

(Laboratorium für Physiologie der Universität Santiago, Spanien.)

## Die Alkoholvergiftung und ihre Folgen für das endokrine und das Ernährungs-System.

Von

R. Sanchez-Calvo.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 26. Mai 1941.)

Die verschiedensten Forscher haben sich bereits mit dem Studium der Folgen des Alkohols auf die verschiedenen Systeme und Gewebe des menschlichen Organismus beschäftigt.

Vom klinischen Standpunkt aus heben wir als erstes und vollständigstes Studium über den Einfluß des Alkohols auf die inneren Sekretionen die Arbeit *Barrelets*<sup>1</sup> (Genf) hervor. Dieser sagt in bezug auf die Drüsen, welche wir im folgenden betrachten werden, daß die Hypophyse keine Veränderung erfährt, während die Schilddrüse abstirbt. *Fittipaldi*<sup>2</sup> bestätigt diese Behauptungen. *Villaret* und seine Mitarbeiter<sup>3</sup> erklären auf Grund ihrer klinischen und experimentellen Studien, daß die Hypophyse der an Alkoholismus leidenden Patienten immer normal ist, während die Schilddrüse zuerst einer Mehrleistung unterworfen ist, die aber später in eine Verminderung ihrer Funktion übergeht.

Trotz alledem kann man behaupten, daß diese pathologischen Veränderungen als Folge von Alkoholismus vom experimentellen Standpunkte aus wenig bearbeitet worden sind.

Wir wollen in diesem Zusammenhange noch eine Arbeit von *Klotz*<sup>4</sup> nennen. Sie beruht auf seiner Beobachtung, daß es Personen gibt, welche mehr oder weniger viel Alkohol vertragen können, und daß dieser Unterschied wahrscheinlich endokriner Natur ist. Er entfernte bei verschiedenen Ratten die Eierstöcke und bewies, daß das Fehlen derselben eine Gewöhnung an Alkohol ausschließt. Diese einzelne Beobachtung ist nicht wichtig genug, um sie in Betracht zu ziehen, aber der Autor weist darauf hin, daß er diese Forschungen vervollkommen wird.

### Alkohol, Gewicht und Temperatur.

Vom Ernährungsstandpunkte aus ist der Alkohol eine Substanz von höchstem energetischem Werte, denn er besitzt  $\frac{9}{10}$  derselben Energie, welche ein Molekül Glucose enthält.

<sup>1</sup> *Barrelet*: Ann. d'Anat. path., April 1932. — <sup>2</sup> *Fittipaldi*: Pathologica (Genova) 25, 248 (1933). — <sup>3</sup> *Villaret, Justin-Bezancon, Delarne et Klotz*: Presse méd. 105, 2115 (1936). — <sup>4</sup> *Klotz, P.*: C. r. Soc. Biol. Paris 124, 23 (1937).

Im Magen wird er direkt aufgesogen, und zwar geht der größte Teil ins Blut über, der geringere aber in die Lymphe. Die Verdauung des Alkohols geht schneller bei gefülltem als bei leerem Magen vor sich. Eine noch schnellere Aufzehrung des Alkohols erfährt dieser im Darm; sogar der Mastdarm hat noch einen gewissen Anteil an derselben. Nach *Dybing* und *Rasmussen*<sup>1</sup> beweist der Tierversuch bei Ratten, daß der Alkohol im Magen besser in kleinen als in großen Mengen aufgesogen wird. Die Kurven der Alkoholämie und die der verabreichten Menge Alkohols, welche sich auf den Darm beziehen, laufen parallel. Dies steht im Gegensatz zu den Kurven, die die Aufsaugung im Magen darstellen. Hier steigt die Kurve der Alkoholämie nur etwa bis zu  $\frac{1}{3}$  der anderen. Nach *Jungmichel*<sup>2</sup> benötigt die vollständige Aufsaugung sowohl im männlichen wie auch im weiblichen Magen 40—60 Minuten. Nach der alten Methode von *Nicloux*<sup>3</sup> bewies *Grehant*<sup>4</sup> an Hunden und Kaninchen, welchen der Alkohol in den Magen eingeflößt wurde, daß dieser bereits nach 10 Minuten im Blut nachgewiesen werden konnte. Nach 17 Stunden waren alle Spuren verschwunden. Spätere Studien *Grehants*<sup>5</sup> über die Zeit, welche die Verbrennung benötigte, ergaben folgende Werte:

