

Die Geschwindigkeitskonstanten der Äthanoldiffusion an der Blut-Darmschranke*

K. Teige und R. R. Walther

Institut für Rechtsmedizin der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster,
Von-Esmarch-Straße 86, D-4400 Münster, Bundesrepublik Deutschland

The Diffusion of Ethanol from Blood into Intestine: Rates of Transport

Summary. Measurements of the ethanol flow from the blood into the gastrointestinal tract revealed an exponential characteristic. The rates of transport were proportional to the differences in concentration. The constants of the exsorption were equal to those of the insorption. The constants of the exsorption were 0.033 min^{-1} for the stomach, 0.071 min^{-1} for the small, and 0.019 min^{-1} for the large intestine.

Key word: Ethanol diffusion, rates of transport

Zusammenfassung. Messungen des Äthanolstroms vom Blut in den Magen-Darmtrakt ergaben eine exponentielle Charakteristik. Die Transportraten waren proportional der Konzentrationsdifferenz. Die Geschwindigkeitskonstanten der Exsorption glichen denen der Insorption. Für die Magenwand wurde eine Exsorptionskonstante von 0,033, für die Dünndarmwand eine solche von 0,071 und für die Dickdarmwand eine solche von $0,019 \text{ min}^{-1}$ gemessen.

Schlüsselwort: Äthanoldiffusion, Geschwindigkeitskonstanten

Bei der Konzeption der Tierversuche [18] ließen wir uns von der Überlegung leiten, daß bei einem passiven Transportvorgang, also bei der Diffusion, die Geschwindigkeit und die Richtung des Transportes nur abhängig vom Konzentrationsgefälle ist, somit also auch umkehrbar sein muß [13].

Material und Methodik

Versuchstiere waren zwei junge Hausschweine, die bezüglich der Parameter Körperwasser-gehalt, Fettanteil, Blutwassergehalt und Serumwassergehalt eine gute Übereinstimmung zum

* Auszugsweise als Vortrag gehalten auf der 58. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin in Münster

Sonderdruckanfragen an: Dr. K. Teige (Adresse siehe oben)

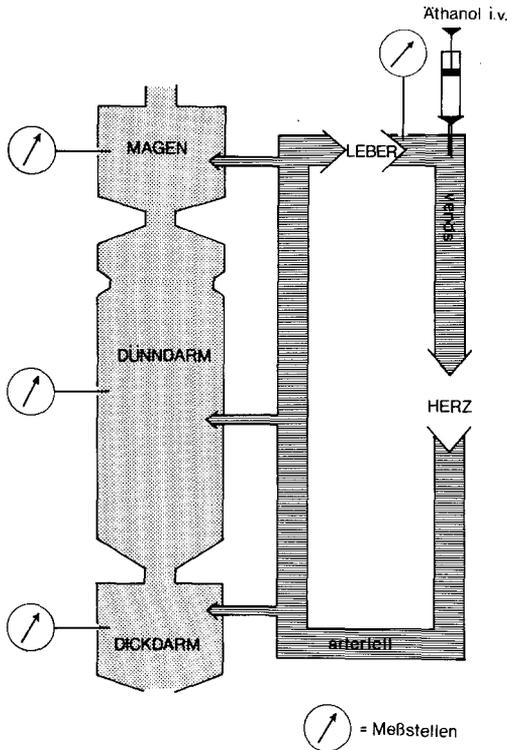


Abb. 1. Vereinfachtes Kompartimentmodell mit Eingabe und Meßstellen für Äthanol

Menschen aufweisen [7, 9, 11]. Die Versuchsanordnung sah Probenentnahmen in 10minütigem Abstand aus mehreren Teilbereichen des Magen-Darmtraktes vor.

Abbildung 1 zeigt das Schema des Versuchsaufbaues. Die maßgeblichen Meßstellen sind eingezeichnet. Die Größe der Kompartimente ist definiert durch deren Wasserinhalt unter der Voraussetzung, daß sich Äthanol ausschließlich im Körperwasser verteilt [12, 20]. Die Darmwasserkompartimente stehen über das mobile Blutwasser mit dem Körperwasserkompartiment in Verbindung. Die Richtung des Konzentrationsgefälles und damit der Konzentrationsänderung ist durch die Versuchsanordnung vorgegeben.

