

Anflutung und Verteilung von Alkohol bei oraler Resorption*

J. G. GOSTOMZYK, G. GYALOG und H. J. REULEN

Institut für Rechtsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (BRD)

Eingegangen am 26. Oktober 1971

Flowing Phase and Diffusion of Ethylalcohol by Oral Resorption

Summary. The lower tolerance to ethylalcohol during the resorptive phase may be attributed to a higher concentration of alcohol in the brain. The cause is the increased concentration of alcohol in the arterial blood — as compared to the peripheral venous blood — and a fast concentration adjustment between the arterial blood and brain-tissue. The arterial-venous difference of alcohol concentration after administration of 0.8 g ethylalcohol (33 W/W% solution, 15 min absorption) was determined in 5 patients in an intensive care unit. It indicated a maximum of $0.27 \pm 0.20\%$. An alcohol concentration of 0.94% was reached in the arterial blood and 0.81% in the venous blood. The elimination rate (β 60) of $0.30 \pm 0.05\%$ was very high. In comparison, an elimination rate (β 60) was obtained in 5 patients during Halothane anesthesia. It amounted to $0.15 \pm 0.02\%$ and was, therefore, within the normal range. Rats did not show reduced ethylalcohol elimination rate under Halothane either. A possible small reduction in ethylalcohol degradation may be attributed to a competitive restraint of ADH-activity by Trifluorethanol, which is a Halothane product of metabolism. This seems to be sufficiently considered when using a β 60 value of 0.10% for the determination of the previous blood alcohol concentration.

Zusammenfassung. Die geringere Alkohol-Konzentrationstoleranz während der Anflutungsphase kann auf eine stärkere Alkohol-anflutung im Gehirn zurückgeführt werden. Die Ursache liegt in der gegenüber dem peripheren Venenblut überhöhten Alkoholkonzentration im arteriellen Blut und einem schnellen Konzentrationsausgleich zwischen arteriellem Blut und Hirngewebe. Die arterio-venöse Alkohol-Konzentrationsdifferenz nach Gabe von 0,8 g Alkohol (33 W/W% Lösung, 15 min Trinkzeit) wurde bei 5 Patienten einer Intensivstation bestimmt. Sie betrug maximal $0,27 \pm 0,20\%$. Als maximale Alkoholkonzentration wurden im arteriellen Blut $0,94\%$, im venösen $0,81\%$ erreicht. Die Eliminationsrate (β 60) war mit $0,30 \pm 0,05\%$ sehr hoch. Vergleichsweise wurde die Eliminationsrate (β 60-Wert) bei 5 Patienten während einer Halothan-Narkose bestimmt. Sie betrug $0,15 \pm 0,02\%$ und lag damit im Normbereich. Auch Tierversuche an Ratten ergaben keine sicher verminderte Alkohol-Eliminationsrate unter Halothan. Eine mögliche geringe Verminderung des Äthanol-abbaus durch kompetitive Hemmung der ADH-Aktivität durch das Halothan-Abbauprodukt Trifluoräthanol erscheint bei der Rückrechnung durch Anwendung eines β 60-Wertes von $0,10\%$ hinreichend berücksichtigt.

Key words: Alkohol, Anflutung — Alkohol, Verteilung bei oraler Resorption — Resorption, Alkohol — Narkose, Eliminationsrate.

Die geringere Alkohol-Konzentrationstoleranz während der Anflutungsphase wird auf eine stärkere Alkohol-anflutung im Gehirn zurückgeführt. Experimente am Tier ergaben während der Anflutungsphase im arteriellen Blut höhere Alkohol-

* Vortrag: 50. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin, Köln, 3.—7. 10. 1971.