	Zeit				
	1 Stunde	3 Stunden	6 Stunden	12 Stunden	22 Stunden
Alkoholverbrennung in % .	18	24,5	44,7	67,5	93

Bereits nach 5 Minuten kann das Vorhandensein von Alkohol im Blute nachgewiesen werden. Er erreicht seine Höchstmenge zwischen  $\frac{1}{2}$  und 2 Stunden; es werden von der Gesamtmenge durch  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  etwa 90—98% oxydiert. Der Rest sondert sich ab als Urin, bei der Atmung und durch Transpiration.

Große Alkoholmengen verursachen eine Erweiterung der peripheren Arterien, was eine Temperaturverminderung zur Folge hat. *Nicloux*<sup>6</sup> studierte dieselben Fragen, aber er führte seine Experimente an Mäusen aus, denen er den Alkohol intravenös injizierte. Hier verschwand der Alkohol aus dem Blut viel schneller als im Kaninchen. Bereits nach 2 Stunden waren 95—96% oxydiert. Man muß hier nicht vergessen, daß bei kleineren Tieren die interorganischen Verbrennungen viel schneller von statten gehen als bei größeren. *Fohl*<sup>7</sup> glaubt annehmen zu können, daß nach 5—10 Minuten die Konzentration bereits 20% beträgt, und

<sup>1</sup> *Dybing u. Rasmussen*: Biochem. Z. **306**, 337 (1940). — <sup>2</sup> *Jungmichel*: Arch. f. exper. Path. **173**, 388 (1933). — <sup>3</sup> *Nicloux*, M.: C. r. Soc. Biol. Paris **48**, 841 (1896). — <sup>4</sup> *Grehant*: C. r. Soc. Biol. Paris **51**, 946 (1899). — <sup>5</sup> *Grehant*: J. Physiol. et Path. gén. **9**, 978 (1907). — <sup>6</sup> *Nicloux*: C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 14 (1931). — <sup>7</sup> *Fohl*: Arch. klin. Chir. **1931**.

*Gurfinkel*<sup>1</sup> sogar, daß die Normalität bereits nach 10—15 Minuten hergestellt ist.

Wenn der Einfluß des Alkohols auf den Magen von längerer Dauer ist, erleidet dieser Störungen, die durch *Ostruoch*<sup>2</sup> beschrieben wurden, der dieselben an Hunden und Ratten beobachtete. Was am deutlichsten hervortritt, ist die Zersplitterung der Chondriosomen der Magenzellen, das Vorhandensein zähen Schleimes, die Entzündung der Magenschleimhaut und eine Anschwellung derselben. Große Mengen Alkohols verursachen nach *Seymour* und Mitarbeitern<sup>3</sup> eine Verminderung der Magensekretion und der Magensäure, beeinträchtigen aber nicht die Verdauung.

Nachdem wir den Übergang des Alkohols ins Blut und seine Existenz in demselben besprochen haben, müssen wir jetzt erörtern, welche Rolle er im menschlichen Organismus spielt. Vor allem wollen wir feststellen, daß die Verbrennungen im Organismus diejenigen Reaktionen sind, welche an der Wärmeerzeugung schuld sind. Wie wir bereits gesagt haben, verbrennt der Alkohol ohne Unterbrechung und selbstverständlich verursachen große Mengen Alkohol größere Oxydationen und damit eine Erhöhung der Temperatur. Nach der Meinung *E. le Breton*<sup>4</sup> wäre der Alkohol einer der normalen Zustände im Stoffwechsel der verbrannten Glykoside, um so der elementalen Atmung der Zellen gerecht zu werden.

An der Verbrennung nehmen alle Organe teil, also auch die Muskeln. Die Wärmeerzeugung wechselt mit dem Muskeltonus und erhöht sich bei aktiven Kontraktionen, eine Tatsache, die wir nicht vergessen wollen in den folgenden Ausführungen. Nach *Leschke* und *Hirsch*<sup>5</sup> erhöht sich bei Fieber, ebenso beim Menschen wie im Tierversuch, der Stoffwechsel und die Temperatur: es ist aber nicht sicher, daß immer beide Erscheinungen parallel auftreten. Bei Fieber erkennt man für den erhöhten Stoffwechsel verschiedene Ursachen an, unter anderen eben die erhöhte Temperatur, gesteigerte Tätigkeit der Organe: des Herzens, der Atmung und der Transpiration, Vergiftungserscheinungen usw.

