

## Vergleichende biochemische und elektrophysiologische Untersuchungen in der Skelettmuskulatur bei Alkoholismus

H. D. Langohr, F. Schumm, H. J. Luithle, K. Mayer und R. Rentschler

Zentrum für Psychiatrie und Neurologie der Universität Tübingen, Abteilung Neuropsychologie  
mit Neurologischer Poliklinik (Direktor: Professor Dr. Dr. K. Mayer)  
und Abt. Allgemeine Psychiatrie mit Poliklinik (Direktor: Professor Dr. H. Heimann)

### Comparative Biochemical and Electrophysiologic Studies in Skeletal Muscle in Alcoholism

**Summary.** Enzyme activities of energy supplying metabolism were measured in muscle specimens of the brachial biceps or anterior tibial muscles both of alcoholic patients without neuropathy and of alcoholic patients with clinical manifestations of peripheral disease. Clinical, electromyographic, and nerve conduction studies were performed before the beginning of the biochemical measurements. Our electrophysiologic results suggest that an axonal lesion of peripheral nerves in chronic alcoholics occurs first, and that the distal ends of the motor nerve fibres are early affected. The enzyme activities of glycogen phosphorylase, triosephosphate dehydrogenase, and lactate dehydrogenase were significantly decreased in both tibial anterior muscles of chronic alcoholics with peripheral neuropathy and in the biceps brachial muscles of alcoholics without any clinical signs of neurogenic damage. The decrease of these activities seemed to be a more sensitive indicator of the beginning of an alcoholic neuropathy than the electromyographic findings. The activities of  $\alpha$ -glycerophosphate dehydrogenase, 3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase, citrate synthase, and succinate dehydrogenase were slightly decreased and the activities of hexokinase and 6-phosphogluconate dehydrogenase slightly increased in patients with alcoholic neuropathy. Both changes of enzyme activities and pathologic signs in the EMG pattern appeared to be more extensive in the tibial anterior muscles than in the biceps brachial muscles. A muscle enzyme pattern showing decreased activities of lactate dehydrogenase and triosephosphate dehydrogenase, as well as unchanged or slightly increased activity of  $\alpha$ -glycerophosphate dehydrogenase, might be an indication of chronic alcohol abuse.

**Key words:** Muscle metabolism – Enzyme activity – Chronic alcohol abuse – Alcoholic neuropathy – Muscle denervated.

**Zusammenfassung.** Enzymaktivitäten des energieliefernden Muskelstoffwechsels wurden in Muskelgewebsproben aus dem M. biceps brachii oder M. tibialis anterior bei Patienten mit chronischem Alkoholabusus ohne Neuropathie und bei chronischen Alkoholikern mit klinischen Zeichen einer peripheren Nervenerkrankung gemessen. Vor Durchführung der biochemischen Bestimmungen wurden klinische, elektromyographische und elektro-neurographische Untersuchungen vorgenommen. Unsere elektrophysiologischen Untersuchungen weisen darauf hin, daß es bei chronischem Alkoholismus primär zu einer axonalen Schädigung peripherer Nervenfasern kommt, und daß die distalen Enden der motorischen Nervenfasern frühzeitig betroffen sind. Die Enzymaktivitäten der Glykogenphosphorylase, Triosephosphat-dehydrogenase und Lactatdehydrogenase waren sowohl im M. tibialis anterior von chronischen Alkoholikern mit Polyneuropathie als auch im M. biceps brachii von Alkoholikern ohne klinisch nachweisbare neurogene Schädigung signifikant erniedrigt. Das Absinken dieser Aktivitäten schien ein empfindlicherer Indikator einer beginnenden alkoholischen Polyneuropathie zu sein als die elektromyographischen Befunde. Bei Patienten mit alkoholischer Polyneuropathie waren die Aktivitäten der alpha-Glycerophosphatdehydrogenase, 3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase, Citratsynthase und Succinat-dehydrogenase leicht erniedrigt und die Aktivitäten der Hexokinase und 6-Phosphogluconatdehydrogenase leicht angestiegen. Sowohl die Enzymveränderungen als auch die pathologischen Zeichen im EMG-Muster waren in den Mm. tibiales anteriores ausgeprägter als in den Mm. bicipites brachiales. Möglicherweise kann ein Muskelenzymmuster mit niedrigen Aktivitäten der Lactatdehydrogenase und Triosephosphatdehydrogenase bei unveränderter oder leicht erhöhter Aktivität der alpha-Glycerophosphatdehydrogenase auf einen chronischen Alkoholabusus hinweisen.

**Schlüsselwörter:** Muskelstoffwechsel – Enzymaktivität – Chronischer Alkoholabusus – Alkoholische Polyneuropathie – Denervierter Muskel.

