

Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie der  
Universität Tübingen

Direktor: Professor Dr. R. Schorer

---

**VERÄNDERUNGEN DES LIPIDSTOFFWECHSELS  
BEI STRUMARESEKTIONEN UNTER  
ALLGEMEINANAESTHESIE MIT HALOTHANE**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnheilkunde  
dem Fachbereich Klinische Medizin  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Jörg Krämer  
aus Pforzheim

1975

Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie der  
Universität Tübingen

Direktor: Professor Dr. R. Schorer

---

**VERÄNDERUNGEN DES LIPIDSTOFFWECHSELS  
BEI STRUMARESEKTIONEN UNTER  
ALLGEMEINANAESTHESIE MIT HALOTHANE**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnheilkunde  
dem Fachbereich Klinische Medizin  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Jörg Krämer  
aus Pforzheim

1975

Dekan: Prof.Dr. U. Feine

1. Berichterstatter: Prof.Dr. W. Heller

2. Berichterstatter: Prof.Dr. R. Schorer

Meinen Eltern

## INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Die Regulation des Lipidstoffwechsels	3
a) Nervöse und humorale Einflüsse	3
b) Schilddrüsenhormone und Lipidstoffwechsel	10
c) Halothan und Lipidstoffwechsel	12
III. Material und Methodik	14
a) Patientenübersicht	14
b) Narkose und Infusionstherapie	14
c) Untersuchungsprogramm	15
d) Analyseverfahren und Normalwerte	16
e) Auswertung	20
IV. Ergebnisse	21
V. Diskussion	31
VI. Zusammenfassung	45
VII. Literaturverzeichnis	48

## I. Einleitung

Es darf heute als gesichert gelten, daß Patienten infolge operativer Maßnahmen einem Stress ausgesetzt sind, unter dessen Einfluss die Versorgung des Organismus aus dem Energiestoffwechsel erheblichen Veränderungen unterliegt. Dieser Zustand, den SELYE (66) schon vor über 20 Jahren als "Adaptationssyndrom" beschrieben hat, ist vor allem gekennzeichnet durch eine postoperative Ketonämie, eine Erhöhung der freien Fettsäuren im Blut, eine Glukoseverwertungsstörung und eine negative Stickstoffbilanz.

Da aus Kohlenhydraten und Fetten alle Zellen des Körpers ihre Substrate für den Energieumsatz beziehen, stellt sein Funktionieren eine Voraussetzung für den anabolen Stoffwechsel dar, der seinerseits Grundbedingung für die Anforderungen jeder Reparationsphase ist. Zwar sind die pathophysiologischen Konsequenzen für den postoperativen Krankheitsverlauf noch unbekannt, doch ist die Ausbildung einer echten Insuffizienz denkbar. In diesem Fall muß eine Verschlechterung der Prognose für den betroffenen Patienten die Folge sein und eine Verbesserung wird erst dann zu erzielen sein, wenn es gelingt, eine Entgleisung des Stoffwechsels im Sinne der "Adaptationskrankheit" zu verhindern.

Durch die Fortschritte bei der Entwicklung biochemischer Analyseverfahren zur Erfassung der Substrate des Intermediärstoffwechsels in den letzten Jahren konnten verbesserte Bedingungen geschaffen werden für die experimentelle Untersuchung der Frage, unter welchen Voraussetzungen stressbedingte Reize zu einer excessiven, d.h. den energetischen Bedarf des Organismus übersteigenden Reaktion führen.

Die bekannten Wirkungen der Schilddrüsenhormone auf den Lipidstoffwechsel und die zahlreichen Berichte über die herausragende Bedeutung hormoneller Einflüsse auf den Energiestoffwechsel in der intra- und postoperativen Phase waren Anlaß für die vorliegende Arbeit. Dabei legten wir in unserer Untersuchung besonderen Wert auf die bisher noch wenig diskutierte Rolle der Schilddrüsenhormone im Kreis der humoralen Faktoren und wählten dazu Patienten, die sich einer Strumaresektion unterziehen mußten aus.