Die Äthanolinvasion erfolgte weitgehend linear durch Tropfinfusion (insgesamt etwa 4 g pro kg Körpergewicht). Die Elimination durch die Leber hat ebenfalls lineare Charakteristik [10, 20]. Diese Charakteristik wird auch nicht infolge Äthanol Ausscheidung durch Nieren und Lungen (5% der aufgenommenen Menge) verändert [4].

Zwei Versuche wurden unter diesen Versuchsbedingungen durchgeführt. Ein Zusatzversuch am zweiten Versuchstier erfolgte an einer abgedundenen Jejunumschlinge, die zu Meßbeginn mit Wasser gefüllt wurde, um zwischen Darmflüssigkeit und Blut ein hohes Konzentrationsgefälle herzustellen. Sämtliche Messungen führten zu gleichen Ergebnissen. Störungen im Sinne einer größeren Streuung der Meßwerte traten nur im ersten Versuch auf, weil der Darminhalt neben flüssigen auch bröckelige Bestandteile aufwies.

Ergebnisse

Abbildung 2 zeigt sämtliche Anstiege der Äthanolkonzentration im Darm zur Blutkonzentration für einen solchen Versuch. Die angegebenen Werte sind auf den Wassergehalt bezogen und somit direkt vergleichbar [3]. Für den Verlauf der

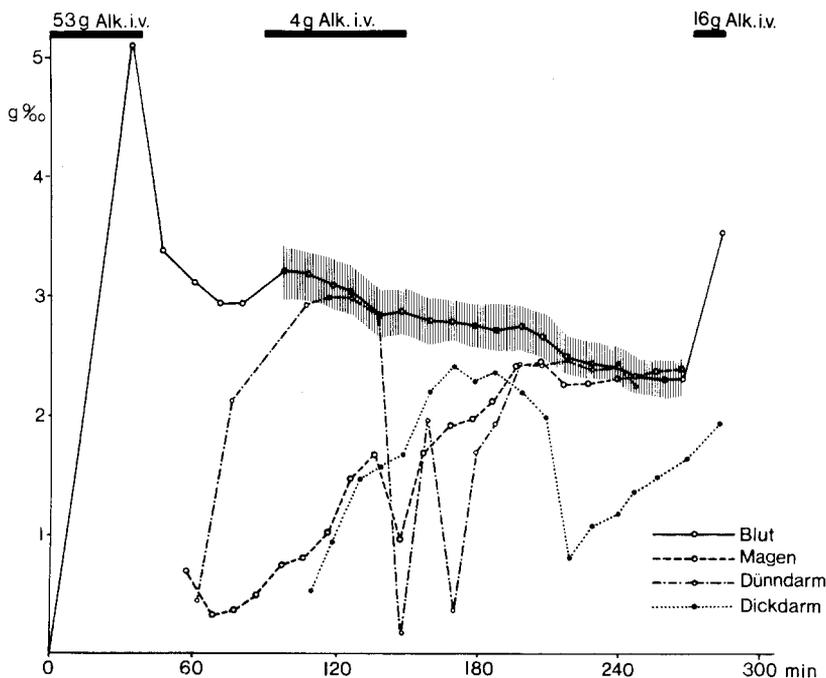


Abb. 2. Gesamtdarstellung der Meßwerte eines Versuches

Blutkonzentration ist zusätzlich der abgeschätzte 3-Sigma-Streubereich der Bestimmungsmethode von 7‰ eingezeichnet.

Die Anstiege der Äthanolkonzentration in den einzelnen Darmabschnitten haben exponentiellen Verlauf. Sie sind durch Wassergaben in einzelne Abschnitte unterteilt. Alle Teilanstiege enden offenbar im Sinne eines Diffusionsausgleiches. Ein Ausgleich liegt vor, wenn die Differenz der Äthanolkonzentration zwischen Blut und Darm unter 0,1 g‰ sinkt.