## Einleitung

Über Jahre hinweg betriebener, chronischer Alkoholmissbrauch führt an den verschiedensten Organen zu Dauerschäden. Am häufigsten werden Erkrankungen des Zentralnervensystems, der Leber und der Bauchspeicheldrüse, nicht selten auch des Magen-Darm-Traktes beobachtet. Über die Pathogenese dieser Schädigungen gab und gibt es gegensätzliche Meinungen. Neben einer direkten, toxischen Wirkung des Äthylalkohols spielt vor allem eine Fehl- oder Mangelernährung als ätiologischer Faktor eine Rolle. Bei Polyneuropathien und bei der Wernicke-Encephalopathie wird häufig ein Vitamin-B 1-Defizit als Ursache der Erkrankung angeschuldigt. Neuere Untersuchungen amerikanischer Autoren messen der zytotoxischen Wirkung des Alkohols bei Erkrankungen der Leber, des Herzens und

des Knochenmarkes wieder größere Bedeutung zu, wobei Art und Weise des zytotoxischen Geschehens nicht geklärt sind [28, 29]. Manche Befunde könnten darauf hinweisen, daß als mögliches Zellgift beim chronischen Alkoholabusus der Azetaldehyd in Frage kommt [18, 20]. Bei unseren alkoholkranken Patienten, die im Zusammenhang mit akut aufgetretenen psychiatrischen Krankheitsbildern oder zur Behandlung auf unserer Suchtstation in die Klinik kamen, fiel häufig die verschmächtigte Muskulatur auf, ohne daß manifeste Symptome einer neuromuskulären Erkrankung vorgelegen hätten. Da bekannt ist, daß sich die Muskelzelle durch einen Energieumsatz auszeichnet, der an Größe von keinem anderen Zellverband erreicht wird, sollte mit Hilfe der Bestimmung der Enzymaktivitäten des energieliefernden Stoffwechsels geprüft werden, ob sich beim chronischen Alkoholiker frühzeitig Stoffwechselveränderungen in der Muskulatur nachweisen lassen und welcher Art diese Veränderungen sind. Ferner war zu klären, ob Muskelstoffwechselveränderungen früher auftreten als klinisch und elektrophysiologisch nachweisbare Zeichen einer neuromuskulären Schädigung.

## Patienten und Methodik

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 30 Patienten im Alter zwischen 28 und 69 Jahren mit seit über 5 Jahren bestehendem Alkoholmißbrauch durchgeführt. Darunter waren 3 Frauen. 18 Patienten kamen mit psychiatrischen Krankheitsbildern wie Alkoholdelir oder Prädelir, Alkoholhalluzinose, Wernicke-Encephalopathie, pathologischer Rausch oder zur Behandlung auf der speziellen Suchtstation in die Psychiatrische Klinik. 12 Patienten wurden wegen alkoholischer Polyneuropathie in der Neurologischen Klinik und Poliklinik untersucht.

Die klinisch-chemischen Meßgrößen wurden bei den stationären, psychiatrischen Patienten innerhalb der 1. Woche nach der Aufnahme bestimmt und in den meisten Fällen 2 bis 4 Wochen später kontrolliert. Bei allen stationären Patienten wurden die GOT, GPT, alkalische Phosphatase und die Gamma-GT gemessen. Bei einigen Patienten wurde zusätzlich eine Bestimmung der Serum-Elektrophorese, des Serum-Bilirubins und der Elektrolyte vorgenommen. Da die meisten Patienten mit alkoholischer Polyneuropathie nur zur ambulanten Untersuchung kamen, lagen nicht in allen Fällen laborchemische Befunde vor. Bei der neurologischen Untersuchung wurde besonders auf diskrete Zeichen einer beginnenden Polyneuropathie geachtet. Bei nachweisbarer Parese benutzten wir zur Quantifizierung der Kraft ein siebenteiliges Schema der Kraftgrade [10, 42]. Bei den 18 psychiatrischen Patienten waren klinisch keine Zeichen einer manifesten Polyneuropathie nachweisbar.

Die elektromyographischen und elektroneurographischen Untersuchungen erfolgten mit einem DISA-2-Kanal-Elektromyographen mit Speichermonitor (Typ 14 A 21). Bei den 12 Patienten mit Polyneuropathie wurde das Elektromyogramm mit konzentrischer Nadelelektrode im M. tibialis anterior abgeleitet. Neben Spontanaktivität und Maximalinnervation wurden, wenn möglich, 20 Aktionspotentiale einzelner motorischer Einheiten nach Form, Dauer und Amplitude beurteilt. Nur solche Potentiale wurden zur Auswertung herangezogen, die mindestens zweimal identisch auf dem Oszillographenschirm erschienen. Potentiale, die mehr als viermal die Grundlinie überquerten, wurden als polyphasisch bezeichnet. Bei maximaler Willkürinnervation wurde ein Einzelentladungsmuster, ein Übergangsmuster und ein Interferenzmuster unterschieden. Außerdem wurde die distale motorische Latenzzeit und die maximale motorische Nervenleitgeschwindigkeit des N. peronaeus bestimmt. Der Form und Amplitude des mittels supramaximaler Nervenstimulation mit bipolaren Oberflächenelektroden evozierten Summenpotentials am M. extensor digitorum brevis wurde besondere Beachtung geschenkt. Von den 18 alkoholkranken, psychiatrischen Patienten ohne Polyneuropathie wurde in 13 Fällen zusätzlich zur Untersuchung des M. tibialis anterior und des N. peronaeus ein Elektromyogramm aus dem M. biceps brachii abgeleitet und außerdem die motorische distale Latenzzeit, die maximale

motorische Nervenleitgeschwindigkeit und das evozierte Summenpotential des N. medianus am Thenar bestimmt. Eine neurogene Schädigung wurde nach den von Buchthal [6] angegebenen Kriterien angenommen. Entsprechend den Normwerten in unserem Labor, die mit den Ergebnissen anderer Autoren übereinstimmen [14, 22], werteten wir beim N. medianus eine Nervenleitgeschwindigkeit unter 50 m/s und beim N. peronaeus unter 40 m/s als pathologisch. Stark aufgesplittete und unter 2 mV niedrig gespannte evozierte Summenpotentiale wurden ebenfalls als pathologisch registriert. Bei den Untersuchungen wurde darauf geachtet, daß die Hauttemperatur nicht unter 30°C lag.