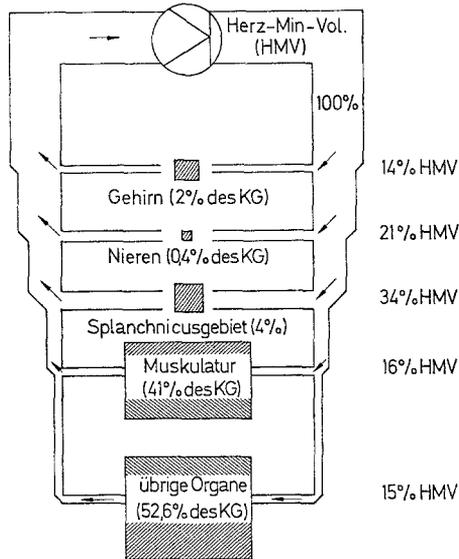


Abb. 1. Schematisierte Darstellung eines Blut-Kreislaufes unter Angabe der Blutversorgung (Anteil am Herz-Minuten-Volumen (HMV)/Anteil am Körpergewicht/kg) einzelner Organe

konzentrationen als im Blut der Extremitätenvenen. Die Alkoholspiegel von arteriellem Blut und Gehirn gleichen sich wegen der hohen Durchblutung des Gehirns sehr schnell aneinander an [1, 2].

Für die Übertragung der aus Tierexperimenten gewonnenen Vorstellungen auf den Menschen ergeben sich folgende Fragen:

1. Wie groß kann die arterio-venöse Konzentrationsdifferenz beim Menschen bei Resorption des Alkohols aus dem Magen-Darm-Trakt werden?
2. Kann diese Differenz eine „Promille-inadäquate“ Alkoholisierung während der Anflutungsphase erklären?
3. Wie kann die arterio-venöse Differenz bestimmt werden?

Die schematisierte Darstellung (Abb. 1) eines Kreislaufes zeigt, daß bei Zustrom des Alkohols aus dem Splanchnicus-Gebiet die Alkoholkonzentration im Blut des rechten Herzens und im arteriellen Stromgebiet gleich hoch sein müssen, abgesehen von einer gewissen verzögernden Depot-Wirkung des kleinen Kreislaufes, in dem sich bis zu einem Drittel des Gesamtblutvolumens befinden kann [3]. Demgegenüber sollte Blut der peripheren Venen bis zum Konzentrationsausgleich mit dem durchströmten Gewebe (Abb. 1: „übrige Organe“) eine niedrigere Alkoholkonzentration aufweisen. Das Hirngewicht macht nur ca. 2% des Körpergewichtes aus. Es wird jedoch von 14% des Herz-Minuten-Volumens durchströmt, wodurch in diesem Organ der schnelle Konzentrationsausgleich mit dem arteriellen Blut erfolgt.

Bei der Untersuchung der arterio-venösen Alkohol-Konzentrationsdifferenz beim Menschen waren wir auf die Hilfe der Kliniker angewiesen. Alkohollösungen können prä- und postoperativ zur Einsparung von Alkaloiden verabreicht werden. In der Intensivpflege wird bei der parenteralen Ernährung Äthanol als Energie-