## II. Die Regulation des Lipidstoffwechsels

### a) Nervöse und humorale Einflüsse

Die Regulation der Blutlipide unterliegt den exogenen Faktoren Ernährung und Energiebedarf sowie endokriner und nervöser Kontrolle. Zentrale Organe in diesem System sind Leber und Fettgewebe.

Den wichtigsten Speicher der Fette stellt das Fettgewebe dar, das nach den Vorstellungen von SHAPIRO (71) zusammen mit der Leber einen gemeinsamen Plasma-Leber-Triglyceridpool bildet. Dieser Pool wird von außen durch die Nahrungsfette gespeist, die endogenen Quellen bilden zum geringeren Teil die zur Fettsynthese befähigte Leber und vor allem das Fettgewebe (17).

Es werden aber nicht die im Fettgewebe gespeicherten Triglyceride ins Blut abgegeben, sondern die aus den Triglyceriden durch Hydrolyse gebildeten freien Fettsäuren (FFS) und freies Glycerin. Diese Spaltung der Triglyceride, die Lipolyse, wird von der Triglyceridlipase gesteuert.

Die freien Fettsäuren (FFS), die im Plasma an Albumin gebunden sind, können nun von verschiedenen Organen aufgenommen werden. Seit den Untersuchungen von GORDON und CHERKES (33) ist bekannt, daß die meisten Organe außer dem ZNS in der Lage sind, FFS aus dem Blut aufzunehmen, daß diese Organe sogar einen wesentlichen Teil ihres Energiebedarfs auf diese Weise decken. Mit einer Halbwertszeit von nur 1-2 min. haben die FFS den größten Umsatz aller Serumlipide und übertreffen das Energieangebot des Glukosestroms um mehr als das Doppelte.

Ein Teil der FFS im Blut erreicht die Leber und wird dort zum größten Teil verbrannt. Übersteigt der Einstrom der FFS aus irgendwelchen Gründen den Bedarf der Leber für die eigenen Oxydationsprozesse, stehen weitere Stoffwechselwege für die Beseitigung überflüssiger Fettsäuren zur Verfügung.

Die Leber kann das Fett in Form von Triglyceriden speichern und dies kann zu einer Fettleber führen. Sie kann zweitens die überschüssigen Triglyceride vermehrt ans Blut abgeben, mit der Folge einer Hyperlipidämie, und drittens kann die Leber die Fettsäuren zu Ketonkörpern abbauen und damit eine Ketonämie verursachen.

Die Konzentration der FFS im Blut wird weitgehend durch die Geschwindigkeit ihrer Freisetzung aus dem Fettgewebe und dem Verbrauch, d.h. dem aktuellen Energiebedarf bestimmt. Ihre Relation zu den triglyceridgebundenen und den Gesamtfettsäuren im Serum beträgt nach Angaben von EGGSTEIN (18) 1:10:30.

Unter normalen Bedingungen verläuft die Regulation der FFS-Mobilisation so, daß Spaltung und Wiederaufbau der Triglyceride im Gleichgewicht miteinander stehen, wobei die Größe der Abgabe ins Blut von der intrazellulären Konzentration der FFS abhängt. Dieses Gleichgewicht kann nun durch viele physiologische und pharmakologische Substanzen, ebenso wie durch nervöse Einflüsse gestört werden.

Substanzen mit eindeutig nachgewiesener lipolytischer Wirkung sind zum Beispiel Adrenalin, Noradrenalin, ACTH, TSH, Glucagon und Theophyllin (33, 36, 41, 73, 89),

um nur die bekanntesten und wichtigsten zu nennen. Hemmend auf die Fettsäurefreisetzung wirken Insulin, Nucleoside, Nucleotide (14, 44), sowie die Metaboliten Glukose, Lactat, Pyruvat und Ketonkörper (10).