Die Biopsien wurden bei den 18 psychiatrisch erkrankten Patienten aus dem M. biceps brachii und bei 5 dieser Patienten zusätzlich aus dem M. tibialis anterior entnommen. Die Untersuchungen wurden nach 8- bis 14tägiger Abstinenz durchgeführt. Bei den 12 Patienten mit alkoholischer Polyneuropathie wurden die Muskelgewebsproben aus dem M. tibialis anterior entnommen, der in allen Fällen bereits klinisch eine Parese erkennen ließ. Die Biopsien erfolgten neben der Stelle, an der vorher die elektromyographische Nadelableitung durchgeführt worden war. Nach Lokalanästhesie mit 1%iger Pantocainlösung in Haut und Unterhautfettgewebe wurde die Haut in einer Länge von höchstens 1 bis 2 cm excidiert und nach Spaltung der Muskelfaszie die Gewebsprobe entnommen. Es wurden jeweils 2 Gewebsproben zwischen 50 und 100 mg gewonnen. Nach der Bestimmung der Enzymaktivitäten wurde aus den beiden Werten der Mittelwert errechnet. Die Muskelgewebsproben, die aus dem M. biceps brachii von 9 gesunden Männern und Frauen im Alter zwischen 18 und 56 Jahren und aus dem M. tibialis anterior von 8 gesunden Männern und Frauen im Alter zwischen 33 und 63 Jahren entnommen wurden, dienten als Normalkollektiv. Die Aufarbeitung der Muskelgewebsproben haben wir in einer früheren Arbeit dargestellt [19]. Nach Homogenisation und Zentrifugation der Proben wurden die Enzymaktivitäten bei 366 nm und 25°C mit einem registrierenden Spektrallinienphotometer (Fa. Eppendorf) gemessen. Das Volumen der Ansätze betrug 3 ml. Die Testansätze für die Bestimmung der Aktivitäten der Phosphorylase, Triosephosphatdehydrogenase, Lactatdehydrogenase, alpha-Glycerophosphatdehydrogenase, 3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase, Citratsynthase, Hexokinase, Succinatdehydrogenase und 6-Phosphogluconatdehydrogenase haben wir bereits früher beschrieben [19]. Die strukturgebundene Succinatdehydrogenase wurde im Homogenisat getestet [36]. Die gemessenen Aktivitäten (U) wurden auf 1 g Feuchtgewicht bezogen. Die statistische Auswertung der Meßergebnisse erfolgte nach dem t-Test. In den Tabellen und Abbildungen sind jeweils die Mittelwerte, Standardabweichungen und die P-Werte angegeben.

*Abkürzungen:* CS: Citratsynthase, GDH: alpha-Glycerophosphatdehydrogenase, HAD: 3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase, HK: Hexokinase, LDH: Lactatdehydrogenase, 6-PGDH: 6-Phosphogluconatdehydrogenase, PH: Phosphorylase, SDH: Succinatdehydrogenase, TPDH: Triosephosphatdehydrogenase.

## Ergebnisse

Bei allen 18 Patienten mit chronischem Alkoholabusus, die mit psychiatrischen Komplikationen in die Klinik kamen, war die Gamma-GT im Serum innerhalb der 1. Woche nach der Aufnahme erhöht. Nach 14tägiger Abstinenz zeigte die Serumaktivität der Gamma-GT nur bei 1 Patienten einen Normalwert. Die Serumenzymaktivitäten der GOT, GPT und alkalischen Phosphatase hatten sich nach 14tägiger Abstinenz bis auf 2 Fälle normalisiert.

Tabelle 1 zeigt die elektromyographischen und elektroneurographischen Befunde im M. tibialis anterior bzw. N. peronaeus von 12 Patienten mit alkoholischer Polyneuropathie. Bei allen Patienten waren bereits bei der klinischen Untersuchung Paresen nachweisbar, Denervierungsaktivität wurde bei 7 Patienten festgestellt, eine vermehrte Polyphasie und ein Ausfall motorischer Einheiten fanden sich bei allen Kranken. Bei 7 Patienten war die maximale NLG herabgesetzt,

**Tabelle 1.** Elektromyographische und elektroneurographische Befunde bei 12 Patienten mit alkoholischer Polyneuropathie. Auswertung von 10 bis 20 Muskelaktionspotentialen im M. tibialis anterior. Elektroneurographische Messungen am N. peronaeus

