

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. W. SETZ).

Über den Verbrennungsstoffwechsel des Alkohols*.

Von

K. STUHLFAUTH.

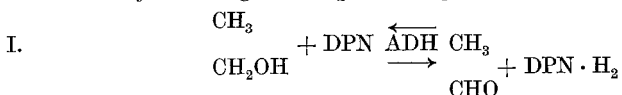
Mit 2 Textabbildungen.

Seitdem man weiß, daß der Alkohol hauptsächlich in der Leber verbrannt wird, und seitdem man auch die Fermente kennt, die den Abbau katalysieren, ist es möglich, allgemein-biochemische Gesetzmäßigkeiten, wie sie für alle Fermentreaktionen gelten, auch auf den Alkoholstoffwechsel anzuwenden. Ich will versuchen, von diesem neuen Standpunkt aus eine gedrängte Übersicht über die Besonderheiten der Alkoholverbrennung zu geben.

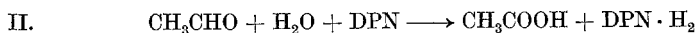
1940 haben BERGGREEN und GOLDBERG nachgewiesen, daß der Alkohol nicht wie z. B. andere Kohlehydrate durch einen aktiven Stoffwechselprozeß resorbiert wird, sondern daß seine Aufnahme z. B. aus dem Magen ein reiner Diffusionsprozeß ist. Nach der Diffusion verteilt sich der Alkohol entsprechend seiner vorwiegenden Wasserlöslichkeit im Körper so, daß er sich vor allem in Geweben mit hohem Wassergehalt anreichert. Nach CASIER, THOMAS und DELSUNORS enthält z. B. bei einem Menschen mit einem Blutalkoholspiegel von 2,5 mg-% der Herzmuskel nur 1,3 mg-%, die Leber nur 0,94 mg-% und das Fettgewebe nur 0,40 mg-% Alkohol. Trotzdem ist die Leber das hauptsächlichste Organ, das Alkohol abbauen kann, wie LENOIR und MUNOZ an Leberschnitten mit der Warburg-Methode nachwies. Geringe Mengen können auch in der Muskulatur, in der Niere und im Gehirn abgebaut werden. LUNDSGAARD hat bei isolierter Durchströmung eines Muskels fast keine Alkoholoxydation gefunden, dagegen einen raschen gleichmäßigen Abbau bei Leberdurchströmung. MIRSKI und NELSON fanden, daß eviszierete Kaninchen Alkohol nicht mehr ausnützen können und daß eine partielle Hepatektomie die Geschwindigkeit des Alkoholabbaus je nach Menge des entfernten Lebergewebes herabsetzt. LUTWAK-MANN fand Alkoholdehydrase (ADH)-Aktivität fast ausschließlich in der Leber. Nach BONNICHSEN enthält 1 kg Pferdeleber 1 g ADH. Da es wahrscheinlich ist, daß die menschliche Leber einen ähnlichen Fermentgehalt hat, kann man rund 1,5 g ADH beim Menschen annehmen.

* Vortrag, gelegentlich der Tagung der Deutschen Gesellschaft für gerichtliche und soziale Medizin in München 1952.

Dieses im kristallisierten Zustand gewonnene Stoffwechselferment ADH katalysiert folgende H_2 übertragende Reaktion:



Äthylalkohol wird dabei durch die ADH, an die das Diphosphopyridin-nucleotid (DPN) dissoziabel gebunden ist, in Acetaldehyd überführt, wobei dann das DPN (= Co-Zymase) (das 1906 von HARDEN und JOUNG entdeckte Coferment der alkoholischen Gärung) hydriert wird. Die hydrierte Co-Zymase gibt dann den Wasserstoff weiter an die verschiedenen H-Acceptoren, worunter die Brenztraubensäure (BTS) eine besondere Wichtigkeit hat. Der Acetaldehyd wird weiter durch die Aldehyddehydrase, die ebenfalls ein DPN-Enzym ist, nach folgender Formel in die Essigsäure überführt:



Der Abbau von Alkohol bis zur Essigsäure findet hauptsächlich in der Leber statt, die weitere Oxydation der Essigsäure kann auch in anderen Geweben, besonders der Muskulatur, erfolgen. Bei Ratten, denen man Alkohol, der mit C^{14} Isotopen markiert war, injizierte, ließ sich zeigen, daß 90% bis zu CO_2 verbrannt wurden und als $C^{14}\text{O}_2$ innerhalb 10 Std in der Atemluft ausgeschieden wurden (BARLETT). Maximal 5% des Alkohols gehen mit dem Urin und dem Schweiß ab, der Rest wird unvermindert abgeatmet, wobei in 2 Liter Ausatemungsluft ebensoviel Alkohol enthalten ist wie in 1 cm^3 Blut. Wie die meisten Stoffwechselprozesse ist die Überführung von Alkohol in Aldehyd reversibel. Beim $\text{pH} 7$ stehen 60 Moleküle Alkohol im Gleichgewicht mit 1 Molekül Acetaldehyd. Nur weil Acetaldehyd sehr rasch zur Essigsäure abgebaut wird und damit aus dem Gleichgewicht ausscheidet, verläuft der Prozeß in Richtung zum Acetaldehyd. Daher wird die Alkoholdehydrierung durch die weitere Dehydrierung des Acetaldehyds mitreguliert.