Die Geschwindigkeit dieses Vorganges wird durch Exsorptionskonstanten beschrieben. Beim Vergleich von Exsorptionskonstanten verschiedener Darmabschnitte ist ein konstantes Verhältnis zwischen Diffusionsoberfläche und Lösungsvolumen Bedingung. Eine solche Bedingung ist erfüllt, wenn sich die Darmflüssigkeit gleichmäßig verteilt hat und einen Film über der Darmschleimhaut bildet und die Durchblutung der Darmgefäße eine gewisse Konstanz aufweist [5, 15, 17].

Das Ergebnis der Messungen an der Blut-Magenschranke zeigen die Abb. 3 u. 4. Die Magen-Äthanol-Konzentration steigt in einer Zeit von 180 min kontinuierlich zur Blutkurve auf, lediglich durch eine Wassergabe unterbrochen und parallel verschoben (M1, M2). Der erste Anstiegsteil (M1) scheint eher einer Geraden als einer Exponentialfunktion zu entsprechen. Dem steilen Wiederanstieg der Blutkurve am Ende des Versuches folgt die Magen-Äthanol-Konzentration mit 10 bis 15 min Verspätung (M3).

Der fast geradlinige Verlauf des Anstieges M1 ist in der halblogarithmischen Darstellung gekennzeichnet durch eine Steigungsänderung, d. h. einer Ver-