Fall	Initialen, Geschlecht	Alter (Jahre)	Kraftgrade <sup>a</sup>	Denervierungszeichen <sup>b</sup>	Polyphasien in %	mittlere Dauer msec	Maximalinnervation <sup>c</sup>	distale Latenzzeit	maximale motorische NLG im N. peronaeus	Summenpotential <sup>e</sup> (m/s)
1	R. L.	44	0	++	—	—	—	n.m. <sup>d</sup>	n.m. <sup>d</sup>	n.m.
2	A. E.	36	5	+	30	13,3	Ü	3,4	38	p
3	H. F.	52	5	0	45	9,5	Ü	5,0	38	p
4	E. D.	61	4	+	50	10,7	Ü	4,0	46	p
5	M. M.	54	4	++	30	11,0	E—Ü	n.m.	n.m.	n.m.
6	L. S.	60	3	++	80	17,8	E—Ü	n.m.	n.m.	n.m.
7	H. Z.	42	4	0	70	10,3	Ü	4,1	55	p
8	A. F.	69	3	++	50	11,7	E	6,1	40	p
9	A. L.	44	4	0	35	10,7	Ü	5,5	35	p
10	J. V.	44	4	0	50	10,8	Ü	4,4	35	p
11	E. S.	35	4	+	40	11,5	Ü	3,4	40	p
12	H. H.	48	4	0	40	9,5	Ü	3,9	44	p

<sup>a</sup> Kraftgrade nach Wieck (s. Text);

<sup>b</sup> 0 = nicht vorhanden, + = leicht bis mäßig ausgeprägt, ++ = stark ausgeprägt

<sup>c</sup> 0 = keine Willküraktivität, E = Einzelentladungsmuster, Ü = Übergangsmuster, I = Interferenzmuster;

<sup>d</sup> n.m. = nicht meßbar;

<sup>e</sup> n.m. = Summenantwortpotential nicht meßbar, p = pathologisches Summenantwortpotential

während das Summenantwortpotential in allen Fällen eine Erniedrigung und eine verstärkte Aufsplitterung aufwies.

In Tabelle 2 sind die elektrophysiologischen Befunde von 13 der insgesamt 18 bioptisch untersuchten chronischen Alkoholiker ohne Polyneuropathie dargestellt. Die Fälle 1 bis 4 zeigen einen normalen elektrophysiologischen Befund im M. biceps brachii bzw. am N. medianus. Die Fälle 5 bis 9 lassen einen leicht erhöhten Anteil an polyphasischen Potentialen, eine geringe Zunahme der mittleren Potentialdauer und eine leichte Lichtung des Aktivitätsmusters bei Maximalinnervation erkennen. Nur einmal ist die NLG des N. medianus mit 48 m/s geringfügig erniedrigt. Die Fälle 10 bis 13 zeigen eine deutlich vermehrte Polyphasie und eine ausgeprägtere Lichtung des Aktivitätsmusters. Bei keinem Patienten waren Denervierungszeichen nachweisbar, und die Summenantwortpotentiale waren normal. Insgesamt war bei 13 Patienten die NLG nur einmal geringgradig erniedrigt.

Die Tabelle 3 zeigt, daß die Erniedrigung der Aktivitäten der PH, LDH und TPDH im M. tibialis anterior bei 12 Patienten mit Polyneuropathie im Vergleich zum Normalkollektiv stark signifikant ist. Auch die Aktivitäten der GDH, HAD, CS und SDH sind erniedrigt, allerdings ist nur die Erniedrigung der CS signifikant. Angestiegen sind die Aktivitäten der HK und 6-PGDH. Somit zeigen die Aktivitäten der HK und 6-PGDH im Gegensatz zu den übrigen Enzymaktivitäten bei Patienten mit Polyneuropathie eine Anstiegstendenz. Da die glykolytischen

**Tabelle 2.** Elektromyographische und elektroneurographische Befunde bei 13 chronischen Alkoholikern ohne klinisch nachweisbare Polyneuropathie. Auswertung von 10 bis 20 Muskelaktionspotentialen im M. biceps brachii. Elektroneurographische Messungen am N. medianus

Fall	Initialen, Geschlecht	Alter (Jahre)	Denervie- rungs- zeichen	Poly- phasien in %	mittlere Dauer ms	Maximal- inner- vivation	distale Latenz- zeit	maximale motorische NLG im N. medianus (m/s)	Summen- antwort- potential
1	L. B.	36	0	10	7,0	I	3,2	57	n <sup>a</sup>
2	M. G.	45	0	10	7,1	Ü—I	3,1	52	n
3	W. W.	35	0	10	7,6	I	3,6	58	n
4	W. K.	34	0	0	7,4	I	3,0	54	n
5	G. W.	38	0	40	9,4	Ü—I	3,3	56	n
6	L. R.	48	0	30	7,2	Ü—I	3,3	55	n
7	W. R.	64	0	33	10,3	Ü	4,8	61	n
8	W. B.	44	0	30	8,6	Ü—I	3,6	48	n
9	A. W.	38	0	20	9,6	Ü—I	3,0	58	n
10	K. W.	48	0	60	9,4	Ü	4,3	58	n
11	E. A.	40	0	50	11,5	Ü—I	3,5	55	n
12	E. Z.	35	0	40	9,6	Ü	3,8	51	n
13	H. M.	52	0	40	10,0	Ü—I	3,8	50	n

<sup>a</sup> n = normales Summenantwortpotential. Erläuterung s. Text

Enzyme stärker abgefallen sind als die oxydativen Enzyme, sind die Enzymquotienten TPDH/HAD, TPDH/CS, LDH/HAD, LDH/CS im Vergleich zum Normalkollektiv erniedrigt.