Große Anhäufungen von Alkohol in den Verdauungsorganen haben gefährliche Störungen derselben zur Folge. Vom experimentellen Standpunkte aus die wichtigste ist eine starke Diarrhöe, welche die größte Aufmerksamkeit verdient, da sie eine intensive Dehydratation und hohen Gewichtsverlust mit sich bringt. Mit anderen Worten: der genossene Alkohol geht sehr schnell vom Darm aus ins Blut über und ruft in sämtlichen Geweben reichliche Verbrennungen hervor. Da die Temperatur von den Wärmegraden abhängt, die die Oxydation hervorruft, so hat

<sup>1</sup> *Gurfinkel*: C. r. Soc. Biol. **115**, 1051 (1934). — <sup>2</sup> *Ostruoch*: Archives de Biol. **45**, 321 (1932). — <sup>3</sup> *Seymour, Spies et Payne*: J. clin. Invest. **18**, 15 (1939). — <sup>4</sup> *Breton, E. le*: Ann. de Physiol. **12**, 169, 362, 369 u. 805 (1936). — <sup>5</sup> *Leschke u. Hirsch*: Z. exper. Path. u. Ther. **15**.

auch der Überfluß des Alkohols eine Erhöhung derselben im Gefolge. Manchmal kann sich die Erhöhung der Temperatur ausgleichen durch die Erweiterung der peripheren Arterien, die immer eine Verminderung der Temperatur mit sich bringt. Die Erhöhung der Temperatur (Fieber) ruft einen erhöhten Stoffwechsel hervor und die Folge davon ist, wenn diese Erscheinung lange andauert, eine sichtbare Abmagerung. Also: Alkohol in großen Mengen verursacht Temperaturerhöhung, welche begleitet ist von erhöhtem Stoffwechsel.

### Material und Methoden.

Für unsere Versuche gebrauchten wir 2mal 6 Kaninchen von einem ungefährnen Gewicht von 1500—2500 g. Den Tieren wurde während 10 Tagen regelmäßig Alkohol verabreicht, und zwar mit Magensonden.

Die erste Gruppe erhielt 20 ccm einer 10%igen Lösung, die zweite Gruppe 20 ccm einer 50%igen Lösung. Täglich notierte man Temperatur und Gewicht sämtlicher Tiere. Bei der mikroskopischen Untersuchung benutzte man für die Schilddrüse Eosin-Hämatoxylin und für die Hypophyse Farbstoff Mallory. Man machte Schnitte von 6—7 Mikren.

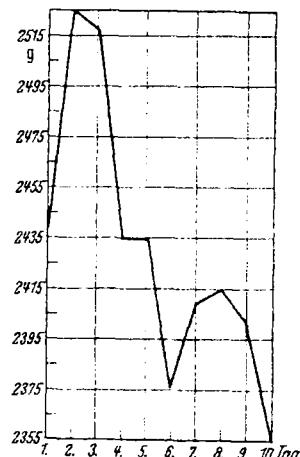
### Ergebnisse.

*1. Physiologisches Ergebnis.* a) Gewicht: Die Gewichtskurve in dem 10%igen Alkoholismus stieg am 2. und 3. Tage, fiel aber dann bis das Tier getötet wurde. In einigen Fällen stieg die Kurve ein wenig am 8. bis 9. Tage, aber am Ende fiel die Kurve ziemlich stark, wie man auf Abb. 1 bemerken kann. Sie entspricht dem Kaninchen Nr. 1.

Bei der 50%igen Lösung bemerkte man anfangs ebenfalls eine leichte Steigerung des Gewichtes, aber dann fiel dasselbe entweder fortlaufend, wie bei Kaninchen Nr. 4 (Abb. 2) oder sie war unregelmäßig, wie bei Kaninchen Nr. 6 (Abb. 3).