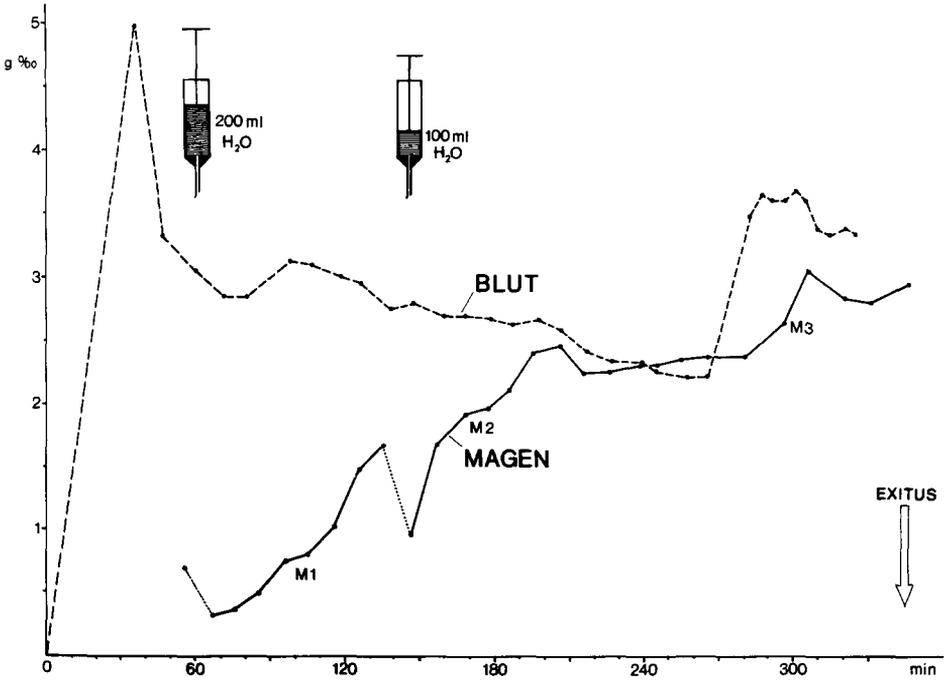


Abb. 3. Originaldarstellung der Äthanolkonzentrationen von Blut und Mageninhalt

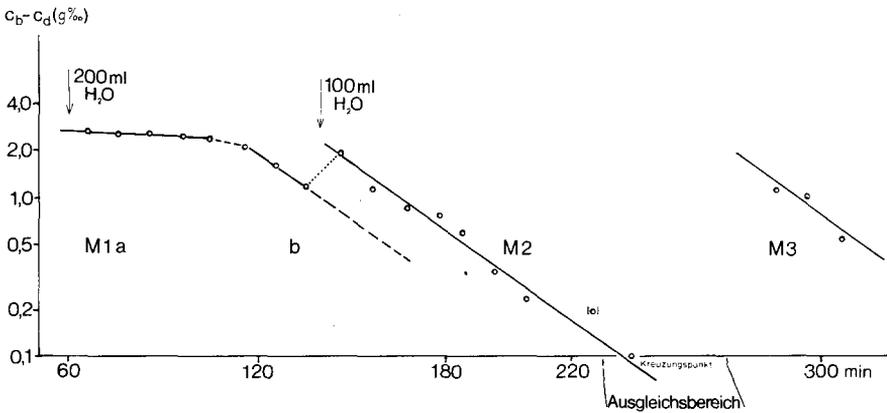


Abb. 4. Halblogarithmische Darstellung der Differenz $C_{\text{blut}} - C_{\text{magen}}$

größerung der Resorptionsgeschwindigkeit mit der Zeit. Es lassen sich zwei unterschiedliche Steigungen definieren. Eine mit langsamerer Resorptionsgeschwindigkeit (M1a) und eine mit schnellerer Resorptionsgeschwindigkeit (M1b). Nach Zugabe von Wasser findet sich eine Parallelverschiebung, aber nur auf der Basis schnellerer Resorption, d. h. die neue Steigung (M2) ist gleich der zuletzt in M1b aufgetretenen. Gleiches gilt für den Anstieg M3 nach erneuter intravenöser Äthanolgabe mit nachfolgendem steilen Anstieg der Blut-Äthanol-Konzentra-

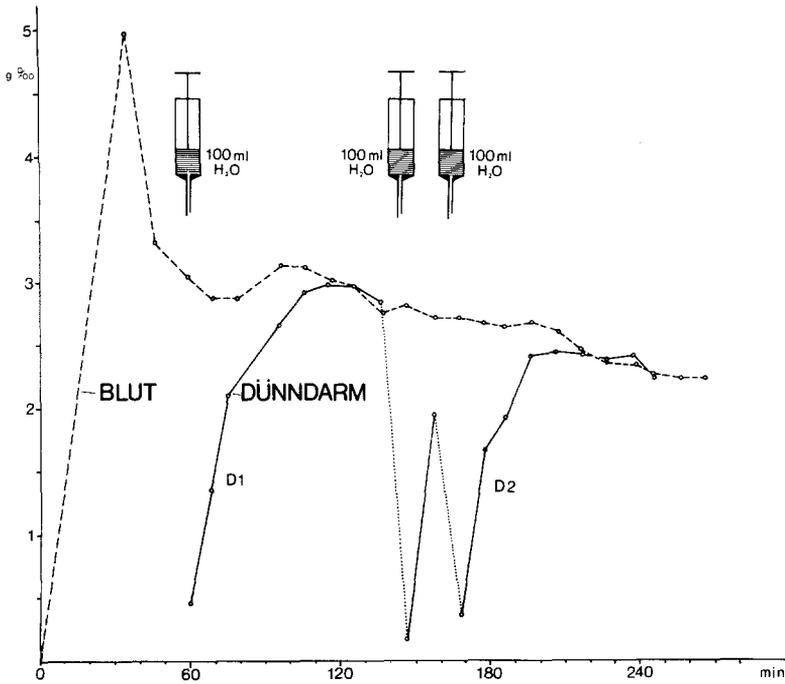


Abb. 5. Originaldarstellung der Äthanolkonzentrationen von Blut und Dünndarminhalt