Das Enzym ADH aus der Leber gehört zu den wenig aktiven Fermenten. Die Wechselzahl beträgt unter optimalen Bedingungen höchstens 200/min, d. h. daß durch ein Molekül ADH 200 Moleküle Alkohol je Minute in Acetaldehyd überführt werden. Dies bedeutet bei einem Molekulargewicht der (Pferdeleber-)ADH von 73000 und einer angenommenen, gleich aktiven ADH-Menge von 1,5 g in der menschlichen Leber einen stündlichen Alkoholabbau von 8—10 g, eine Menge, die mit den experimentellen Erfahrungen übereinstimmt (BONNICHSEN). Da die Wechselzahl des Enzyms bei Sättigung der ADH mit Co-Zymase und unvermindertem weiterem Abbau des Acetaldehyds festliegt, kann bei höherem Alkoholangebot der Umsatz mittels dieses Fermentes nicht gesteigert werden, was den rektlinearen Abfall der Blutalkoholkurve

erklärt. Der optimale Umsatz durch die Alkoholdehydrase hängt somit von der Sättigung durch DPN und der Menge der zur Reoxydation von DPNH_2 zur Verfügung stehenden H-Acceptoren ab.

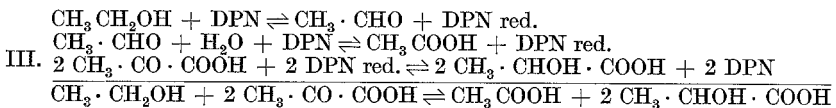
Da sich neuerdings gezeigt hat, daß bei hohem Alkoholangebot die Blutalkoholkurve anfangs rascher abfällt und exponentiellen Charakter trägt, und da man gefunden hat, daß mit steigender Blutalkoholkonzentration der Blutacetaldehydgehalt ebenfalls ansteigt, besteht die Möglichkeit, daß nicht nur die in ihrer Leistung limitierte ADH den Alkoholabbau katalysiert (HJELT zitiert nach JAKOBSEN). KEILIN und HARTREE haben es wahrscheinlich gemacht, daß ein zweiter Abbauweg über eine peroxydatische Wirkung der Katalase zum Acetaldehyd vorhanden ist, durch den etwa $\frac{1}{4}$ des angebotenen Alkohols abgebaut wird. Die Katalasewirkung ist nun, wie man vom Methanolabbau, der allein durch die Katalase gesteuert wird, weiß, konzentrationsabhängig, d. h. bei erhöhtem Methanolangebot wird dieser schneller abgebaut. Wenn die Katalase sich auch zu einem gewissen Prozentsatz an dem Abbau des Äthylalkohols beteiligt, wie JAKOBSON erörtert, wäre dadurch der anfangs raschere Abfall der Blutalkoholkurve bei höheren Alkoholkonzentrationen zwanglos erklärt.

Bei der Analyse der *Faktoren die einen Einfluß auf den Alkoholabbau* nehmen könnten hat JAKOBSON in 1. Linie an die Menge des zur Verfügung stehenden Coenzym DPN gedacht. Da dieses Coenzym ja von vielen anderen Fermenten benötigt wird, vermutete er eine vorzugsweise Bindung an die ADH bei Alkoholangebot. Über die Bindungsverhältnisse des DPN und überhaupt über dessen Menge in der Leber gibt es noch keine genauen Unterlagen. Aber nach LECOQ gelingt es mit den Ausgangssubstanzen des DPN, nämlich mit Nicotinsäureamid und Adenin die klinischen Alkohol-Intoxikationssymptome zu beeinflussen.

2. Veränderungen der Abbaugeschwindigkeit können auch von der jeweils vorhandenen Fermentmenge in der Leber ausgehen. Nach DIANZANI ist die ADH vorwiegend im Zellplasma enthalten. Mitochondrien und Zellplasma gehören nach KÜHNAU und KOSTERLIZ zum labilen Lebercytoplasma. Dieses stellt das sog. Wirkstoffeiweiß der Leber dar und ist (im Gegensatz zum Struktur- bzw. Baustoffeiweiß) durch Eiweißhunger besonders stark gefährdet, d. h. es nimmt auch histologisch gesehen bei Hunger sehr schnell ab. Wir müssen also damit rechnen, daß durch Hunger die Menge der Alkoholdehydrase in der Leber rasch abnehmen kann. Dadurch wird erklärt, warum MIRSKI und NELSON bei hungernden Hunden und Kaninchen einen verlangsamten Abfall der Blutalkoholkurve fanden. STAUB hat ähnliche Beobachtungen mit Hilfe der Bestimmung des respiratorischen Quotienten nach Alkoholgaben an Ratten gemacht, die 50—70 Std gehungert