Diese Resultate stehen im vollkommenen Widerspruch mit denen Neymarks und Widmarks<sup>1</sup>, auch wenn diese wegen des riesigen Zeitunterschiedes nicht mit unseren Experimenten vergleichbar sind. Sie behaupten, daß Hunde, welche sie während 2,5 Jahren ernährten, zuerst eine Verringerung des Gewichtes erfuhren, später aber bis zum Ende immer zunahmen.

b) Temperaturen: Die Kurve bei der Vergiftung mit 10%iger Lösung ist unregelmäßig. Im Laufe der Tage steigt die Temperatur, auch wenn



Abh. 1. Änderung der Körpertemperatur durch Athylalkohol (Kaninchen Nr. 1).

<sup>1</sup> Neymark u. Widmark: C. R. Travaux Carlsberg **22**, 375—388 (1938).

sie ab und zu stark fällt. [Man vergleiche die Gewichtskurve (Abb. 4) des Kaninchens Nr. 1 mit der Temperaturkurve desselben Tieres.] Wenn

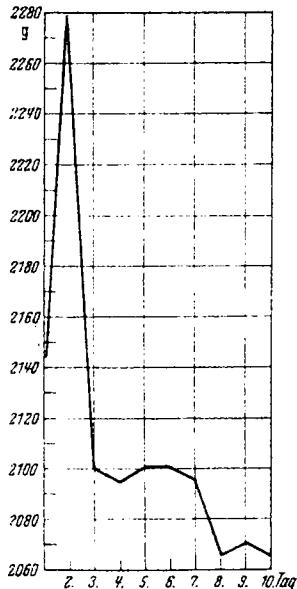


Abb. 2. Änderung des Körpergewichtes durch Äthylalkohol (Kaninchen Nr. 4).

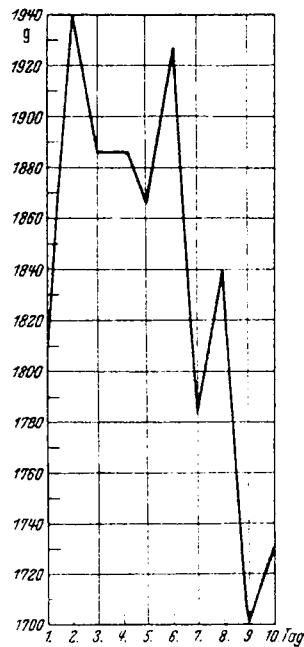


Abb. 3. Änderung des Körpergewichtes durch Äthylalkohol (Kaninchen Nr. 6).

man die Kurven der mit 50%iger Lösung ernährten Tiere betrachtet, so bemerkt man ebenfalls eine stete Erhöhung der Temperatur wie im

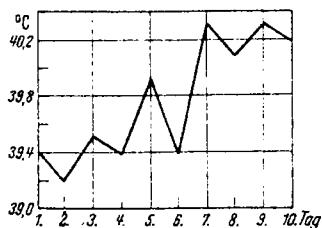


Abb. 4. Änderung der Körpertemperatur durch Äthylalkohol (Kaninchen Nr. 1).

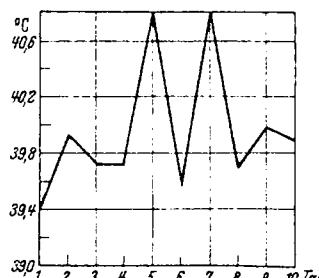


Abb. 5. Änderung der Körpertemperatur durch Äthylalkohol (Kaninchen Nr. 4).

Kaninchen Nr. 4. (Man vergleiche Abb. 5 mit der des Gewichtes desselben Tieres.)

Man sieht also in einem wie im anderen Falle: Wenn die Temperatur steigt, fällt das Gewicht.

c) Über das allgemeine organische Bild: Außer den schon oben genannten Beobachtungen ist der Erfolg gleich bei der 10- und 50%igen Lösung. Nach 4—5tägiger Verabreichung des Alkohols wird der Kot weich und endet schließlich mit Diarrhöe. Ab und zu setzt diese einen Tag aus.

Die Tiere leiden an tonischen Konvulsionen, welche etwa 10 Minuten andauern und diesen folgt meist eine lange Zeitspanne vollständiger Hypotonie, während welcher man das Tier auf die Seite legen kann, ohne daß es die Kraft besitzt, sich in die normale Lage zurückzubewegen. Während der Konvulsionen ist der Blick der Tiere vollkommen klar und sie fressen heißhungrig alles was man ihnen vorhält. Wenn auch nicht immer, so bemerkt man doch manchmal eine krankhafte Überreizung des Gefühlssinnes. Die beschriebenen Äußerungen beobachtet man vom 4.—5. Tage an. Die wirkliche „Betrunkenheit“, wie sie im allgemeinen beschrieben wird, konnte man nicht laufend beobachten.