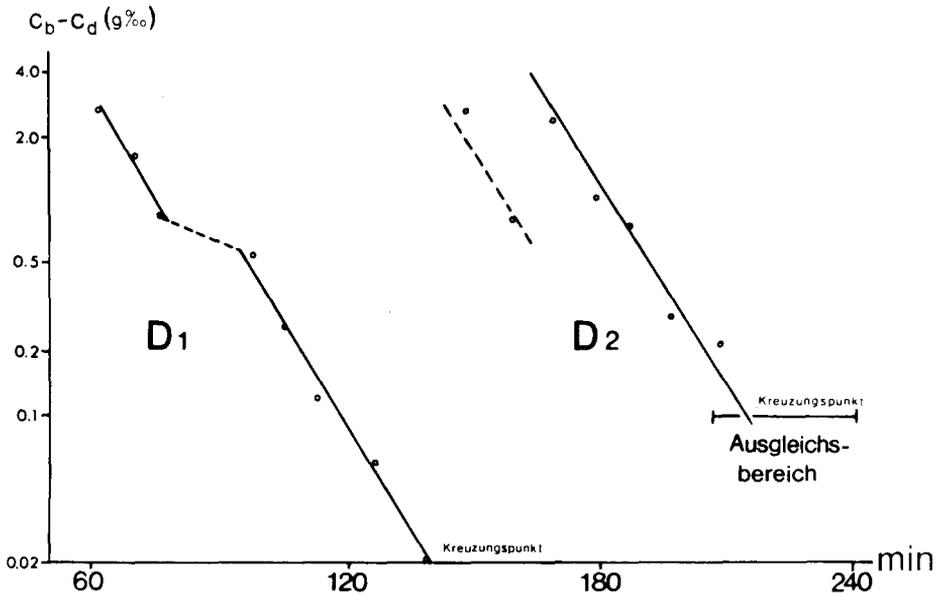


Abb. 6. Halblogarithmische Darstellung der Differenz $C_{\text{blut}} - C_{\text{dünndarm}}$

tion. Aus den Steigungsgeraden der Kurvenabschnitte M1b, M2 und M3 läßt sich übereinstimmend eine Exsorptionskonstante von 0,033, aus der Steigungsgeraden des Kurvenabschnittes M1a eine solche von $0,0034^{-1}$ min ermitteln.

Diese Charakteristik läßt folgende Deutung zu: Der anfangs sehr langsame (M1a), später deutlich schnellere Äthanolfluß (M1b, M2, M3) ist Folge einer kontinuierlichen exponentiellen Magenentleerung, die durch eine recht große Magenfüllung von 200 ml ($\frac{1}{100}$ des Körpergewichtes) über die ersten 40 bis 50 min des Versuches angeregt wurde. Die weitere Zugabe von 100 ml Wasser vor dem Anstieg M2 und die Verhältnisse vor dem Anstieg M3 erbrachten keine verstärkte Magenentleerung. Das bedeutet, daß die erste langsame Geschwindigkeitskonstante durch ein großes Magenfüllungsvolumen zustande kommt, der Magen aber danach aufgrund der starken Dehnung einen Teil der eingefüllten 100 ml Wasser schnell entleert. Erst in den Anstiegen M1b, M2 und M3 scheint das Füllungsvolumen des Magens eine gewisse Konstanz aufzuweisen. Der Quotient Diffusionsfläche zu Lösungsvolumen ändert sich nicht mehr.

Für den Dünndarm sind im Gegensatz zum Magen die Bedingungen einer benetzten Oberfläche jederzeit erfüllt. Es kann also mit einem konstanten Diffusionsvorgang gerechnet werden. Als Verteilungszeit für die einströmende Flüssigkeit wird 2–3 min angegeben [6], so daß auch bei einer Eingabe von 100 ml Wasser mit einer schnellen Verteilung gerechnet werden kann. Das Ergebnis der Messungen an der Blut-Dünndarmschranke zeigen die Abb. 5 u. 6.

Besonders im ersten Anstieg (D1) wird der exponentielle Verlauf deutlich. Im Anstieg D2 ist er nicht so charakteristisch. Die Darm-Äthanol-Konzentration richtet sich in ihrer Annäherung an die Blutkurve streng nach dem bestehenden Konzentrationsgefälle, was besonders im Ausgleichsbereich nach dem Anstieg D1 deutlich sichtbar wird. Die absolute Darm-Äthanol-Konzentration nimmt bereits ab, während sich die Differenz zwischen den Konzentrationen im Blut und im Darm noch dem Wert Null nähert.