Eine Schlüsselposition in der Regulierung der Lipolyse scheint das 3', 5'-cyclische AMP zu haben, das die Triglyceridlipase aus ihrer inaktiven in die aktive Form überführt. Einige lipolytische Substanzen wie das Adrenalin beeinflussen das lipolytische System, indem sie die Adenylcyclase stimulieren, sodaß vermehrt cyclisches AMP gebildet wird; andere, wie das Theophyllin, hemmen die Phosphodiesterase, sodaß gebildetes 3', 5'-AMP nicht mehr abgebaut werden kann (88).

Hemmend auf das Adenylatkontrollsystem wirken Sympatholytika und die obengenannten körpereigenen Stoffe wie Insulin, Prostaglandine und Nucleoside. Insulin bremst die Adenylcyclase, aktiviert die Phosphodiesterase und senkt so das 3', 5'-cyclische AMP. Die Fettsäuremobilisation im Fettgewebe und gleichzeitig auch die Glykogenolyse in Leber und Muskulatur nehmen ab. Dadurch kommt es innerhalb weniger Minuten zum Sturz von Blutzucker und Plasmafettsäuren (6).

Ein weiterer Regulationsvorgang läuft über die Aufnahme und Umsetzung von Glukose. Für die Wiederveresterung der auch im physiologischen Stoffwechsel laufend anfallenden Fettsäuren wird das vom Fettgewebe nicht synthetisierbare  $\alpha$ -Glycerophosphat gebraucht. Seine Bereitstellung ist abhängig von der Glykolyse und von der Glukoseoxydation im Fettgewebe und sie wird verhindert durch Glukosemangel zum Beispiel bei längerer Nahrungskarenz oder kohlenhydratfreier Kost oder bei relativem Glukosemangel bei diabetischer Stoffwechsellage.

In einem solchen Fall unterbleibt die Wiederveresterung und die Fettsäuren treten ins Blut über. Hier liegt auch der zweite Angriffspunkt über den das Insulin seine antilipolytische Wirkung ausübt.

Die Beziehungen zwischen Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel sind heute soweit geklärt, daß es kaum noch möglich erscheint, den Kohlenhydrat- oder den Lipidstoffwechsel getrennt zu betrachten. Deshalb soll an dieser Stelle noch das 1963 von RANDLE formulierte Modell des "Glukose-Fettsäure-Zyklus" erwähnt werden, in welchem dieser eine hormonunabhängige Kontrolle des Plasma-Glukosespiegels mit Hilfe eines feed-back-Mechanismus zwischen Fettsäuren und Glukose postuliert. Nach dieser Theorie hemmt jeder Anstieg der Fettsäuren im Blut die Glukoseaufnahme durch die Muskulatur und führt so zum Blutzuckeranstieg. Dieser löst schließlich eine verstärkte Insulinsekretion aus, die wiederum die Glukoseaufnahme in die Muskulatur fördert und die Lipolyse hemmt. Es ruft demzufolge jede Steigerung der Glukoseutilisation eine Hemmung der Fettmobilisation hervor und umgekehrt.

Das Gleichgewicht im Glukose-Fettsäure-Zyklus kann ebenso wie das der basalen Lipolyse beeinflusst werden auf der einen Seite durch Insulin, das die Glukoseaufnahme in Muskel- und Fettgewebe steigert, und auf der anderen Seite durch Corticoide und Adrenalin, die die Fettsäuremobilisation stimulieren und so die Glukoseaufnahme in den Muskel hemmen.

Als Maß für die Lipolyse gilt neben den FFS auch das gleichzeitig aus dem Fettgewebe freigesetzte Glycerin, insbesondere bei Bedingungen, unter denen eine verstärkte Fettmobilisation durch erhöhte Aufnahme und

Umsetzung in den Geweben verschleiert werden könnte. Auch bei in vitro-Versuchen wird die Konzentration als Maßstab für den Umfang des Triglyceridabbaus verwendet, seit M. VAUGHAN (83) anhand von Beobachtungen am isolierten Diaphragma und Herzmuskel der Ratte festgestellt hat, daß es von diesen Organen nicht metabolisiert werden kann. Mit dieser Methode wurde zum Beispiel der Beweis erbracht, daß der Triglyceridabbau in Diaphragma und Herzmuskel der Ratte beschleunigt ist während des Hungerns, Behandlung mit HGH (human growth-hormone), Cortisol, Adrenalin und bei Insulinmangel (64). Auch im Fettgewebe selbst kann das freie Glycerin nicht metabolisiert werden, weil hier die zur Phosphorylierung notwendige Glycerokinase fehlt.