Tabelle 4 zeigt, daß auch bei den 18 chronischen Alkoholikern ohne Polyneuropathie das Absinken der PH, TPDH, LDH und CS von der Kontrollgruppe signifikant verschieden ist. Die Aktivität der GDH ist nicht abgesunken. Dementsprechend liegt der Quotient GDH/TPDH beim Alkoholiker höher, während die Quotienten LDH/TPDH, TPDH/HAD, LDH/HAD und LDH/CS niedriger sind.

Die Abbildung 1 zeigt zusammengefaßt die auf den beiden vorausgegangenen Tabellen dargestellten Befunde: Oben das gemittelte Enzymmuster von 18 Patienten mit chronischem Alkoholabusus ohne Polyneuropathie, das nach Biopsien aus dem M. biceps brachii gewonnen wurde. Die Mittelwerte der Enzymaktivitäten aus den untersuchten Muskeln wurden auf die entsprechenden Mittelwerte eines normalen Kontrollkollektivs bezogen. Die gestrichelte Linie bei einem Quotienten von 1,0 entspricht der Höhe der normalen Aktivität oder 100%.

Das untere Diagramm zeigt das Enzymmuster im M. tibialis anterior bei 12 Patienten mit manifestem alkoholischer Polyneuropathie.

In der Abbildung 2 sind die elektrophysiologischen Befunde und das Enzymmuster von insgesamt 13 chronischen Alkoholikern ohne Polyneuropathie

Tabelle 3. Erklärung s. Text

Enzyme	Alkoholische Poly- neuropathie M. tibialis ant. N = 12	Kontroll- gruppe M. tibialis ant. N = 8	P
PH	8,9 ± 4,4	13,9 ± 2,3	<0,005
TPDH	156,4 ± 29,0	269,9 ± 51,3	<0,0005
LDH	81,8 ± 32,2	197,2 ± 51,0	<0,0005
GDH	10,8 ± 33,4	12,5 ± 2,3	>0,1
HAD	8,8 ± 2,1	9,7 ± 2,8	>0,2
CS	5,6 ± 1,2	6,7 ± 1,4	<0,05
HK	0,80 ± 0,28	0,69 ± 0,19	>0,05
6-PGDH	0,44 ± 0,26	0,27 ± 0,04	<0,05
SDH	0,37 ± 0,10	0,74 ± 0,14	>0,05

Enzymquotienten			
PH × 10 <sup>2</sup> /TPDH	5,6 ± 2,7	5,2 ± 0,83	>0,3
GDH × 10 <sup>2</sup> /TPDH	6,9 ± 2,0	4,4 ± 1,1	<0,01
LDH/TPDH	0,51 ± 0,17	0,73 ± 0,14	<0,005
HAD/CS	1,5 ± 0,42	1,5 ± 0,35	>0,3
HK × 10/CS	1,4 ± 0,46	1,1 ± 0,48	>0,05
TPDH/HAD	18,8 ± 5,4	29,6 ± 8,6	<0,0025
TPDH/CS	27,7 ± 8,3	40,9 ± 4,7	<0,0005
LDH/HAD	9,5 ± 3,4	21,3 ± 5,5	<0,0005
LDH/CS	14,1 ± 5,5	30,1 ± 6,7	<0,0005
PH/HK	12,5 ± 8,9	22,1 ± 9,4	<0,025

Tabelle 4

Enzyme	Chronischer Alkoholabusus M. biceps brachii N = 18	Kontroll- gruppe M. biceps brachii N = 9	P
PH	16,3 ± 3,6	19,5 ± 3,1	<0,05
TPDH	216,8 ± 38,2	346,9 ± 81,2	<0,0005
LDH	141,3 ± 48,9	277,6 ± 52,9	<0,0005
GDH	16,7 ± 3,1	16,5 ± 3,8	>0,4
HAD	8,8 ± 2,2	9,7 ± 2,6	>0,15
CS	5,1 ± 1,4	6,8 ± 1,5	<0,01
HK	0,63 ± 0,14	0,69 ± 0,14	>0,15

Enzymquotienten			
PH × 10 <sup>2</sup> /TPDH	7,7 ± 1,8	5,8 ± 1,0	<0,005
GDH × 10 <sup>2</sup> /TPDH	7,8 ± 1,4	4,8 ± 0,7	<0,0005
LDH/TPDH	0,63 ± 0,14	0,81 ± 0,10	<0,005
HAD/CS	1,8 ± 0,58	1,5 ± 0,22	>0,05
HK × 10/CS	1,3 ± 0,37	1,1 ± 0,22	>0,05
TPDH/HAD	26,5 ± 8,3	40,1 ± 19,3	<0,01
TPDH/CS	44,5 ± 10,8	54,8 ± 25,0	>0,05
LDH/HAD	17,6 ± 8,9	31,5 ± 13,0	<0,005
LDH/CS	29,2 ± 12,6	43,1 ± 16,3	<0,0025
PH/HK	26,0 ± 6,1	29,8 ± 10,8	>0,1