In der halblogarithmischen Darstellung zeigt sich in zwei linearen Verläufen deutlich die exponentielle Charakteristik. Die beiden Geraden D1 und D2 haben die gleiche Steigung. Der erste Anstieg D1 zeigt bei einem Differenzwert von etwa $1 \text{ g}\%$ eine Parallelverschiebung, die ihre Erklärung in dem zu dieser Zeit auftretenden kurzfristigen Wiederanstieg der Blutalkoholkonzentration hat. Durch Benutzung der Differenzwerte wird der unregelmäßige Verlauf der Blutalkoholkurve aber verdeckt. Als Exsorptionskonstante errechnet sich ein Wert von $0,071 \text{ min}^{-1}$. Bei den Untersuchungen an der Diffusionsschranke Dünndarmwand handelt es sich um die Messung regionaler Diffusionsvorgänge. Es konnte aber festgestellt werden, daß bezüglich der Diffusionsvorgänge in unterschiedlichen Dünndarmanteilen keine wesentliche Veränderung auftritt.

Das Ergebnis der Messungen an der Blut-Dickdarmschranke zeigen die Abb. 7 u. 8. Die Äthanol-Konzentration in der Dickdarmflüssigkeit erreicht die Blut-Äthanol-Konzentration nicht. Sie beschreibt einen Gipfel und fällt dann gleichsinnig mit der Blut-Äthanol-Konzentration ab. Der Grund mag in Festbestandteilen liegen, die eine ungleichmäßige Verteilung des Äthanols in der Dickdarmflüssigkeit bewirken.

In der halblogarithmischen Darstellung zeigt sich auch hier eine lineare Charakteristik, die bezogen auf die Einzelanstiege R1 und R2 nur parallel ver-

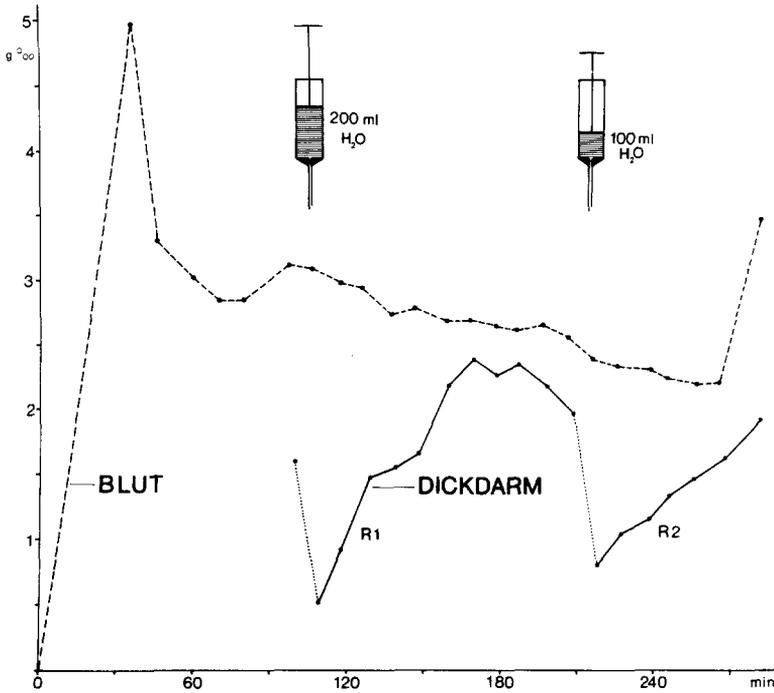


Abb. 7. Originaldarstellung der Äthanolkonzentrationen von Blut und Dickdarminhalt

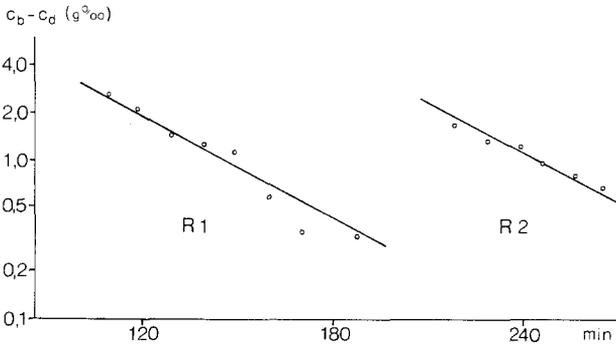


Abb. 8. Halblogarithmische Darstellung der Differenz $C_{\text{blut}} - C_{\text{dickdarm}}$

schofen ist. Als Exsorptionskonstante errechnet sich ein Wert von $0,019 \text{ min}^{-1}$. Dieser Wert liegt deutlich unter den Werten für die Diffusionsschranken Magenwand bzw. Dünndarmwand.