Als zweite wichtige Blutlipidfraktion neben den oben genannten FFS und Triglyceriden müssen die für den Stoffwechsel wichtigen Phosphatide und das Cholesterin genannt werden.

Das Cholesterin ist ein wesentlicher Bestandteil zellulärer Membranen und subzellulärer Partikel und gleichzeitig eine wichtige Vorstufe anderer Steroide, wie der Nebennierenrindenhormone, der Sexualhormone und der Gallensäuren (52). Zur Biosynthese ist jede wachsende Zelle befähigt, besonders aktiv sind Leber und Darm. Der Umfang der endogenen Biosynthese hängt vom Cholesteringehalt der Nahrung ab und liegt insgesamt bei 5-8 g Cholesterin täglich, wovon ca. 1 g auf die Leber entfällt (9).

Die Konzentration ist von Monat zu Monat eine individuell recht konstante Größe, doch kann auch sie durch zahlreiche Hormone beeinflusst werden.

Schilddrüsenhormone zum Beispiel senken den Blutcholesterinspiegel, durch Insulinmangel wird die Cholesterinsynthese und damit auch die Blutkonzentration erhöht. Kohlenhydratreiche Nahrung stimuliert die Cholesterinsynthese in der Leber (9). Zwei Drittel bis drei Viertel des Serumcholesterins sind mit Fettsäuren verestert, der Rest ist freies Cholesterin, das vornehmlich in der Leber aus Acetat gebildet wird (93). Im Blut wird Cholesterin hauptsächlich an  $\beta$ -Lipoproteine, zum Teil auch an  $\alpha$ -Lipoproteine gebunden transportiert. Die pathophysiologische Bedeutung des Cholesterins wird heute vor allem in einer Steigerung des Infarkttrisikos bei hohen Serumcholesterinwerten gesehen.

Ebenso wie das Cholesterin sind auch die Phosphatide am Aufbau biologischer Strukturen beteiligt. In Mitochondrien und Microsomen stellen sie 20-25 % des Trockengewichts dar. Einen Hinweis auf die Bedeutung der Phosphatide für die Funktion der Mitochondrien gibt die Beobachtung, daß durch Inkubation mit Lecithinase A die Aktivität einiger in den Mitochondrien vorkommenden Fermente zerstört wird (93).

Eine weitere wichtige Aufgabe erfüllen die Phosphatide als Stabilisatoren der Lipoproteine im Blut und als Bindungsvermittler für die apolaren Lipide (16). Die Leber ist auch im Phospholipidstoffwechsel die zentrale Schaltstelle. Hier werden ungefähr 90 % der Phospholipide gebildet und als Bestandteile der Lipoproteine, die ebenfalls in der Leber entstehen, an das Blut abgegeben.

Bei Erkrankungen der Leber verhalten sich die Phosphatide wie das Cholesterin. Da ihre Konzentration bei primären

wie sekundären Hyperlipoproteinämien - hierzu gehören der entgleiste Diabetes mellitus und die Hypothyreose - regelmäßig bestimmten Veränderungen unterliegt, werden die Phosphatide zur Vervollständigung des Lipidstatus in diesen Fällen stets mitbestimmt (62).