hatten. In derselben Weise dürfte wahrscheinlich die geringere Abbau-
geschwindigkeit in der Rekonvaleszenz nach schweren Krankheiten
(JUNGMICHEL) sowie bei Patienten nach Hungerkur oder Sippy-Diät
(STAUB) gedeutet werden. Zu einer Verminderung des Lebereiweißes
und Einwanderung von Neutralfett an Stelle des Cytoplasmas kommt
es auch bei chronischem Alkoholismus (alkoholischer Fettleber) und bei
den Lebercirrhosen verschiedener Genese, z.B. nach Hepatitis und Ver-
giftungen mit Phosphor, Chloroform usw. Bei all diesen Zuständen ist
nach STAUB der Alkoholabbau verlangsamt, was allerdings nicht nur
auf die Verminderung allein der Alkoholdehydrase sondern des gesamten
Fermenteiweißes und auf die damit auch sonst vielfach gestörten Stoff-
wechselprozesse zu beziehen ist.

3. Bei gesunden Personen mit normalem ADH-Gehalt der Leber
entscheidet somit die Menge der zur Verfügung stehenden H-Acceptoren
über das Tempo des Abbaustoffwechsels in den durch die Aktivität des
Fermentes ADH gesetzten Grenzen. Je mehr H-Acceptoren intermediär
während des Alkoholabbaues zur Verfügung stehen, desto mehr wird
die volle Leistungsfähigkeit des Fermentes und Cofermentes ausge-
schöpft. Als primärer H_2 -Acceptor für die Übernahme des Wasserstoffes
von dem hydrierten DPN, das beim Abbau von Alkohol wie Acetaldehyd
entsteht, kommt vor allem BTS in Frage, die bei Gegenwart von Milch-
säuredehydrase die beiden H-Atome vom reduzierten DPN aufnehmen
kann und dabei in Milchsäure überführt wird. Dies geschieht nach
folgender Formel:



Wie aus obenstehender Summenformel hervorgeht, werden also bei der
Verbrennung eines Moleküls Alkohol zu Essigsäure in Gegenwart von
BTS und den 3 Enzymen: ADH, Milchsäuredehydrase und Aldehyd-
dehydrase 2 Moleküle BTS in Milchsäure überführt (WALLENFELS).
BTS ist nun aber eine Substanz, die im Mittelpunkt des Kohlenhydrat-
stoffwechsels steht und auch bei den Transaminierungsvorgängen mit
verschiedenen Aminosäuren, z.B. Alanin in Beziehung steht.

BTS wird vor allem in erhöhtem Maße angebildet, wenn größere
Glucosemengen verbrannt werden, wozu entweder Glucose + Insulin
oder ein gesteigerter Glykogenabbau Voraussetzung ist. Auch Fructose
(eine Komponente des Disaccharides Rohrzucker) die ja durch ein
eigenes Ferment, die Fruktokinase (LEUTHARD), insulinunabhängig be-
sonders rasch in den KH-Stoffwechsel eingeschleust wird, führt während
ihres Abbaues zu besonders hohen Blut-BTS-Spiegeln (STUHLFAUTH und

PROSIEGEL; PLETSCHER, FAHRLÄNDER und STAUB). HELMREICH hat in der Rattenleber nach Fructoseinfusionen als Zeichen der beschleunigten Dissimilation sowohl eine erhöhte Anbildung aktivierter Essigsäure, wie auch eine starke Vermehrung der BTS nachweisen können.

Die Wirkung von BTS-Gaben auf den Alkoholstoffwechsel haben nun WESTERFIELD, STOTZ und BERG, GREENBERG und auch LECOQ eingehend studiert. Erstere fanden (an 14 kg schweren Hunden) bei i.v. Gaben von 10 g Natriumpyruvat eine durchschnittliche Steigerung des Blutalkoholabfalles um 260%. Während dieser Zeit stieg auch die Milchsäurekonzentration entsprechend den BTS-Gaben an. Umgekehrt vermißten sie nach oralen BTS-Gaben den normalerweise auftretenden Anstieg der Blut-BTS, wenn die Hunde gleichzeitig Alkohol abbauten. Sie schlossen daraus, daß es die BTS sein müßte, die beim Alkoholstoffwechsel zur Milchsäure hydriert wird. Bei Zugrundelegung ihrer Arbeitshypothese, die durch Fermentversuche *in vitro* allerdings noch der Bestätigung bedarf und vor allem bei Berücksichtigung der energetischen Reaktionslage im KH-Stoffwechsel, die in der letzten Zeit in den Vordergrund der Betrachtung gerückt ist, lassen sich auch die negativen Ergebnisse nach Zucker- und Insulingaben deuten.

