnan-3,20-dion-hemisuccinat) der Schering AG.

aufhob. Untersuchungen mit Vitamin B<sub>6</sub> und Iproni-azid sprechen dafür, daß diese Medikamente die Blutdruckeffekte des Dopa steigern. Personen, die unter dem Einfluß von Hypnotika standen, reagierten auf Dopa nicht anders als schlafmittelfreie. Die während der Reserpinbehandlung auftretende „Sedierung“ ließ sich vom 5. Tage der Reserpinkur an durch L-Dopa vorübergehend oft eindrucksvoll beheben.

**Literatur.** <sup>1</sup>ACHELIS, J. D., u. G. KRONEBURG: Arzneimittel-Forsch. 5, 204 (1955). — <sup>2</sup>BEIN, J. J., F. GROSS, J. TRIPOD u. R. MEIER: Schweiz. med. Wschr. 1953, 1007. — <sup>3</sup>BEJRABAYAYA, D., and J. M. WALKER: Brit. J. Pharmacol. 13, 461 (1958). — <sup>4</sup>BLASCHKO, H.: Brit. med. Bull. 13, 162 (1957). — <sup>5</sup>BOCK, K. D., u. H. MÜLLER: Klin. Wschr. 34, 318 (1956). — <sup>6</sup>CARLSSON, A., M. LINDQUIST and T. MAGNUS-SON: Nature (Lond.) 180, 1200 (1957). — <sup>7</sup>FRIEND, D. G., M. S. ZIZEL, J. T. HAMLIN and F. W. REUTTER: J. clin. exp. Psychopath. 19, 61 (1958). — <sup>8</sup>HAUSCHILD, F.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie. Leipzig 1956. — <sup>9</sup>HOLTZ, P.: Dtsch. med. Wschr. 83, 681 (1958). — <sup>10</sup>ISAACS, B., and I. G. McARTHUR: Lancet 1954, 267, 570. — <sup>11</sup>KAMEJO, K., G. B. KOELLE and H. H. WAGNER: J. Pharmacol. exp. Ther. 117, 213 (1956). — <sup>12</sup>KRAUSE, D.: Arzneimittel-Forsch. 6, 374 (1956). — <sup>13</sup>MCQUEEN, E. G., A. E. DOYLE and F. H. SMIRK: Circulation 11, 161 (1955). — <sup>14</sup>MOLLER, K. O.: Pharmakologie. Basel u. Stuttgart 1958. — <sup>15</sup>PLUMMER, A. J., A. EARL, J. A. SCHNEIDER, J. TRAPOLD and W. BARRET: Ann. N. Y. Acad. Sci. 59, 82 (1954). — <sup>16</sup>SZAKACS, J. E., and A. CANNON: Amer. J. clin. Path. 30, 425 (1958). — <sup>17</sup>KILLIAN, H., u. H. WESE: Die Narkose. Stuttgart 1954

## FLÜSSIGKEITSHAUSHALT UND VOLUMENREGULATION BEI EXTREMEM SERUMALBUMINMANGEL (ANALBUMINÄMIE)

### I. Mitteilung

### Hämodynamische Regulation

Von

P. GERHARDT SCHEURLEN und DIETER KLAUS

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen (Direktor: Prof. Dr. H. BENNHOLD)

Die Serumproteine und besonders das Serumalbumin sind auf Grund ihres starken Wasserbindungsvermögens für den Flüssigkeitshaushalt von großer Bedeutung. Sinkt ihre Konzentration unter eine bestimmte Grenze ab, so steigt, wenn kein regulatorischer Ausgleich erfolgt, die effektive Capillarfiltration ins Gewebe und aus den Glomerula an; das Gleichgewicht zwischen Plasmavolumen und Extracellulärvolumen und die Ausscheidung durch die Nieren werden gestört.

Die Beobachtung, daß 2 Geschwister mit Albuminämie praktisch keine ihrem Albuminmangel entsprechende Störung des Flüssigkeitshaushaltes aufwiesen, gab uns Veranlassung, hier den Wasser- und den damit eng zusammenhängenden Elektrolythaushalt zu untersuchen. Eines der wichtigsten Probleme im Verständnis der Analbuminämie ist unzweifelhaft mit der Frage gegeben: Welche Regulationen setzt der Organismus ein, um den Albuminmangel auszugleichen?

Unsere Untersuchungen ergaben, daß keine gegenüber der Norm prinzipiell andersartigen Regulationsvorgänge auftreten. Es kann deshalb an diesem Experimentum naturae beobachtet werden, welche Mechanismen dem Organismus zur Verfügung stehen, um einen — nicht krankheitsbedingten — Albuminmangel zu kompensieren. Es mag dieses Beispiel auch lehren, welche Rolle dem onkotischen Plasmadruck und damit dem Serumalbumin in der hämodynamischen Regulation und, worüber andernorts berichtet wird<sup>33</sup>, in der Volumenregulation zukommt.

Die Analbuminämie, die erstmals von BENNHOLD beschrieben<sup>1</sup> und über die an anderer Stelle berichtet wurde<sup>2,3</sup>, ist eine recessiv vererbte Störung der Albuminsynthese<sup>4</sup>. Sie wurde bei einem Geschwisterpaar beobachtet. Die 1922 geborene Schwester (F.B.) erhielt in den vergangenen Jahren mehrfach Humanalbumin in größeren Infusionen substituiert, insgesamt bisher 1100 g. Der 1932 geborene Bruder (K.B.) wurde bisher nicht mit Albumin behandelt. — Unsere hier berichteten Befunde stützen sich hauptsächlich auf Untersuchungen bei der Schwester F.B.

### Methoden

**Eiweißbestimmungen.** Gesamtserumeiweiß nach der Biuret-methode<sup>5</sup> bzw. nach KJELDAHL. Papierelektrophorese nach GRASSMANN<sup>6</sup>. Färbung der Streifen mit Amidroschwarz 10 B. *Kolloidosmotischer Druck* (KoD) s. bei OTT<sup>7</sup>.

**Capillardruck.** Bestimmung nach der von KÜCHMEISTER, HERRNRING und PIRTKIEN<sup>8</sup> entwickelten Methode am Nagelfalz\*.

**Schlag- und Minutenvolumen** des Herzens: Berechnung nach BROEMSER und RANKE. Es ist zu bemerken, daß die Dichte des Blutes vor und nach Albuminsubstitution als gleichbleibend angenommen wurde; der dadurch entstehende Fehler dürfte nicht ins Gewicht fallen\*\*.

**Inulin- und PAH-Clearance** ( $C_{in}$  und  $C_{PAH}$ ). Bestimmung des Glomerulumfiltrats (GF) mit Inulin (6  $\mu$ osm/min) und des effektiven Nierenplasmastroms (NPS) mit PAH-Na (16 mg/min) bei konstantem Plasmaspiegel (P). Eine Stunde vor Infusionsbeginn Verabreichung von 500 ml Tee. Infusionsmenge 400 ml.

\* Herrn Dr. PIRTKIEN sind wir für die Bestimmung des Capillardrucks dankbar.

\*\* Die Berechnungen verdanken wir Herrn Dozent Dr. ZEH.