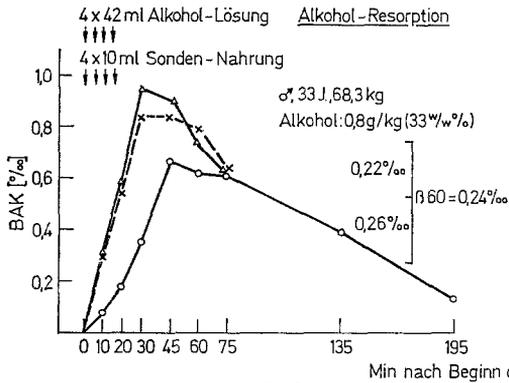


Abb. 2

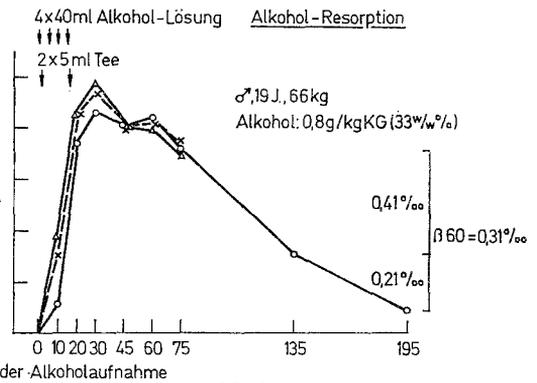


Abb. 3

Abb. 2. Verlauf der Alkoholkonzentration im arteriellen Blut, im zentral-venösen und peripher-venösen Blut beim Menschen nach Alkoholresorption aus dem Magen-Darm-Trakt.

○—○ V. cubitalis, × — × zentrale Vene (rechter Vorhof), △—△ A. radialis

Abb. 3. Verlauf der Alkoholkonzentration in verschiedenen Abschnitten des Gefäßsystems während der Anflutungsphase. ○—○ V. cubitalis, × — × zentrale Vene (rechter Vorhof), △—△ A. radialis

donator verwendet (z. B. Analgofusin®: Lävulose 100 g/l, Äthanol 50 g/l). Derartig ernährte Patienten tragen in der Regel einen Zentralvenenkatheter und werden zur Überwachung häufiger arteriell punktiert. Wir haben bei 5 Patienten mit ausreichender Atmung, stabilisiertem Kreislauf und teilweiser Ernährung per Magensonde eine Alkohollösung (0,8 g/kg, 33 Gewichtsprozent, Trinkzeit 15—20 min) durch die Sonde zugeführt. Untersucht wurden Verteilung und Elimination des Alkohols.

Die Abb. 2 (Fall 1) zeigt den Verlauf der Alkoholkonzentration im rechten Vorhof (Zentralvene), in der A. radialis und der V. cubitalis. Die maximale arterio-venöse Konzentrationsdifferenz findet sich 15 min nach Trinkende und beträgt 0,6‰. Das Resorptionsende, erkennbar am beginnenden Konzentrationsabfall in der Zentralvene, ist ca. 30 min nach Trinkende erreicht. Der Diffusionsausgleich also das Verteilungsgleichgewicht des Alkohols in den Organen entsprechend ihres Wassergehaltes, tritt erst 50 min nach Trinkende ein. Bemerkenswert ist hier und in den folgenden Fällen der hohe β 60-Wert. Darauf ist später noch einzugehen.

Die Abb. 3 zeigt einen anderen Fall mit ähnlichem Verteilungsablauf, jedoch sind die auftretenden Konzentrationsdifferenzen geringer. Die maximale Konzentrationsdifferenz wurde 15 min nach Trinkbeginn, also bei Trinkende mit 0,19‰ registriert. Der Diffusionsausgleich trat ca. 30 min nach Trinkende ein.

In der Abb. 4 ist ein Fall dargestellt, bei dem die maximale arterio-venöse Konzentrationsdifferenz von 0,26‰ 10 min nach Trinkbeginn festgestellt wurde. Das später erreichte arterielle und das venöse Konzentrationsmaximum liegen jedoch nur gering auseinander, der Diffusionsausgleich ist 30 min nach Trinkende erreicht.

Als eine Ursache für den unterschiedlichen Ablauf der Anflutungsphase und für das Ausmaß der dabei auftretenden Konzentrationsüberhöhungen im arteriellen System wird folgender Mechanismus angenommen:

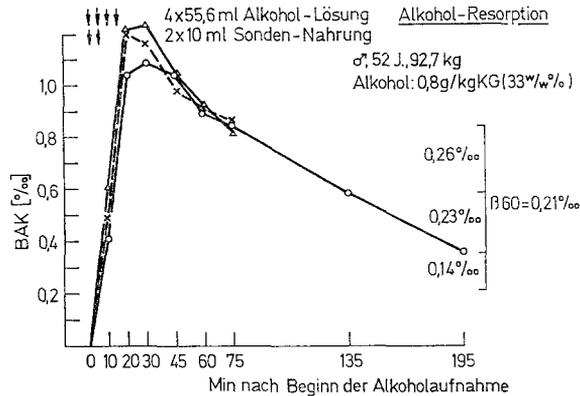


Abb. 4. Alkoholkonzentration in verschiedenen Abschnitten des Gefäßsystems nach Alkoholgabe. ○—○ V. dors. pedis