Der Alkoholabbau läuft bekanntlich je nach der zugeführten Menge oft über viele Stunden. Eine einmalige Altinsulingabe allein wirkt jedoch auf das Verbrennungstempo der KH höchstens 1—2 Std und auch dabei steht dem Insulin meist nur 1 Std lang die im Blut kreisende Glucose als Substrat zur Verfügung. Die somit höchstens 1 Std intermediär vermehrte BTS-Anbildung reicht in keiner Weise aus, um den Alkoholabbau über längere Zeit und damit in quantitativ sichtbarem Maße zu beeinflussen; selbst wenn man annimmt, daß die ADH während dieser Zeit optimal mit DPN gesättigt ist und dieses auch den Wasserstoff auf die BTS sofort weitergeben kann. Versuche mit Insulin können somit auch bei Anwendung hoher, einmaliger Dosen keine an der Kurve deutlich sichtbaren Effekte hervorbringen, wie es auch BUTTS gefunden hat. Ähnlich ist es, wenn dem Insulin eine einmalige, vielleicht sogar höhere Glucosegabe beigelegt wird. Es kann sogar das Gegenteil erfolgen. Das Insulin führt nach der anfänglichen Glykolysebeschleunigung zu einer vermehrten Fixierung der Glucose im Glykogen und zur Erniedrigung des Blutzuckerspiegels, was in der Folgezeit zu einem verminderten BTS-Angebot, d.h. zu einer Verlangsamung des Alkoholabbaues führen muß. Nur hohe Insulingaben mit viel Dextrose über längere Zeit gegeben, können bei einer Stoffwechsellage, die dadurch auf Dissimilation eingestellt bleibt, den Alkoholspiegel sichtbar senken. Es hängt eben alles von einer möglichst lange angebildeten höheren BTS-Menge ab. Dasselbe gilt für alle bisherigen Befunde mit Rohrzucker und Laevulose. KLEIN hat nach den GREMELSSchen Versuchen

wohl als erster gezeigt, daß mit Rohrzucker der Alkoholabbau beschleunigt werden kann und daß gesüßte Alkoholica (Liquier) eine niedrigere Alkoholkurve hervorrufen. Seine Kurven zeigen recht deutlich, daß die Steigerung des Alkoholumsatzes nur während der Zeit der Zuckerverbrennung stattfindet und daß anschließend Plateaubildungen im Blutalkoholspiegel stattfinden, für die bisher keine befriedigende Erklärung bestand. STUHLFAUTH und NEUMAIER haben nur den Laevuloseanteil des Rohrzuckers zur Beeinflussung des Blutalkoholspiegels verwandt und konnten bei länger dauernden (1 Std) hoch dosierten i.v. Infusionen

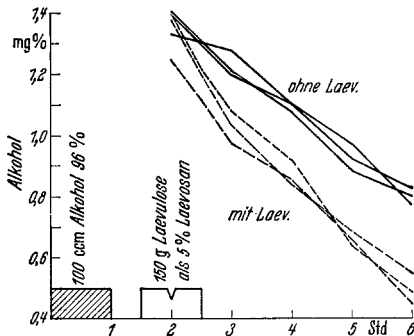


Abb. 1.

oder peroralen großen Laevoralgaben einen beschleunigten Abfall der Alkoholkurve sehen.

PLETSCHER, BERNSTEIN und STAUB haben diese Laevulosewirkung auf den Alkoholstoffwechsel in 2 Arbeiten bestätigt. Sie fanden bei Hunden, an denen Alkoholdoppelbelastungen und anschließend hintereinander abwechselnd Glucose- und Fructoseinfusionen durchgeführt wurden, daß unter Fructose der Abfall

der Blutalkoholkonzentration durchschnittlich um 80% beschleunigt wurde, während die Abbausteigerung unter Glucose nur 10% betrug. Bei 20 Versuchen am Menschen mit 0,9—1 g Alkohol je Kilogramm Körpergewicht und 1—1,8 g Laevulose i.v. und oral ergab sich ebenfalls eine Steigerung der Geschwindigkeit des Alkoholabfalles im Blut. Die Zunahme von β nach Laevulose betrug nach i.v. Infusion 69%, bei oraler Gabe 49% gegenüber den Ausgangswerten. Auch stieg bei ihnen die von der Laevulosegabe herrührende BTS im Blut bei alkoholisierten Menschen deutlich weniger an als bei nüchternen Vergleichspersonen. Sie ließen dabei die Laevulose allerdings als Dauertropfinfusion 2 Std lang einfließen. Gegen unsere eigenen Untersuchungen wurde eingewandt, daß die Geschwindigkeitskonstante des Alkoholabbaues β beim gleichen Individuum von Tag zu Tag beträchtliche Schwankungen zeigen kann.

Wir haben deshalb bei einer Person 6 Belastungen mit 1,5 g Alkohol/kg Körpergewicht innerhalb 2 Wochen gemacht (Abb. 1). Bei den 3 Belastungen der 2. Woche gaben wir von der 90.—150. min 1,5 g Laevulose, als 5% Laevosan i.v. im Dauertropf. Wie aus den obenstehenden Kurven zu ersehen ist, blieb das β bei dieser Person an den laevulosefreien Versuchstagen konstant. Bei den Kurven der 2. Woche mit Laevuloseinfusionen, kam es während und noch 30 min nach der Infusion zu einem deutlich rascheren Abfall der Alkoholkurve, die dann auf einer niedrigeren Ebene mit der ursprünglichen in allen 6 Fällen gleichen Geschwin-

digkeit weiterfällt, so daß zu jedem Zeitpunkt die Kurven nach Laevulose wesentlich tiefer liegen.