2. *Physiologische und histologische Befunde.* Zur Untersuchung kamen die Hypophyse und die Schilddrüse der alkoholisierten Kaninchen.

a) Hypophyse: Bei der Alkoholisierung mit 10%iger Lösung fand sich eine Vermehrung der basophilen Zellen des Vorderlappens, aber es sind keine echten cyanophilen, sondern hypocyanophile Zellen, die sich im vorderen Teile besagten Lappens häufen, welcher kleiner ist als er im normalen Zustande sein sollte. Nicht so häufig findet man entzündete Gefäße. Am Kolloid gibt es keine nennenswerte Veränderungen. Im Mittellappen gibt es bläuliches Kolloid mit Vakuolen, manchmal findet man auch kleine Zonen mit Bläschenbildung. Im Hinterlappen beobachtet man eine starke Blutstockung, welche sich vollständig über ihn ausdehnt. Die Gefäße sind ganz voll roter Blutkörperchen. Die Hypophyse der Tiere, welche mit 50%iger Lösung ernährt wurden, haben den Vorderlappen ganz ungleich und unregelmäßig, woraus man keine bestimmten Schlüsse ziehen kann. Der Mittellappen erscheint normal und im Hinterlappen gibt es eine Blutstockung, die aber nicht so stark ist wie bei den Tieren mit 10%iger Vergiftung.

b) Schilddrüse: Bei den 10%igen Tieren beobachten wir eine übergroße Aktivität. Das ist dadurch bewiesen, daß die Bläschen verkleinert sind und wenig Kolloid besitzen; sie sind reich an Vakuolen und zeigen eine starke epitheliale Hypertrophie. Die Bläschen sind in der Mitte größer als am Rande. Diese Erscheinungen sind begleitet von einer starken Blutstockung, genau wie es bei der Hypophyse der Fall ist. Wenn auch nicht immer, so beobachtet man doch manchmal eine leichte Wucherung des Bindegewebes.

Im 50%igen Alkoholismus beobachtet man in der Drüse eine geregelte Hyperfunktion, aber in geringerem Ausmaße als beim 10%igen Alkoholismus.

### Schlußfolgerungen.

Nach dem oben Gesagten ergeben sich vom rein physiologischen Standpunkte aus die beiden folgenden Tatsachen:

1. Die Kaninchen nehmen an Gewicht zu während der ersten Tage. Später beginnt der Gewichtsrückgang.

2. Mit geringen Schwankungen steigt die Temperatur der Tiere. Die Erklärung für Punkt 1 besteht wahrscheinlich darin, daß der Alkohol zu Anfang als Reservenahrung diente und so ein Verbrauch an Kohlehydraten und Fetten vermieden wurde. Aber diese Gewichtserhöhung kann sich nicht halten durch die Verstärkung der Alkoholdosis und der daraus folgenden Diarrhöe und Entwässerung des Körpers.

Der zweite Punkt: Erhöhung der Temperatur, hängt ganz ab von der größeren Verbrennung, welche bedingt ist durch den Alkohol im Körper. Etwas sonderbar scheint die relativ geringe Temperatursteigerung trotz der intensiven Verbrennung des Alkohols und der Erhöhung der Körperwärme der Tiere. Wahrscheinlich beruht diese Tatsache darauf, wie schon vorher bemerkt wurde, daß die Gefäßerweiterung als Folge der großen Alkoholmengen der Grund dieses Wärmeverlustes ist. Der Wärmeverlust wäre noch größer, wenn er nicht ausgeglichen würde durch die Wärmeerhöhung, welche durch die Muskelkontraktionen der Tiere entsteht, auch wenn diese nicht dauernd sind.

Was die Tätigkeit der Drüsen betrifft, ist zu bemerken, daß die Hypophyse der Tiere mit 10%igem Alkoholismus keine direkte Überarbeitung zeigt. Man kann nur Vermehrung der cyanophilen Zellen feststellen mit einer Blutstauung im Hinterlappen und Fehlen des Kolloides.