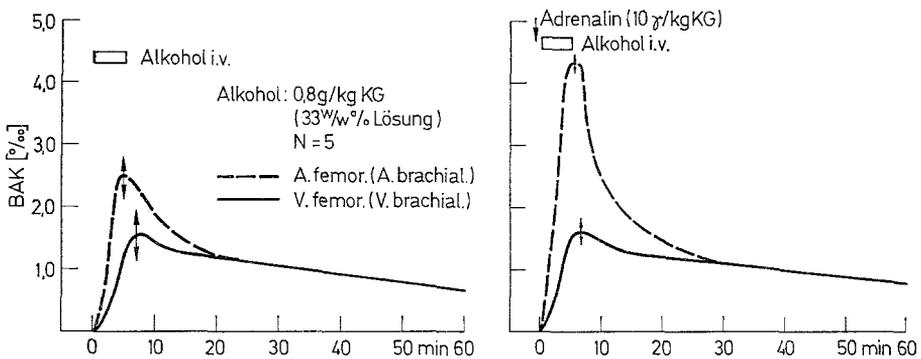


Abb. 5. Überhöhung der Alkoholkonzentration im arteriellen Blut durch Injektion von Adrenalin vor einer intravenösen Alkoholgabe im Tierversuch (Kaninchen)

Alkohol führt durch Gefäßerweiterung im peripheren Stromgebiet, erkennbar z. B. an der Rötung der Haut, zur Widerstandsniedrigung mit Absinken des arteriellen Mitteldruckes. Über Pressoreceptoren wird gegenregulatorisch eine sympathikotone Reaktion ausgelöst, die unter Ausschüttung von Katecholaminen zu einer peripheren Vasoconstriction führt. Die zeitweise Ausschaltung peripherer Stromgebiete als Lösungsvolumen führt bei fortlaufender Alkoholresorption zur Konzentrationsüberhöhung im zentralen Stromgebiet. Die Stärke der sympathikotonen Reaktion prägt so die Ausbildung der Anflutungsphänomene.

Die Wirkung der Katecholamine (Adrenalin) läßt sich im Tierversuch demonstrieren [4]. Bei Kaninchen führt die Gabe von Adrenalin vor einer intravenösen Alkoholinfusion zu einer starken Alkohol-Konzentrationsüberhöhung im arteriellen System (Abb. 5).

Der Alkohol-Konzentrationsanstieg während der Anflutungsphase wird auch wesentlich von der Funktion des Magen-Darm-Traktes beeinflusst. Bei dem in Abb. 6 dargestellten Fall wurden ebenfalls 0,8 g Alkohol/kg Körpergewicht inner-

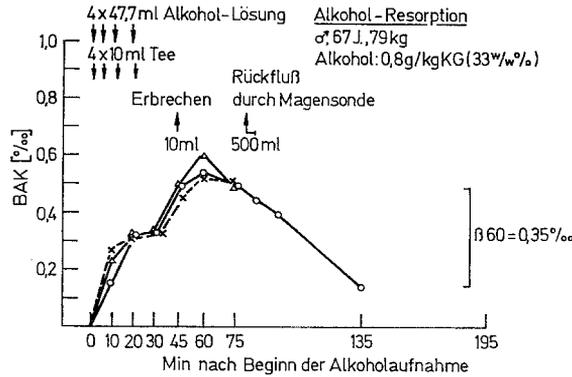


Abb. 6. Verzögerte Magenentleerung und Resorption bedingen offenbar bei einem verlangsamten Anstieg der BAK. ○—○ V. eubitalis, ×—× zentrale Vene (rechter Vorhof), △—△ A. radialis

halb von 20 min verabfolgt. Der langsame Konzentrationsanstieg und das spätere Erbrechen von 500 ml Mageninhalt weisen auf eine nur zögernde Magenentleerung und Alkoholresorption hin.