Bei kurzdauernden relativ hohen Laevulosedosen ($\frac{1}{4}$ g/kg Laevulose innerhalb 5 min) dagegen konnten wir keine Senkung des Blutalkoholspiegels beobachten. Diese Applikationsart gleicht einer einmaligen Insulin- + Glucoseinjektion mit nur kurzdauernder Steigerung der Blut-BTS. Es kommt somit in erster Linie auf ein möglichst großes Zeitmengenprodukt von BTS oder eventuell auch anderen geeigneten Acceptoren für die Dehydrierung des beim Alkoholabbau entstehenden hydrierten DPN an. Hier ist in erster Linie wohl noch an Ketoglutar-säure zu denken, welche in Gegenwart von hydrierteren DPN, NH_4 -Ionen und Glutaminsäuredehydrogenase Glutaminsäure bildet. Dabei liegt das Gleichgewicht dieser Reaktion weit auf der Seite der Synthese der Glutaminsäure, d.h. der Rückoxydation des hydrierten DPN (WALLENFELS).

Auf Grund dieser Vorstellungen über die Wirkung langzeitiger vermehrter Anbildung von geeigneten H_2 -Acceptoren lassen sich nun die niederen Blutalkoholkurven bei Fieber, bei künstlicher Erhöhung der Körpertemperatur durch Kurzwellen und während körperlicher Arbeit erklären. In all diesen Fällen kommt es zu einer Steigerung der Glykogenolyse und damit erhöhter BTS-Anbildung. Referent konnte die höchsten BTS-Werte (4 mg-%) am Sportplatz bei 10000 m-Läufern nachweisen. ELBEL kritisiert mit Recht, daß die bisherige Ablehnung einer Beschleunigung des Alkoholstoffwechsels bei körperlicher Arbeit an Personen gewonnen wurde, die nur leichte Arbeiten vollbrachten. Auch der raschere Alkoholabbau in der Kälte dürfte auf die größere Verbrennungsgeschwindigkeit der KH zurückzuführen sein, womit auch erklärt ist, daß WIDMARK deutlich höhere Durchschnittswerte für β in Schweden bei seinen Studenten feststellte als JUNGMICHEL im wärmeren Klima Deutschlands.

Charakteristisch ist auch die Steigerung von β nach Entkoppelungs-giften, die, wie Dinitrophenol die ATP-Bildung im Citronensäurecyclus hemmen. OTTO WIELAND hat erst vor kurzem in einer schönen Arbeit diskutiert, daß die mit Dinitrophenol oder auch Thyroxin erzielte all-gemeine Stoffwechselsteigerung dadurch bedingt sei, daß vermehrt KH dissimiliert, d.h. über die Zwischenstufe der BTS in den Citronensäure-cyclus eingeschleust werden, damit die dort gestörte Bildung des energiereichen Phosphats ATP wenigstens noch halbwegs ausreichend zustande kommt.

Die Betrachtung des Alkoholabbaues im Zusammenhang mit der Kohlehydratdissimilation erklärt nun auch die negativen Befunde einer Beeinflussung der Alkoholkurve, z. B. durch BTS, wie sie von GREGORY, EWING und DUFF-WHITE sowie von HULPIEN, COLE und SMOLENSKI

erhoben und von NEWMAN eingehend diskutiert wurden. Eine Beschleunigung des Alkoholabbaues durch die BTS oder Substrate, die vermehrt H_2 -Acceptoren anbinden, kann eben nur erfolgen, wenn die initial langsame KH-Dissimilation der begrenzende Faktor für den Alkoholabbau war und wenn es mit diesen Substraten gelingt, die Dissimilation deutlich zu beschleunigen. Dies war bei WESTERFIELD und Mitarbeiter der Fall, die vor der BTS-Gabe eine besonders langsame Alkoholverbrennung bei ihren Hunden hatten. Umgekehrt war es bei obenstehenden Autoren. Bei ihren Versuchstieren war das Tempo des Alkoholabbaues meist schon anfangs relativ hoch, so daß mit BTS, Glucose und Insulin nur in Einzelfällen eine Beschleunigung des Alkoholabfalles zu erzielen war. Und auch diese war infolge des raschen Aufbrauchs der BTS-Gaben nur kurzfristig und trat deshalb bei Berechnung der Durchschnittswerte aus den 4 Std nach der BTS-Gabe kaum mehr in Erscheinung. Die Ablehnung der beschleunigenden Wirkung von BTS auf den Alkoholabbau durch HULPIEU und Mitarbeiter bezieht sich hauptsächlich auf niedrige Ausgangsdosen (1—1,5 g/kg Körpergewicht), während bei Dosen von 3 g (wie sie auch WESTERFIELD und Mitarbeiter anwandten) in den Kurven von HULPIEU ebenfalls zum Teil ein beschleunigter Abfall zu sehen ist. Dies erklärt sich wohl dadurch, daß eine hohe Alkoholausgangskonzentration nach unseren experimentellen Erfahrungen am Menschen leichter durch H_2 -Acceptoren zu beeinflussen ist, wie dies auch von KLEIN im unterschiedlichen Verhalten der β -Werte nach Laevulose bei verschiedenen hohen Ausgangskonzentrationen beobachtet wurde. Besonders wichtig für die Anwendung der Laevulose erscheint die Tatsache, daß dabei die BTS in der Leberzelle, d. h. am Reaktionsort, direkt entsteht, während exogene BTS-Zufuhr sicher nur zum Teil in der Leberzelle zur Auswirkung kommen wird. Außerdem erfolgt im Zuge der schnellen Dissimilation der Laevulose gleichlaufend eine beschleunigte Resynthese von Energiedonatoren, z. B. aktivierte Essigsäure (HELMREICH), die für den Ablauf der Verbrennungsprozesse bekanntlich von ausschlaggebender Wichtigkeit sind. Eine Reihe von negativen Befunden beruht deshalb auch darauf, daß die Tiere vorher viele Stunden gehungert hatten (HEIM und Mitarbeiter) und damit nicht nur an Intermediärprodukten des KH-Haushaltes sondern wahrscheinlich auch an anderen wichtigen Substraten (DPN, ATP) verarmt waren.