Die wasserunlöslichen Lipide werden mit Ausnahme der FFS im Blut an Proteine gebunden transportiert. Diese Verbindungen aus Fettstoffen und Eiweiß, die sogenannten Lipoproteine, werden nach ihrer Dichte, ihrer Teilchengröße und ihrer Zusammensetzung in vier Hauptklassen eingeteilt, unter denen die in dieser Arbeit bestimmten  $\beta$ -Lipoproteine zu jenen niederer Dichte gehören (29). Sie stellen mit einem Anteil von 7 % Triglyceriden, 34 % Cholesterin, 25 % Phosphatiden die cholesterinreichste, nach den  $\alpha$ -Lipoproteinen auch die phosphatidreichste Lipoproteinfraktion dar (29) und ihre Konzentration im Blut ändert sich demzufolge gleichsinnig mit derjenigen des Cholesterins und der Phosphatide.

Zum Schluß soll noch kurz auf die Bedeutung der Gesamtlipide eingegangen werden. Um Mißverständnissen vorzubeugen kurz eine Klärung der Nomenklatur. Der Begriff "Lipide" kommt aus dem angelsächsischen Sprachgebrauch und faßt die Triglyceride, die FFS und die fettähnlichen Stoffe wie Phosphatide und Sterine, im deutschsprachigen Raum als Lipoide bezeichnet, zusammen.

Die Bestimmung der Gesamtlipide wird hauptsächlich als Suchtest verwendet, der bei Hinweisen auf eine vorliegende Lipidstoffwechselstörung durch Bestimmungen des Serum-Cholesterins und der Triglyceride ergänzt wird. Der Wert der Bestimmung ist allerdings in jüngster Zeit umstritten. Er wird durch die Beobachtung eingeschränkt, daß die pathologische Erhöhung einer oder mehrerer Lipidfraktionen in der Streuung der Normalwerte untergehen kann (65).

## b) Schilddrüsenhormone und Lipidstoffwechsel

Im vorangehenden Abschnitt wurde bewußt auf die Erwähnung der Schilddrüsenhormone verzichtet und daher soll nun in einer getrennten Betrachtung ein Überblick über die bisher bekannten Einflüsse dieser Hormone auf den Fettstoffwechsel gegeben werden, gemäß ihrer Bedeutung die sie für die Zielsetzung unserer Arbeit und die Auswahl der Patienten hatten. Die zu besprechenden Hormone sind das Thyroxin (T<sub>4</sub>) und das Trijodthyronin (T<sub>3</sub>). Sie werden im Kolloid der Schilddrüsenfollikel in Form von Thyreoglobulin gespeichert. Die Hauptmenge der Schilddrüsenhormone zirkuliert in dissoziierbarer Bindung an Trägerproteine gebunden im Blut, T<sub>4</sub> bevorzugt an Globulin, T<sub>3</sub> an verschiedene Präalbumine. Nur der freie Anteil der Hormone im Blut, ungefähr 1 %, ist biologisch wirksam. Da die Bindungsaffinität für T<sub>3</sub> geringer ist als für T<sub>4</sub>, ist T<sub>3</sub> rascher wirksam, wird aber auch schneller abgebaut als T<sub>4</sub>. Die biologische Halbwertszeit für T<sub>3</sub> beträgt 1 Tag, für T<sub>4</sub> 6-7 Tage (23). Der Abbau erfolgt vorwiegend in Leber und Nieren.

Bei Erkrankungen der Schilddrüsen mit gesteigerter oder verringerter Hormonfreisetzung sind die Serum-Lipid-Werte nahezu immer in charakteristischer Weise verändert. Als konstanteste Größe wird eine Erhöhung der Cholesterinwerte auf über 300 mg/100 ml Serum bei Hypothyreosen gefunden. Die Phospholipidkonzentration steigt etwa proportional zum Cholesterinspiegel, Triglyceride und veresterte Fettsäuren folgen weniger konstant. Bei Hyperthyreosen besteht die umgekehrte Tendenz, doch werden keine so ausgeprägten Abweichungen zu den Normalwerten gefunden wie bei Hypothyreosen (93).