Die Schilddrüse zeigt eine Hyperfunktion größeren Ausmaßes, wenn man 10%igen anstatt 50%igen Alkohol verabreicht. Dies scheint die Theorie zu bestätigen, daß eine verdünntere Dosis besser absorbiert wird als eine stärkere Konzentration. Dies bringt als Endresultat eine erhöhte Vermehrung der Schilddrüsenhormone — Thyroxine — mit sich, welche andererseits einen regeren Stoffwechsel auslösen. So kann man sich also den vermehrten Stoffwechsel von den beiden folgenden Standpunkten aus erklären: Einerseits verursacht der Alkohol die stärkere Verbrennung im Organismus, also auch in der Schilddrüse, andererseits verteilt sich derselbe Alkohol in den Geweben dieser Drüse, welche, durch ihn gereizt, die Vermehrung des Thyroxins hervorrufen, die wiederum ihrerseits den Stoffwechsel anregen.

Der erste Standpunkt wird nicht anerkannt (und es sind ihrer viele) von denen, welche behaupten, daß die Erhöhung der Temperatur eine Verringerung der Schilddrüsenfunktion mit sich bringt, und daß eine Verminderung der Temperatur eine Erhöhung derselben zur Folge hat.

Die Tatsache, daß *Villaret* und Mitarbeiter in dem experimentellen Teile ihres Werkes sagen, daß sie keine Veränderungen im Verdauungs-

apparat gefunden haben nach intravenös injiziertem Alkohol, im Gegensatz zu den Beobachtungen, die man gemacht hat, wenn man den Alkohol mit Sonde verabreicht, gibt den Autoren Veranlassung zu glauben, daß die Ursache dieser funktionell beobachteten Bilder eine Folge der avitaminösen Störungen ist, welche hervorgerufen werden durch die Schwierigkeiten der Absorption im Darm.

Trotzdem scheint es etwas schwierig, zu glauben, daß die Verdauungsstörungen so schnell, in noch nicht 10 Tagen, endokrine Veränderungen hervorrufen könnten als Folge eines Mangels an Vitaminen. Außerdem müßte man nach dieser Meinung folgendes beobachten: je größer die Zerstörungen des Verdauungsapparates sind (große Alkoholmengen), desto schwerer müßten die Folgen sein. Aber nach allem bisher Gesagten sind besonders dann stärkere Veränderungen beobachtet worden, wenn es sich um verdünntere Lösungen handelte.

#### Endergebnis.

1. Der Alkohol, den man Kaninchen in Dosen von 20 ccm in 10%iger und 50%iger Lösung mit Magensonden während 10 Tagen verabreicht, verursacht Störungen an Gewicht, Temperatur und in der Tätigkeit der Schilddrüse und Hypophyse. Es war nicht möglich, eine konstante „Trunkenheit“ zu beobachten, wie dieselbe allgemein beschrieben wird.
2. Es bestätigt sich, daß die Folgen auf das endokrine System stärker sind bei verdünnter alkoholischer Lösung, was mit den letzten Resultaten *Dybings* und *Rasmussens* übereinstimmt.
3. In bezug auf das Gewicht kann man eine Erhöhung während der ersten Tage des Experimentes feststellen (Reservenahrung). Gegen Ende desselben vermindert sich das Gewicht. Diese Resultate stehen im Gegensatz zu denen *Neymarks* und *Widmarks*.
4. Die Temperatur erhöht sich mit gewissen Schwankungen bis zum Ende des Experimentes, aber besagte Erhöhung ist nicht so groß wie man erwarten kann, wahrscheinlich wegen des Wärmeverlustes, welchen die Erweiterung der Randgefäßse als Folge des Alkohols mit sich bringt.
5. Während die Temperatur ansteigt, verringert sich das Gewicht.
6. Das funktionelle Bild der Hypophyse ist schwer verständlich, da im Falle des 50%igen Alkohols die Daten nicht gleichmäßig sind und man in dem 10%igen Alkohol eine leichte Basophilie und eine Blutstockung des Hinterlappens findet.
7. Die Hyperfunktion der Schilddrüse, verursacht durch Alkohol in der einen oder anderen Konzentration, konnte eine doppelte Auslegung erlauben: einerseits Erhöhung der Verbrennung und damit der Temperatur und andererseits die wahrscheinliche Ausbreitung und Reizwirkung des Alkohols in der Schilddrüse, welche ihrerseits eine Erhöhung der Produktion an Thyroxin mit sich bringt.