Wir sehen somit, daß vom Standpunkt des Stoffwechselfysiologen aus ein gesteigerter Allgemeinstoffwechsel, d. h. unter anderem auch eine vermehrte Kohlehydratverbrennung zu einer stärkeren Beteiligung des Alkoholabbaustoffwechsels führen muß. Auch die meist ausschließlich auf Resorptionsstörungen bezogene niedere Alkoholkurve bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme dürfte zum Teil durch eine mit der Ver-

wertung der Nahrung zusammenhängende Verbrennungssteigerung zu erklären sein. Wenn 2—3 Std nach der Mahlzeit der größte Teil der Nahrung den Intermediärstoffwechsel und damit auch die KH die Stufe der BTS durchlaufen haben, kommt erst der sonst beim Ruhestoffwechsel sofort zu beobachtende rektilineare Abfall der Alkoholkurve zustande. Die bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme niedrigere Alkoholkurve erscheint daher eher als eine Resultante aus dem etwas verzögerten Diffusionsprozeß und der zeitweise gesteigerten Alkoholverbrennung. Prinzipiell wichtig für die Beschleunigung des Alkoholabbaus ist also eine Steigerung der dissimilatorischen Vorgänge in der Leber, unabhängig davon, welcher Stoffwechselmechanismus dazu führt.

Bei der Verknüpfung des Alkoholstoffwechsels mit dem Gesamtstoffwechsel müssen sich naturgemäß Störungen des letzteren auch auf den Alkoholabbau auswirken. Schon oben wurde zitiert, daß z. B. Lebergifte wie Chloroform usw. zu einer Störung des Alkoholabbaues führen. Auch beim Diabetes mit seinen hohen Zuckerwerten, die ja nur entstehen, weil Glucose nicht mehr dissimiliert werden kann, sahen ERWTE-MANN und HEERES hohe langsam abfallende Kurven. Bei allgemeinem O₂-Mangel z. B. durch kardiale und pulmonale Dekompensationen sahen sie ebenfalls einen höheren Anstieg des Alkoholspiegels. Auch Luminal (MAIER) und Schädelräumen (JUNGMICHEL) zeigen parallel zur Störung des Gesamtstoffwechsels einen verzögerten Alkoholumsatz. Erst in neuerer Zeit hat man erkannt, daß Barbitale, ähnlich wie z. B. auch der Stress durch Traumen und Operationen zu einer Störung der Glucoseverwertung führen, kenntlich an der Erhöhung des Blutzuckers, der nicht mehr in normalem Umfang in den Dissimilationsprozeß eingeschleust wird. Damit vermindert sich auch die Anbildung von BTS und ATP. Es nimmt daher nicht wunder, daß bei diesen Zuständen der Alkohol langsamer abgebaut wird. ELBEL hat allerdings nach Veronal keine Beeinflussung finden können.

Ein verzögertes Absinken des Alkoholspiegels, ja sogar ein leichter Wiederanstieg findet sich nun nicht nur nach Stoffwechselstörungen, sondern auch nach Zuckerbelastungen im Laufe des weiteren Alkoholabbaues. KLEIN und STUHLFAUTH beobachteten solche Verzögerungen im Abfall der Alkoholkurve nach Zuckergaben meist dann, wenn bei den Versuchspersonen Übelkeit auftrat. Das gleiche beobachteten JUNGMICHEL, ELBEL und GOLDBERG nach Erbrechen.