Diese Beobachtung war die Grundlage für intensive Bemühungen, Schilddrüsenextrakte oder gereinigte Schilddrüsenhormone bei der Therapie von Hyperlipidämien und Gefäßerkrankungen einzusetzen. Es ist auch tatsächlich gelungen, in Tierexperimenten die Entwicklung einer Arteriosklerose als Folge von Cholesterinfütterungen durch Applikation von Schilddrüsenhormonen zu verhindern (39). Auch bei Patienten gelang eine Reduzierung erhöhter Blutcholesterinwerte um bis zu 75 %, abhängig von der Dosierung und Ausgangswerten des Cholesterins (12, 56, 90) ebenso wie der von Lipoproteinen (4) und Triglyceriden (21, 56, 80). Die Einführung in die klinische Therapie scheiterte leider bisher daran, daß neben den erwünschten Effekten starke Nebenwirkungen auftraten, besonders in Form einer Erhöhung des Grundumsatzes und Steigerung der Herzfrequenz.

Daß Blutlipid- und Blutcholesterinspiegel trotz Einschmelzung der Fettdepots unter Thyroxineinwirkung erniedrigt sind hängt mit dem rascheren Abbau, bzw. der verstärkten Umwandlung von Cholesterin in Gallensäuren zusammen (9).

Die gesteigerte Lipolyse wird vermutlich durch die Erhöhung der Sensibilität des Organismus gegenüber verschiedenen Hormonen bewirkt. Von mehreren Autoren wurde beschrieben, daß bei Thyroxinmangel sowohl in vivo wie in vitro die lipolytische Wirkung von Adrenalin teilweise (32, 42) oder völlig verhindert wird (24, 84). Umgekehrt werde signifikant mehr Glycerin und FFS freigesetzt, wenn in Anwesenheit von Adrenalin Schilddrüsenhormon verabreicht wird. Dieselben Wirkungen wurden auch beobachtet bei Anwesenheit von ACTH, TSH oder Glucagon (32, 84).

Durch Zugabe von Insulin wird die durch T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub> stimulierte Lipolyse unterdrückt (42), die Lipogenese dagegen gesteigert (76).

Ohne Beisein von anderen Hormonen bleiben die Schilddrüsenhormone ohne Einfluß auf die Freisetzung von Glycerin und FFS. Diese Befunde führten zu der Auffassung, daß die Hormone der Schilddrüse vornehmlich auf permissive Art wirken, indem sie die Reaktionsfähigkeit der Gewebe auf andere Hormone verstärken (76), vermutlich durch eine weitere Steigerung der intrazellulären Konzentration des 3', 5'-cyclischen AMP. Die Steuerung könnte über eine Verhinderung des Abbaus ablaufen, - was den fehlenden Effekt von T<sub>3</sub> in Anwesenheit von Theophyllin erklären würde (84) -, oder über eine Erhöhung der Adenylcyclaseaktivität im Fettgewebe, wie sie von BRODIE und MITARBEITER (8) in Versuchen mit Ratten gefunden wurde.

#### c) Halothan und Lipidstoffwechsel

Die Rolle des Halothans im Lipidstoffwechsel war Gegenstand vieler ausführlicher Untersuchungen (65, 78, 82) und soll hier deshalb nur kurz gestreift werden. Die hohe Lipidlöslichkeit von Halothan führt zu seiner Anreicherung während der Narkose besonders in Leber und Fettgewebe, wodurch es zu Veränderungen des Intermediärstoffwechsels kommen kann.

Es wird vermutet, daß Halothan sowohl direkt auf Fett- und Leberzellen wirkt, als auch über das autonome Nervensystem, über hormonelle Faktoren oder eine Beeinflussung des Leberblutstromes (78).

VAPAALTO und MITARBEITER (81, 82) berichteten von einer experimentell gefundenen direkten Stimulierung der  $\beta$ -Rezeptoren durch Halothan und einer Steigerung der Aktivität der Adenylcyclase. Aufgrund anderer Untersuchungen, in denen sogar eine leicht dämpfende Wirkung von Halothan auf das sympathische Nervensystem nachgewiesen wurde, kann diese Auffassung allerdings nicht ohne weiteres übernommen werden (34).