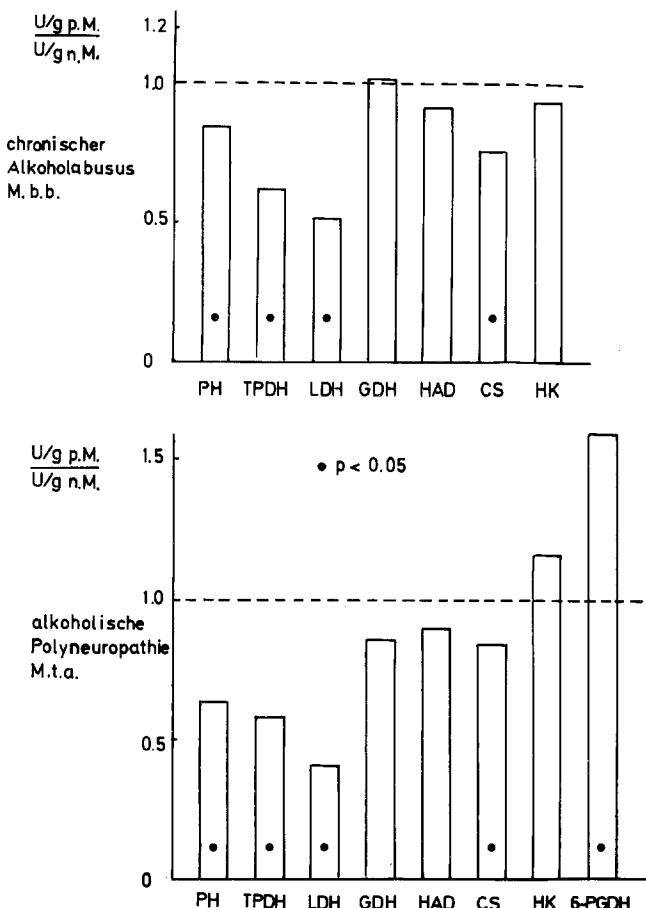


Abb. 1. Enzimmuster von 18 Alkoholikern ohne Polyneuropathie (oben) und 12 Alkoholikern mit Polyneuropathie (unten)

dargestellt. Das Elektromyogramm wurde aus dem M. biceps brachii abgeleitet. Die maximale motorische NLG wurde im N. medianus bestimmt. Nach dem elektrophysiologischen Befund wurden, wie bereits in der Tabelle 2 dargestellt, 3 Gruppen unterschieden: Gruppe I: Normaler Befund, Gruppe II: Leichte elektromyographische Veränderungen, Gruppe III: Mäßig ausgeprägte elektromyographische Veränderungen. Von jeder Gruppe sind die gemittelten Enzymaktivitäten, bezogen auf das normale Kontrollkollektiv, dargestellt. Es ist zu erkennen, daß in der Gruppe I mit normalen elektrophysiologischen Befunden im Enzimmuster bereits die Aktivitäten der TPDH und LDH im Vergleich zu den Kontrollwerten signifikant abgefallen sind. Mit der Zunahme der elektromyographischen Veränderungen in der Gruppe II und in der Gruppe III kommt es auch zu stärkeren Enzymaktivitätsverlusten.

Die Abbildung 3 zeigt den Vergleich von elektrophysiologischen Befunden und Enzimmuster im M. biceps brachii bzw. N. medianus oben und M. tibialis anterior bzw. N. peronaeus unten bei 5 chronischen Alkoholikern ohne klinisch nachweis-

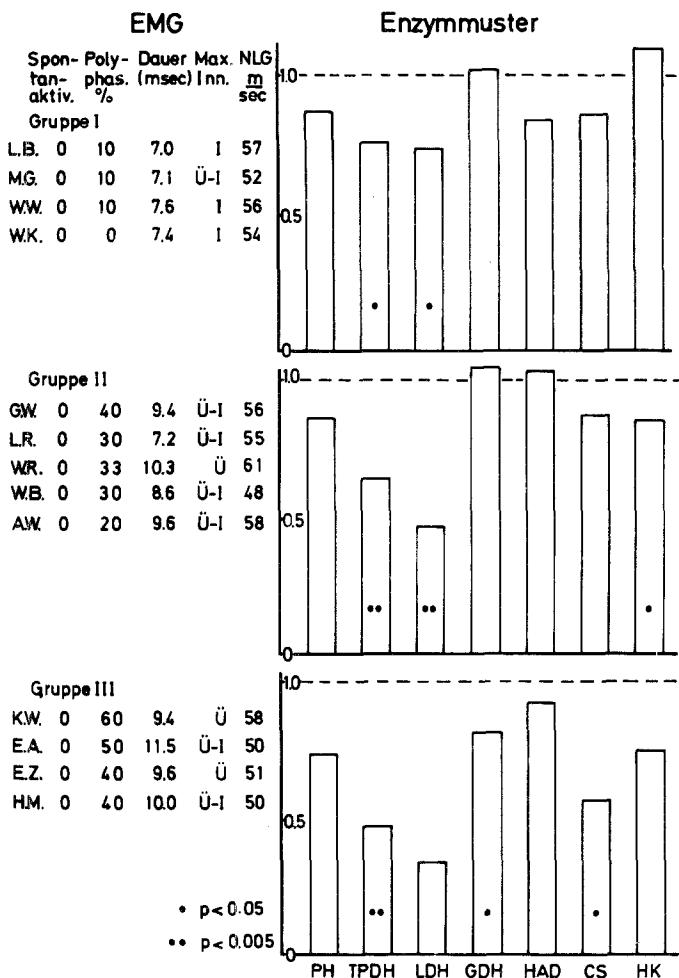


Abb. 2. Elektrophysiologische Befunde und Enzymmuster bei chronischen Alkoholikern ohne Polyneuropathie: Gruppe I: normale EMG-Befunde, Gruppe II: leichte EMG-Veränderungen, Gruppe III: mäßige EMG-Veränderungen

bare Polyneuropathie. Die Enzymaktivitäten wurden auf ein gesundes Kontrollkollektiv bezogen und als gemitteltes Enzymmuster dargestellt. Es ist zu erkennen, daß nicht nur die elektromyographischen Veränderungen im M. tibialis anterior ausgeprägter sind als im M. biceps brachii, sondern daß auch die Enzymaktivitätsverluste im M. tibialis anterior stärker sind.