Bisher wurden solche Plateaubildungen und sogar kleine Wiederanstiege von allen Untersuchern als Resorptionsverzögerung mit Nachresorption gedeutet. Es fiel uns jedoch auf, daß solche Kurvenbilder nur bei maximaler Vagusreizung auftreten. Wir haben daher den Begriff der Nachresorption einer experimentellen Prüfung unterzogen und die intestinale Resorption durch i.v.-Alkoholzufuhr (100 cm³ 96%iger

Alkohol innerhalb 1 Std) umgangen. Nach Anlaufen des Alkoholabbaues mit erkennbarem rektilearem Abfall der Kurve haben wir durch Injektion von Apomorphin heftiges Erbrechen erzeugt. Während des 2mal auftretenden Erbrechens zeigte die Blutalkoholkurve sowohl nach WIDMARK wie nach der ADH-Methode Wiederanstiegszacken (Abb. 2).

Unsere Befunde bestätigen die Richtigkeit der Annahme, daß diese und ähnliche Kurvenbilder nicht auf einer Resorptionshemmung und Nachresorption beruhen. Jedoch können wir heute noch nicht entscheiden, ob diese Erscheinungen tatsächlich mit einer Hemmung des

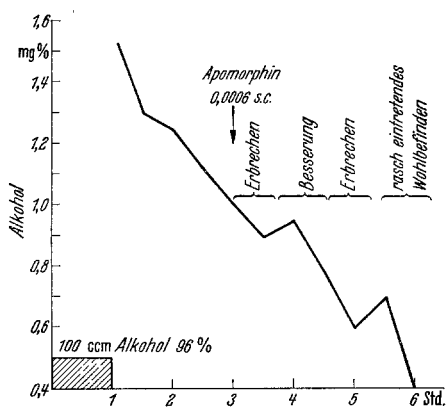


Abb. 2.

Alkoholabbaues in Zusammenhang gebracht werden können oder wahrscheinlicher nur die Blutverschiebungen infolge der Kreislaufbeteiligung bei diesen extremen vegetativen Reizen widerspiegeln. Es ist ja bekannt, daß nach Alkohol die Durchblutung der Haut und des Unterhautzellgewebes erheblich ansteigt. Beim Erbrechen tritt nun das Gegenteil ein. Die dabei auftretende Blässe zeigt, daß das Blut wieder von der Haut weg in

die inneren Organe umgelagert wird. Bei der Verlangsamung der Blutströmung in der Körperoberfläche und dem dort fehlenden Alkoholabbau führt die Wiedereinschwemmung der von dort her noch einen höheren Alkoholgehalt aufweisenden Blutvolumina zwangsläufig zu einem Wiederanstieg des Alkoholgehaltes im großen Kreislauf.

Allerdings spricht für die Annahme eines Einflusses von Vagusreizen auf den Alkoholabbau selbst eine Mitteilung von JARISCH, demzufolge Apomorphin die unangenehmen auf Blockade der Acetaldehydoxydation beruhenden Sensationen nach Antabusgaben unterdrücken kann. Denselben Effekt haben nach LÉCOQ 40 mg Cholinchlorid. Außerdem verursacht nach LÉCOQ Apomorphin eine wesentliche Steigerung der nervalen und psychischen Symptome der Alkoholintoxikation. Dies würde bedeuten, daß starke Vagusreize zu einer Hemmung des Alkoholabbaues auf der Stufe des Äthylalkohols führen können und erklären, daß bei unseren eigenen Laevuloseversuchen immer dann ein Ausbleiben des beschleunigten Alkoholabbaues zu beobachten war, wenn es den Versuchspersonen übel wurde. Vagomimetica führen bekanntlich zu einem Spareffekt im Stoffwechsel, d. h. zu einer Verminderung der Dissimilation. Es wäre aus dem oben Gesagten über den wesentlichen Einfluß

dissimilatorischer Vorgänge auf den Alkoholabbau daher durchaus verständlich, wenn sie auch eine gewisse Hemmung des Alkoholabbaues verursachen würden.

Es kann und darf nicht meine Aufgabe als Kliniker sein, die Auswirkungen dieser biochemischen Gedankengänge auf die forensische Begutachtung zu diskutieren. Schon LAVES hat 1948 darauf hingewiesen, daß die Abbaugeschwindigkeit bei Unterernährten wesentlich über dem von WIDMARK angegebenen Maximum von $\beta = 0,004$ liegt und durchschnittlich bei seinen Versuchspersonen 0,0052 und nach zusätzlicher Arbeit maximal bis 0,0067 beträgt. Der von ihm 1947 untersuchte Personenkreis von Flüchtlingen und unterernährten Heimkehrern hatte einen wesentlich höheren Energiebedarf und damit gesteigerte Verbrennungsvorgänge, so daß die gesteigerte Mitverbrennung des Alkohols kaum verwunderlich erscheint. Das gleiche trifft auch für die in dem kalten Schweden lebenden Studenten zu, bei denen WIDMARK, GOLDBERG, LILLJESSTRAND durchschnittlich höhere β -Werte als JUNGMICHEL und ELBEL in Deutschland ermittelten.

