

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Szeged, Ungarn  
(Direktor: Prof. Dr. I. Gy. FAZEKAS)

## Die Veränderung des Corticosterongehaltes im Blutserum nach Verabreichung subletaler Alkoholdosen

Von

I. Gy. FAZEKAS

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 15. Dezember 1963)

In vorangegangenen Untersuchungen (FAZEKAS<sup>5</sup>) konnten wir feststellen, daß bei intakten männlichen Ratten auf subcutane Verabreichung von 0,8 g/100 g Gewicht, d.h. letale Dosen Äthylalkohol der Corticosterongehalt des Blutserums anfangs steigt, dann allmählich geringer werdend auf das normale Niveau zurückgeht und später etwas unter dieses hinabsinkt. In der vorliegenden Arbeit soll darüber berichtet werden, welche Veränderungen der Corticosterongehalt des Blutserums auf die Wirkung subletaler Äthylalkoholgaben erfährt.

### *Untersuchungsmethoden*

1. Zwecks Ermittlung des normalen Corticosterongehaltes des Blutserums wurden 80 männliche Ratten des Vistar-Stammes im Gewicht von 150—200 g in vier Gruppen mit je 20 Tieren geteilt und die Tiere der einzelnen Gruppen stets zu der gleichen Zeit (vormittags um 9 Uhr) dekapitiert, das Blut der 20 Tiere in einem gemeinsamen Gefäß aufgefangen, 2 Std. bei +2 ° C im Kühlschrank gehalten, dann zentrifugiert und aus dem erhaltenen Blutserum das Corticosteron nach dem modifizierten Verfahren von BUSCH und MAHESH<sup>2</sup> sowie BONDY<sup>1</sup> extrahiert und nach Entwicklung mit Tetrazoliumblau mit Hilfe des EEL-, „scanner“ papierchromatographisch bestimmt.

2. 140 Vistar-Ratten von 150—200 g Gewicht wurden in 7 Gruppen mit je 20 Tieren unterteilt und sämtlichen Tieren pro 100 g Gewicht 0,3 g Äthylalkohol in 20%iger wäßriger Lösung subcutan injiziert. Darauf wurden stündlich die Tiere je einer Gruppe (20 Ratten) dekapitiert, ihr Blut in einem gemeinsamen Gefäß aufgefangen und für 2—3 Std im Kühlschrank bei +2 ° C gehalten. Dann wurde zentrifugiert und aus dem erhaltenen Serum der Corticosterongehalt wie oben bestimmt. Diese Untersuchung wurde in vier Versuchsreihen, d.h. an  $4 \times 140 = 560$  Tieren durchgeführt. Das Ergebnis veranschaulichen die beigefügte Tabelle und die auf Grund der ihr zu entnehmenden Mittelwerte angefertigten Graphikone.

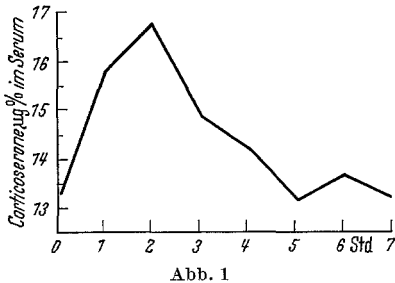
*Ergebnisse*

1. Wie aus der Tabelle hervorgeht, wurde der normale Corticosteron-gehalt des Blutserums intakter männlicher (Kontroll-)Ratten bei 13,2, 13,0, 13,4 und 13,6  $\mu\text{g}\cdot\%$  — im Mittel 13,3  $\mu\text{g}\cdot\%$  — festgestellt.

Tabelle. Die Wirkung von 0,3g/100g Äthylalkohol auf den Corticosteron-gehalt des Blutserums männlicher Ratten

Versuchsreihe	Normaler (Kontroll-) Corticosteron-gehalt in $\mu\text{g}\cdot\%$	Veränderung des Corticosteron-gehaltes im Blutserum auf die Wirkung von 0,3 g subcutan verabreichtem Äthylalkohol in $\mu\text{g}\cdot\%$ nach						
		1 Std	2 Std	3 Std	4 Std	5 Std	6 Std	7 Std
A	13,2	15,5	16,1	14,4	14,0	13,0	13,6	13,1
B	13,0	15,5	16,2	14,5	14,0	13,0	13,6	13,0
C	13,4	16,0	17,1	15,1	14,6	13,3	13,8	13,4
D	13,6	16,5	17,4	15,2	14,4	13,5	13,8	13,5
Mittelwert	13,3	15,8	16,7	14,8	14,2	13,2	13,7	13,2

2. Auf die Wirkung von 0,3 g auf 100 g Körpergewicht gegebenen Alkohols war in allen vier Versuchsreihen bereits nach 1 Std der Serum-Corticosteron-gehalt (im Mittel von 13,3  $\mu\text{g}\cdot\%$  auf 15,8  $\mu\text{g}\cdot\%$ ) erhöht,



sein Maximum erreichte er nach 2 Std, als 16,1—17,4  $\mu\text{g}\cdot\%$ , im Mittel 16,7  $\mu\text{g}\cdot\%$  gemessen wurden. Anschließend war eine allmähliche Erniedrigung zu beobachten und nach 5 Std waren die normalen Kontrollwerte wieder erreicht (13,0—13,5  $\mu\text{g}\cdot\%$ , im