Die Daten aus Untersuchungen an 5 Intensivpatienten sind in der Tabelle 1 zusammengestellt. Im Mittel wird im arteriellen System ein höheres Konzentrationsmaximum erzielt als im venösen (*t*-Test (verbundene Daten): $t = 3,000$, $2 p$ kleiner als 0,05). Der Mittelwert der maximalen arterio-venösen Konzentrationsdifferenz beträgt $0,27 \pm 0,20 ‰$.

Eingangs wurde bereits auf die sehr hohen Werte für $\beta 60$ (Eliminationsrate) bei den durch Schädel-Hirn-Traumata immobilisierten somnolenten Patienten hingewiesen. Sie erhielten zwar unter anderem Fructose infundiert, jedoch ist die von Stuhlfauth et al. [5] berichtete Steigerung der Abbaurate für Alkohol um das 1,5—2fache von anderen Untersuchern nicht bestätigt worden [7]. Möglicherweise führt jedoch die Stoffwechselsituation der Intensivpatienten bei parenteraler Ernährung zu einer schnelleren Reoxydation des NAD/NADH₂-Komplexes. Für die Funktion des Redoxpotentials als limitierenden Schritt und für seine Beeinflussbarkeit durch bestimmte Stoffwechselsituationen sprechen neuere Untersuchungsergebnisse. Zuppinger et al. erklären so die gegenüber normalen Vergleichspersonen um das 4fache erhöhte Alkoholabbaurate bei Kind ermit Glycinose (Typ I, Glucose-6-phosphatase-Mangel der Leber), bei normaler ADH-Aktivität in der Leber [6, 7].

Deutlich niedriger als bei Intensivpatienten fanden wir die Alkohol-Abbauraten bei einer anderen Form der Bewußtlosigkeit, nämlich bei narkotisierten Patienten. Sie beträgt hier im Mittel $0,15 \pm 0,02 ‰$ (Tabelle 2), also nur die Hälfte der bei den Intensivpatienten gefundenen Werte. Der Unterschied ist statistisch hoch signifikant (*t*-Test (ungepaarte Daten): $t = 6,229$, p kleiner als 0,001). Gelegentliche eigene Beobachtungen bei operativer Versorgung Alkoholisierter in Halothan-Narkose ergaben zwar etwa im Normbereich liegende Abbauraten, jedoch erschien die Beurteilung wegen Blutverlust und Flüssigkeitersatz mit Unsicherheit behaftet. Zur Bestimmung der Abbaurate erhielten deshalb 5 jüngere männliche

Tabelle 1. *Alkoholkonzentration in verschiedenen Gefäßabschnitten während der Anflutungsphase und Eliminationsrate (β 60-Wert) bei Intensivpatienten*

Alkohol (0,8 g/kg KG); 33 W/W%; per M-Sonde						
Nr.	C max. ‰			Max. der a-v-Differenz	β 60 [‰]	Temperatur (rectal)
	A	V	ZV			
1	0,97	0,86	0,94	0,26‰	0,31	38,1°
2	0,94	0,91	0,89	0,23‰	0,29	37,8°
3	0,60	0,54	0,52	0,08‰	0,35	38,2°
4	0,95	0,66	0,84	0,60‰	0,32	38,3°
5	1,23	1,09	1,20	0,19‰	0,21	38,3°
\bar{X}	0,94	0,81	0,89	0,27‰	0,30	38,1°
$\pm S$	0,22	0,22	0,24	0,20‰	0,05	0,2°

Tabelle 2. *Alkoholelimination während einer Halothan-Narkose bei 5 männlichen Personen*