Fassen wir nochmals zusammen: JUNGMICHEL und ELBEL fanden in Deutschland Mittelwerte von β von 0,0020—0,0021; WIDMARK, GOLDBERG oder LINDE in Schweden von 0,0025—0,0030; STAUB fand nach Laevulose Mittelwerte von 0,0036; LAVES bei unterernährten Flüchtlingen und Heimkehrern 0,0052 und bei zusätzlicher Arbeit ein β bis zu 0,0067. Dies bedeutet eine Beschleunigung des Alkoholabbaues in Stoffwechselausnahmesituationen um das 2—3fache. Die früher geltende Anschauung, daß die allgemeine Stoffwechsellage auf den Alkoholabbau keinen wesentlichen Einfluß nehme, scheint mir daher nicht mehr dieselbe gesetzmäßige Gültigkeit zu besitzen.

Literatur.

- BARLETT, G. R., u. H. N. BARNETT: Quart. J. Stud. Alc. **10**, 381 (1949). — BERGGREEN u. L. GOLDBERG: Zit. nach GOLDBERG. — BONNICHSEN, R. K.: Acta chem. Scand. (Københ.) **1**, 715 (1950). — BUHTZ: Der Verkehrsunfall. Stuttgart: Ferdinand Enke 1939. — CASIER, THOMAS u. DELSUNORS: Zit. nach STAUB. — DIANZANI, M. U.: Arch. di Fisiol. **50**, 175, 181, 187 (1951). — ELBEL, H.: Die wissenschaftlichen Grundlagen der Beurteilung von Blutalkoholbefunden. Leipzig: Georg Thieme 1937. — Med. Welt **20**, 37, 1151 (1951). — ERWTEMANN u. HEERES: Zit. nach STAUB. — GOLDBERG, L.: Acta physiol. scand. (Stockh.) **1947**. — GREENBERG, L. A.: Quart. J. Stud. Alc. **3**, 347 (1942). — GREGORY, R., P. L. EWING and V. DUFF-WHITE: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **54**, 206 (1943). — GREMELS, H.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **205**, 57 (1947). — HEIM, F., W. LANZ, G. GRIES u. D. AMELUNG: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **214**, 280 (1952). — HELMREICH, E.: Vortr. am 2. Internat. Biochem. Kongr. Paris 1952. — HJELT, E.: Tirfing (finn.) **43**, 150 (1949). Zit. nach JAKOBSEN. — HULPIEN, H. R., V. COLE u. U. SMOLENSKI: Quart. J. Stud. Alc. **8**, 553 (1948). — JAKOBSEN, E.: Nature (Lond.) **1952**, No 4303, 645. — Pharmacol. Rev. **1952**. — JARISCH: Persönliche Mitteilung. — JUNGMICHEL, G.: Alkoholbestimmung im Blut. Berlin:

Heymanns 1933. — KEILIN, D., and E. F. HARTREE: Proc. Roy. Soc. Lond., Ser. B **119**, 141 (1936). — Biochemic. J. **39**, 293 (1945). — KLEIN, H.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. **39**, 704 (1949); **40**, 455 (1951). — KOSTERLITZ: J. of Physiol. **106**, 194 (1947). — KÜHNAU, J.: Dtsch. Z. Verdgs- usw. Krkh., Sonderbd. **1952**, 104. — LAVES, W.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. **39**, 84 (1948). — LECOQ, R.: C. r. Soc. Biol. Paris **145**, 1600 (1951). — LELOIR, J. F., and J. M. MUNOZ: Biochemic. J. **32**, 299 (1938). — LILJESTRAND u. LINDE: Zit. nach LAVES. — LUNDSGAARD, E.: C. r. Trav. Labor. Carlsberg, Ser. chim. **22**, 333 (1938). — LUTWAK-MAN, C.: Biochemic. J. **32**, 1364 (1938). — MAYER, R.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. **30**, 90 (1938). — MIRKSI, J. A., and N. NELSON: Amer. J. Physiol. **126**, 587 (1939); **127**, 308 (1939). — NEWMAN, H. W., and W. C. CUTTING: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **69**, 415 (1948). — PLETSCHER, A., A. BERNSTEIN u. H. STAUB: Helvet. physiol. Acta **10**, 74 (1952). — Experientia (Basel) **8**, 307 (1952). — PLETSCHER, A., FAHRLÄNDER u. H. STAUB: Helvet. physiol. Acta **9**, 46 (1951). — STAUB, H.: Helvet. med. Acta **15**, 494 (1948). — STUHLFAUTH, K., u. H. NEUMAIER: Med. Klin. **1951**, 591. — STUHLFAUTH, K., u. R. PROSIEGEL: Klin. Wschr. **1952**, Nr 9/10, 206. — WALLENFELS, K.: Persönliche Mitteilung. — WESTERFIELD, W. W., E. STOTZ and R. L. BERG: J. of Biol. Chem. **144**, 657 (1942); **149**, 237 (1943). — WIDMARK, E. M. P.: Die theoretischen Grundlagen der praktischen Verwendbarkeit der gerichtlich-medizinischen Alkoholbestimmung. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1932. — WIELAND, O.: Ärztl. Forsch. **6**, 298 (1952).

Dozent Dr. K. STUHLFAUTH, München, Pettenkoferstraße,
Medizinische Poliklinik der Universität.