Mittel 13,2  $\mu\text{g}\cdot\%$ ). In der 6. Std fand wiederum ein minimaler Anstieg statt (auf 13,6—13,8, im Mittel 13,7  $\mu\text{g}\cdot\%$ ) und zu Ende der 7. Std wurden erneut den normalen Kontrollen entsprechende Werte (13,0—13,5  $\mu\text{g}\cdot\%$ , im Mittel 13,2  $\mu\text{g}\cdot\%$ ) festgestellt.

*Besprechung*

Nach den vorliegenden Untersuchungen kommt es bei intakten männlichen Ratten auf die Wirkung von 0,3 g/100 g Äthylalkohol anfangs zu einem Anstieg des Corticosteron-gehaltes im Serum, so daß die Höchstwerte 2 Std nach der Alkoholzufuhr erreicht sind. Anschließend werden die Werte geringer und nach 5 Std sind die Ausgangskonzentrationen erreicht. Nach einer erneuten minimalen Erhöhung in der 6. Std erfolgt bis zu Ende der 7. Std Rückgang auf die normalen Werte. Diese Befunde deuten darauf hin, daß nach subletalen Alkoholgaben (0,3g/100g)

eine gleichartige Steigerung der Nebennierenrindenfunktion zur Entwicklung gelangt, wie wir sie früher nach tödlichen Alkoholdosen (0,8 g/100 g) sahen. Die Differenz zwischen beiden ist nur eine quantitative und zeitliche, da im Falle der letalen Dosis das ebenfalls nach 2 Std beobachtete Maximum des Corticosteronspiegels 20,8  $\mu\text{g}\%$  und das Minimum nach 7 Std 11  $\mu\text{g}\%$  betrug, während die normalen Kontrollwerte von 13  $\mu\text{g}\%$  nach 10 Std erreicht war.

In der uns zur Verfügung stehenden Literatur sind wir Untersuchungen, in denen die Wirkung letaler oder subletaler Alkoholdosen auf die Nebennierenrindenfunktion an Hand von Bestimmungen des Corticosterongehaltes im Blute geprüft worden wäre, nicht begegnet. Das Ergebnis unserer Untersuchungen verdient gerade deshalb Beachtung, weil durch sie auf exakte Weise die strittige Frage beantwortet wurde, welche Wirkung tödliche und einmalige subletale Alkoholdosen auf die Funktion der Nebennierenrinde entfalten.

Durch ähnliche Untersuchungen ist aber auch noch zu ermitteln, welchen Einfluß längere Zeit hindurch wiederholte Alkoholverabreichung auf die Nebennierenrindenfunktion ausübt. Gewisse Daten lassen nämlich vermuten, daß die Nebennierenrindenfunktion chronischer Alkoholiker — im Gegensatz zu der Wirkung einmaliger Alkoholdosen — nach einer bestimmten Zeit *nachläßt*. So haben nach SMITH<sup>9</sup> chronische Alkoholiker auf Adrenalin- und ACTH-Darreichung mit einer weitaus geringgradigeren Eosinopenie geantwortet, als die Nichtalkoholiker. OWEN<sup>8</sup> sah bei Menschen im Delirium tremens auf ACTH ebenfalls eine herabgesetzte Eosinopenie. GOLDSTEIN und KIDDER<sup>6</sup> stellten bei Alkoholikern eine verminderte 17-Ketosteroidausscheidung und geringgradigere Adrenalin-Eosinopenie fest. Diese Befunde ließen sie annehmen, daß bei Trinkern die Nebennierenrindentätigkeit herabgesetzt ist. Andere Autoren wiederum fanden keinen Unterschied zwischen der Nebennierenrindenfunktion von Alkoholikern und normalen Personen auf Grund des Adrenalin-Eosinophilen-Testes oder eine Besserung auf ACTH- oder Corticosteroiddarreichung (DOWDEN und BRADBURY<sup>3</sup>, OLTMAN und FRIEDMAN<sup>7</sup>, VOEGTLIN<sup>11</sup>). Im Widerspruch hierzu steht aber die neueste Mitteilung von SCHWARTZMANN u. Mitarb.<sup>10</sup>, wonach bei chronischen Alkoholikern die Untersuchungen an leberbiptischem Material eine *wesentliche Verminderung der Alkoholdehydrogenaseaktivität* feststellen ließen, obwohl die üblichen Leberfunktionsproben negativ ausfielen und auch simultan durchgeführte cytologische Untersuchung der Leberpunkte pathologische, morphologische Abweichungen nicht zutage förderte und auch klinisch auf Cirrhose hinweisende Symptome nicht vorlagen. In früheren Untersuchungen (FAZEKAS<sup>4</sup>) wiesen wir nämlich nach, daß die Alkoholdehydrogenaseaktivität der Leber von der Nebennierenrindenfunktion abhängig ist, d.h. Verminderung der Alkoholdehydrogenase-