Diskussion der Ergebnisse

Bei reiner Diffusion sind die Geschwindigkeitskonstanten in beiden Richtungen gleich, und die transportierten Raten hängen vom jeweiligen Konzentrationsgefälle ab. Es besteht kein Lösungsmittelflux, lediglich die gelösten Stoffe

wandern aus innerer Kraft (Braunsche Molekularbewegung) durch die Membran. Die Summe der In- und Effluxes pro Zeit und Querschnitt folgt dem Fickschen Gesetz [8, 13]. Im lebenden Organismus werden diese Prämissen zur Schaffung reiner Diffusion bei Wasser angetroffen, wobei der Aufbau der Diffusionsschranke den Vorgang festlegt [1]. Die Diffusionsschranke Darm/Blut besteht aus einem mehrkammerigen Diffusionssystem mit mehreren In- und Effluxraten. Zur Vereinfachung soll dieses komplizierte System als ein einheitliches aufgefaßt werden. Modellmäßig erwartet man Poren in der Membran, die Moleküle bis zu einem Molekulargewicht von 200 durchlassen [1, 6, 19].

Äthanol hat ein Molekulargewicht von 46, müßte also theoretisch ähnlich wie Wassermoleküle durch Membranen diffundieren. Dabei dürfte der Durchtritt von Äthanol durch die Wasserporen der Membran von Netfluxen des Wassers gefördert oder gehindert werden. Für Äthanol als fettlöslichen Stoff besteht zudem noch die Möglichkeit, bei Wasserundurchlässigkeit einer Membran durch die Lipidschicht ohne das Transportmittel Wasser zu diffundieren. Ein solcher Diffusionsvorgang wird für die Membranoberfläche im Magen beschrieben [6].

Um die Diffusion von Wasser durch die Magen-Darmwand zu untersuchen, haben Scholer und Code Versuche mit schwerem Wasser (D_2O) durchgeführt [17]. Die Versuchsbedingungen waren ähnlich wie in unseren Versuchen. Das schwere Wasser war dabei genau wie Äthanol praktisch nur auf *der* Seite vorhanden, von der es appliziert wurde. Die andere Seite der Diffusionsschranke zeigte Nullkonzentration. Sie bestimmten für die Magenwand Insorptionskonstanten von 0,020 im langsamen Anfangsteil und $0,065 \text{ min}^{-1}$ im geschwindigkeitskonstanten Endteil der Meßstrecke. Andere Untersucher fanden Werte von $0,048 \text{ min}^{-1}$ [14].

Auch für die Diffusion von Äthanol wurden Insorptionskonstanten nach enteraler Äthanolgabe berechnet, und zwar für den Katzenmagen eine solche von $0,021 \text{ min}^{-1}$ und für den menschlichen Magen eine solche von $0,052 \text{ min}^{-1}$ [2]. Bei Überprüfung der Konzentrationskurve des Magen-Äthanols in halblogarithmischer Darstellung wurden ebenfalls etwa in der Hälfte der Versuche einmalige signifikante Steilheitsänderungen gefunden, die ausschließlich auf eine einmalige starke Magenentleerung zurückgeführt wurden. Verhindert man die Magenentleerung in solchen Versuchen, indem man den Pylorus abbindet, ist die Insorptionskonstante signifikant erniedrigt auf einen Wert von $0,018 \text{ min}^{-1}$ [2]. Die Konzentrationsänderung verläuft in einem solchen Fall viel langsamer, weil nicht mehr die gesamte Flüssigkeit Kontakt mit der Magenwand hat.

In unseren Versuchen ergab sich für Äthanol unter der Voraussetzung der benetzten Oberfläche an der Diffusionsschranke Magenwand eine Exsorptionskonstante von $0,033 \text{ min}^{-1}$. Diese entspricht in der Größenordnung etwa den Insorptionskonstanten für schweres Wasser und Äthanol. Die Unterschiede halten sich in vergleichbaren Grenzen und dürften z. T. dadurch bedingt sein, daß die Messungen an den sehr unterschiedlichen Spezies Mensch, Schwein und Katze durchgeführt wurden.