## Diskussion

Bei Patienten mit chronischem Alkoholabusus ohne und mit klinisch nachweisbarer Polyneuropathie wurden neben elektrophysiologischen Messungen biochemische Untersuchungen des energieliefernden Stoffwechsels der Muskulatur

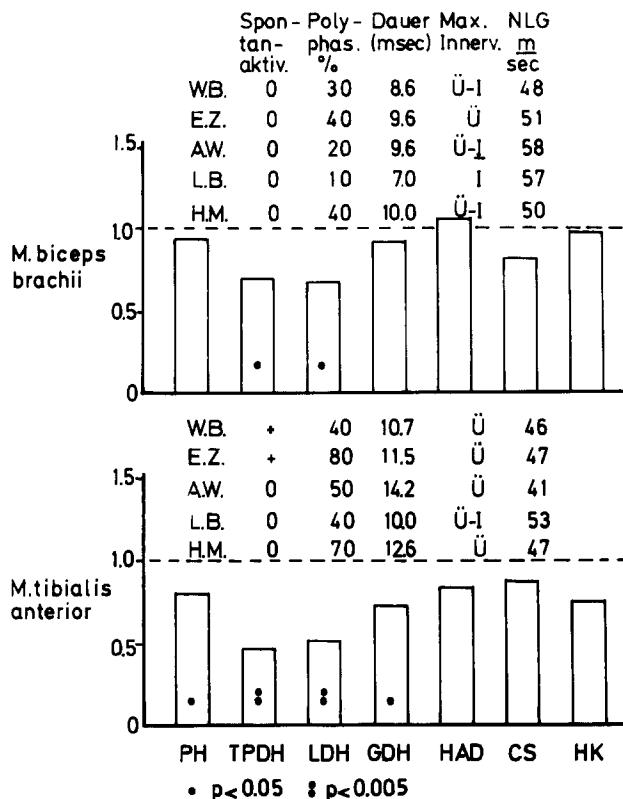


Abb. 3. Vergleich der elektrophysiologischen Befunde und Enzymmuster im M. biceps brachii bzw. N. medianus (oben) und im M. tibialis anterior bzw. N. peronaeus (unten) bei 5 chronischen Alkoholikern ohne Polyneuropathie

durchgeführt. Es wurde versucht, die dabei gewonnenen Ergebnisse zueinander in Beziehung zu setzen. Unsere elektrophysiologischen Untersuchungen zeigen, daß bei chronischem Alkoholismus ohne klinische Anhaltspunkte für eine neuro-muskuläre Störung frühzeitig pathologische Veränderungen elektromyographischer Parameter nachweisbar sind. Der empfindlichste Indikator für eine neuro-muskuläre Läsion war bei unseren Untersuchungen die Vermehrung polyphasischer Potentiale, während die Potentialdauer meistens normal oder leicht verlängert war. Stahl et al. fanden bei 43 chronischen Alkoholikern ohne neuro-muskulären Ausfallserscheinungen sowohl „myopathische“ Muster als auch „neuropathische“ Veränderungen [35]. Andere Autoren haben aufgrund von Messungen der sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit und des sensiblen Nervenaktionspotentials an distalen Nervenabschnitten auf einen äußerst peripheren Angriffspunkt der schädigenden Noxe beim chronischen Alkoholiker hingewiesen [2, 9, 32]. Aus der Reduktion der Amplitude des Nervenaktionspotentials bei normaler Leitgeschwindigkeit wurde gefolgt, daß es beim Alkoholiker vorwiegend zu einer axonalen Schädigung von Nervenfasern kommt, die durch histologische Untersuchungen von Walsh und McLeod am M. suralis bei Patienten mit

alkoholischer Neuropathie bestätigt wurde [41]. Auch bei unseren Patienten mit alkoholischer Polyneuropathie fanden sich in allen Fällen pathologisch erniedrigte Summenantwortpotentiale, auch dann, wenn die Nervenleitgeschwindigkeit normal war. Durch unsere Befunde wird somit die Annahme einer axonalen Schädigung peripherer Nervenfasern bei chronischem Alkoholismus unterstützt. Das vermehrte Auftreten polyphasischer Potentiale bei geringer Zunahme der mittleren Potentialdauer und Lichtung des Aktivitätsmusters bei Maximalinnervation im M. biceps brachii ohne manifeste neuromuskuläre Störung weist darauf hin, daß nicht nur sensible, sondern auch motorische Nervenfasern frühzeitig betroffen sind.