Alkohol (0,5 g/kg KG) + Halothan		
Nr.	Abbau-Zeit	β 60
1	75 min (4 BE)	0,17‰
2	90 min (6 BE)	0,13‰
3	90 min (6 BE)	0,15‰
4	90 min (6 BE)	0,16‰
5	60 min (2 BE)	0,13‰
		\bar{X} 0,15‰
		$\pm S$ 0,02‰

Personen, bei denen chirurgische Eingriffe ohne wesentliche Blutverluste durchgeführt wurden, 0,5 g Alkohol/kg Körpergewicht (5%ige wäßrige Lösung) innerhalb von 30 min intravenös infundiert. 30 min nach Beendigung der Infusion wurde die Halothan-Narkose begonnen und die Alkoholelimination bestimmt.

Auf den Alkoholabbau in Halothan-Narkose wird aus folgenden Gründen hingewiesen:

Halothan ist das derzeit am häufigsten verwendete Inhalationsanaestheticum. Es wird zum Teil in der Leber abgebaut. Der dabei entstehende Trifluoräthanol wird zur Trifluoracetaldehyd metabolisiert, offenbar unter Beteiligung der Alkoholdehydrogenase. Wahrscheinlich hemmt Trifluoräthanol kompetitiv die Alkoholoxydation in vivo [8]. In vitro wurde die ADH nicht gehemmt [8]. Wir konnten weder am Menschen noch beim Tier (Albino-Ratten, SIV-50, S. Ivanovas, Kisslegg i. Allgäu) während Halothan-Narkosen (1 Vol% Halothan, O₂/N₂O wie 1:2) bis zu 5 Std Dauer eine sichere Verminderung der Alkohol-Abbauraten gegenüber der Kontrollgruppe nachweisen.

Der Alkoholabbau unter Halothan kann dann forensisches Interesse gewinnen, wenn die Narkosezeit in die Rückrechnung einbezogen werden soll. Eine evtl. geringe Verminderung der Abbauraten unter Halothan erscheint durch Anwendung des β 60-Wertes von 0,10‰ hinreichend berücksichtigt.

Literatur

1. Gostomzyk, J. G., Dilger, B., Dilger, K.: Untersuchungen über die Verteilung intravenös applizierter Substanzen im Organismus am Beispiel des Äthylalkohols. *Blutalkohol* **6**, 340 (1969).
2. — Beziehungen zwischen Verteilung und gesteigerter Wirkung applizierter Substanzen am Beispiel des Äthylalkohols. *Anaesthesist* **20**, 165 (1971).
3. Rein, H., Schneider, M.: *Physiologie des Menschen*, S. 127. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1971.
4. Gostomzyk, J. G., Licht, E.: Adrenalin und Alkoholverteilung während der Anflutungsphase. *Z. Rechtsmedizin* **68**, 124 (1971).
5. Stuhlfauth, K., Engelhardt-Goelkel, A., Schaffry, J.: *Klin. Wschr.* **33**, 888 (1955).
6. Zuppinger, K., Papenberg, J., Schürch, P., Wartburg, J. P., Colombo, J. P., Rossi, E.: *Schweiz. med. Wschr.* **97**, 1110 (1967).
7. Papenberg, J.: Ethanol metabolism of the isolated perfused rat liver. 1. Effect of ethanol oxidation on substrate levels. 2. Effect of Fructose and Pyrazole on Ethanol oxidation. *Metabolic Changes induced by alcohol*, S. 53. Berlin-Heidelberg-New York: Springer. 1971.
8. Blake, D. A., Cascorbi, H. F., Rozman, R. S., Meyer, F. J.: Animal toxicity of 2,2,2-trifluorethanol. *Toxicol. appl. Pharmacol.* **15**, 83 (1969).

Dr. J. G. Gostomzyk
Institut für Rechtsmedizin
Johannes Gutenberg-Universität
D-6500 Mainz
Universitätsklinik, Bau 18
Deutschland