Für schweres Wasser wurden für einzelne Ileumschlingen Insorptionskonstanten größtenteils um $0,070 \text{ min}^{-1}$ ($0,047\text{--}0,072$) gemessen [5]. Die Übereinstimmung mit der in unseren Versuchen gemessenen Exsorptionskonstanten ist verblüffend. Wir fanden für Äthanol eine solche von $0,071 \text{ min}^{-1}$. An der Diffusionsschranke Dünndarmwand kann somit unter der Voraussetzung einer

gleichmäßig benetzten Oberfläche, also bei einem Wassernetzfluss von Null, für Äthanol eine fast reine Diffusion angenommen werden.

Ergebnisse über Messungen mit schwerem Wasser bzw. über Messungen der Insoptionsraten für Äthanol an der Dickdarmschleimhaut liegen nicht vor.

Literatur

1. Bader H (1972) Morphologische, physikalische und chemische Grundlagen der Zellmembran. In: Gauer, Kramer, Jung (Hrsg) Physiologie des Menschen, Bd 1. Urban und Schwarzenberg, München Wien
2. Bergreen S, Goldberg L (1940/41) The absorption of ethyl alcohol from gastro-intestinal tract as a diffusion process. *Acta Physiol Scand* 1-2:246
3. Brettel HF (1970) Über Beziehungen zwischen dem Abfall der Blutalkoholkonzentration und dem Wasserverlust des Blutes nach dem Tode. *Blutalkohol* 7:54-64
4. Brettel HF, Hajdu P, Muschaweck R, Raudonat HW, Rupp W (1969) Die Bedeutung der Diurese bei Trinkversuchen. *Blutalkohol* 6:317-324
5. Code CF, Bass P, McClary GB, Newnum RL, Orvis AI (1960) Absorption of water and sodium in small intestine of dogs. *Am J Physiol* 199:281-288
6. Davenport HW (1971) Physiologie der Verdauung. Schattauer, Stuttgart
7. Documenta Geigy (1968) Wissenschaftliche Tabellen, 7. Aufl. Basel
8. Dost HF (1968) Grundlagen der Pharmakokinetik. Thieme, Stuttgart
9. Dukes H (1947) The physiology of domestic animals, 6th edn. Comstock, Ithaca
10. Elbel H, Schleyer F (1956) Blutalkohol. Thieme, Stuttgart
11. Festge R (1974) Ein Beitrag zum Proben der Alkoholdiffusion bei Wasserleichen. Inaugural-Dissertation, Münster
12. Grüner O (1957) Die Bedeutung des Körperwassers für die Verteilung des Alkohols im Organismus. *Dtsch Z Ger Med* 46:53-65
13. Keidel WD (1970) Physiologie des Menschen. Thieme, Stuttgart
14. Lee et al. (zit. nach Davenport HW, 1971) Physiologie der Verdauung. Schattauer, Stuttgart
15. Reitemeier RJ, Code CF, Orvis AL (1957) Barrier offered by gastric mucosa of healthy persons to absorption of sodium. *J Appl Physiol* 10:261
16. Rupp W, Raudonat HW, Muschaweck R, Hajdu P, Brettel HF (1969) Die Bedeutung der Diurese bei Trinkversuchen. *Blutalkohol* 6:325-335
17. Scholer JF, Code CF (1954) Rate of absorption of water from stomach and small bowel of human beings. *Gastroenterology* 27:565-577
18. Siegenthaler W (1970) Klinische Pathophysiologie. Thieme, Stuttgart
19. Walther RR (1977) Experimentelle Untersuchungen am Schwein zur Äthanoldiffusion an der Magen-Darmwand. Inaugural-Dissertation, Münster
20. Widmark EMP (1932) Die theoretischen Grundlagen und die praktische Verwendbarkeit der gerichtlich medizinischen Alkoholbestimmung. Urban und Schwarzenberg, München

Eingegangen am 31. Oktober 1979