aktivität auf herabgesetzte Nebennierenrindenfunktion und gesteigerte Enzymaktivität auf gesteigerte Nebennierenrindenfunktion schließen läßt. Demnach weist die obige Feststellung von SCHWARTZMANN u. Mitarb. im Spiegel eigener Untersuchungen darauf hin, daß die Nebennierenrindenfunktion chronischer Trinker — zumindest in einem gewissen Teil der Fälle — *herabgesetzt* ist. Die Klärung dieser Frage ist Gegenstand weiterer Untersuchungen.

### *Zusammenfassung*

Nach einmaliger subcutaner Verabreichung von 0,3 g/100 g Äthylalkohol wurde bei männlichen Ratten 7 Std hindurch stündlich der Corticosterongehalt im Blutserum bestimmt und mit dem bei intakten Kontrollratten verglichen. Dabei zeigte sich folgendes:

1. Der Corticosterongehalt des Blutserums alkoholbehandelter Ratten war in den ersten 2 Std erhöht (im Mittel von 13,3  $\mu\text{g}\cdot\%$  auf 16,7  $\mu\text{g}\cdot\%$ ) und hatte damit sein Maximum erreicht. Anschließend war ein allmähliches Nachlassen festzustellen, und nach 5 Std lagen wieder normale Werte (13,2  $\mu\text{g}\cdot\%$ ) vor. Nach 6 Std war wiederum eine minimale Erhöhung (13,7  $\mu\text{g}\cdot\%$ ) zu verzeichnen, während nach 7 Std erneut normale Werte (13,2  $\mu\text{g}\cdot\%$ ) gefunden wurden.

2. Die angewandte subletale Alkoholdosis ruft also im Corticosterongehalt des Blutserums gleichsinnige, aber geringgradigere und kürzere Zeit anhaltende Veränderungen hervor, wie wir sie bei letalen Gaben (0,8 g/100 g) schon früher beschrieben haben.

3. Unsere Untersuchungen deuten darauf hin, daß auf die Wirkung nichttödlicher Alkoholgaben anfangs 4 Std hindurch eine Nebennierenrinden-Hyperfunktion zustande kommt, die dann allmählich nachläßt und nach etwa 5—7 Std wieder normale Werte zu verzeichnen sind.

### **Literatur**

- <sup>1</sup> BONDY, P. K., and G. V. UPTON: Simultaneous of cortisol and corticosterone in human plasma by quantitative paperchromatography. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **94**, 585 (1957).
- <sup>2</sup> BUSH, I. E., and V. B. MAHESH: Adrenocortical hyperfunction with sudden onset of hirsutism. J. Endocr. **18**, 1 (1959).
- <sup>3</sup> DOWDEN, C. W., and J. F. BRADBURY: Eosinophil response to epinephrine and corticotropin. Studies on alcoholics. J. Amer. med. Ass. **149**, 725 (1952).
- <sup>4</sup> FAZEKAS, I. GY.: Die Wirkung von Corticosteroidfraktionen auf die Alkoholdehydrogenaseaktivität der Leber. Arch. Toxikol. **19**, 388 (1962).
- <sup>5</sup> — The effect of lethal alcohol-dosage on corticosterone content of the bloodplasma of intact rats on alcoholdehydrogenase activity of the liver. Folia endocr.
- <sup>6</sup> GOLDSTEIN, K., and R. S. KIDDER: Modern management of alcoholism. N. Y. St. J. Med. **51**, 2347, (1951).
- <sup>7</sup> OLTMAN, J. E., and S. FRIEDMAN: Blood eosinophiles in alcoholic states. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) **68**, 530 (1952).

- <sup>8</sup> OWEN, M.: Study of rationale of treatment of delirium tremens with adrenocorticotropic hormone. *Quart. J. Stud. Alcohol* **15**, 384 (1954).
- <sup>9</sup> SMITH, J. J.: Treatment of acute alcoholic states with ACTH and adrenocortical hormones. *Quart. J. Stud. Alcohol* **11**, 190 1950.
- <sup>10</sup> SCHWARZMANN, V., CL. JULIEN, P. BORENSTEIN, J. ETÉVÉ et N. BERTHAUX: L'Alcooldéshydrogenase hépatique chez les alcooliques. *Rev. franç. clin. biol.* **7**, 762 (1962).
- <sup>11</sup> VOEGTLIN, W. L.: Treatment of alcoholism with adrenalsteroid and ACTH. *Quart. J. Stud. Alcohol* **14**, 28 (1953).

Prof. Dr. I. GY. FAZEKAS,  
Direktor des Instituts für gerichtliche Medizin der Universität,  
Szeged (Ungarn), Kossuth Lajos sugárut 40