Bei insgesamt 30 dieser Patienten wurden in Muskelgewebsproben Enzymaktivitäten des energieliefernden Muskelstoffwechsels biochemisch bestimmt. Nach Bücher und Pette wurden Hauptkettenenzyme der Glykogenolyse, der Glykolyse, des alpha-Glycerophosphatzyklus, der beta-Oxydation der Fettsäuren und der Hexokinasereaktion untersucht [4, 5, 23, 24]. Außerdem wurden die Aktivitäten der 6-Phosphogluconatdehydrogenase und der Succinatdehydrogenase gemessen. Die berechneten Enzymquotienten der Systemkorrelationen Glykogenolyse/Glykolyse, Glykolyse/Citratzyklus, Glykolyse/Fettsäureabbau usw. sollten beim Vergleich mit den Quotienten des Kontrollkollektivs die Stoffwechselverschiebungen verdeutlichen [5, 23].

Bei 12 Patienten mit ausgeprägter alkoholischer Polyneuropathie, die bereits klinisch nachweisbare Paresen und elektromyographisch Zeichen einer fortgeschrittenen neurogenen Schädigung aufwiesen, waren im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv vor allem die Enzymaktivitäten der Glykogenolyse und Glykolyse signifikant abgefallen. Der Aktivitätsverlust betrug bei der PH im Mittel 36%, bei der TPDH 42% und bei der LDH 59%. Auch die Aktivitäten der GDH, HAD, CS und SDH waren abgesunken, aber nur die Erniedrigung der CS war signifikant. Angestiegen waren die Aktivitäten der HK und der 6-PGDH.

Ein bevorzugtes Absinken glykogenolytischer und glykolytischer Enzyme wurde von uns auch nach traumatischer Denervierung beobachtet [19]. Ebenso haben andere Autoren in denervierten Muskeln ein Überwiegen der mitochondrialen Enzyme beschrieben [7, 8, 12, 38, 39]. Möglicherweise sind Typ-II-Muskelfasern bei einer Läsion der zugehörigen Nervenfasern weniger resistent als Typ-I-Muskelfasern. Manche Autoren nehmen an, daß Typ-II-Muskelfasern auf alle Arten von trophischen Störungen empfindlicher reagieren als Typ-I-Fasern [12]. Unter Berücksichtigung dieser Annahme könnte das bevorzugte Absinken dieser Enzyme auch unter dem Einfluß von Noxen und bei Alkoholismus erklärt werden. Für den Anstieg der HK und 6-PGDH kommt neben einer Bindegewebsvermehrung eine kompensatorische Aktivierung des Pentosephosphatzzyklus in Betracht [38, 39]. Außerdem kann ein Anstieg der HK erwartet werden, wenn die Hemmung durch Glucose-6-Phosphat und anorganisches Phosphat nach Absinken der glykogenolytischen und glykolytischen Enzyme wegfällt [21].

Bei insgesamt 18 Alkoholkranken mit psychiatrischen Komplikationen ohne Polyneuropathie wurden die Enzymbestimmungen in Gewebsproben aus dem M. biceps brachii durchgeführt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe fand sich für die PH, TPDH und LDH ein signifikanter Aktivitätsverlust von im Mittel 16, 38 und 49%. Auch die CS war in der Alkoholikergruppe um 25% niedriger als im Kontroll-

kollektiv. Es fiel auf, daß die GDH bei den Alkoholikern nicht signifikant verändert war. Beim Vergleich von elektrophysiologischen Befunden und Enzymaktivitätsmustern zeigte sich, daß bei einigen Patienten die Aktivitäten der TPDH und LDH bereits eine deutliche Erniedrigung aufwiesen, obwohl die elektrophysiologischen Befunde noch normal waren. Mit Auftreten und Zunahme elektromyographischer Veränderungen ging auch ein weiterer Enzymaktivitätsverlust einher.

Daraus folgt, daß es bereits bei normalem klinischem und elektrophysiologischem Befund beim chronischen Alkoholismus zu einem Verlust von Enzymen des energieliefernden Muskelstoffwechsels kommen kann. Mit den elektromyographischen Veränderungen, insbesondere einer Vermehrung der polyphasischen Potentiale und einer Lichtung des Aktivitätsmusters bei Maximalinnervation, nimmt offensichtlich auch der Aktivitätsverlust von Enzymen zu. Dabei bleibt die Nervenleitgeschwindigkeit zunächst intakt. Diese Befunde beweisen eine frühzeitige Störung des Muskelmetabolismus bei Alkoholismus. Allerdings kann bisher nicht entschieden werden, ob die Enzymveränderungen durch eine primäre Beeinträchtigung des Muskelstoffwechsels oder aber durch eine Beeinflussung axonaler Transportmechanismen der Nervenfaser entstanden sind.

Enzymaktivitätsverluste in der Muskulatur bei chronischem Alkoholismus wurden auch von Kiessling et al. [16, 17] und von Suominen et al. [34] beschrieben. Letztere Autoren beobachteten nach einer Abstinenz von 6—7 Tagen eine Normalisierung der Aktivitäten. Elektrophysiologische Untersuchungen wurden von diesen Autoren nicht durchgeführt. Unsere Untersuchungen wurden nach einer Abstinenz von 8—14 Tagen vorgenommen. Bei 69% der Fälle fanden sich elektromyographische Veränderungen und bei allen Patienten in unterschiedlicher Ausprägung Enzymaktivitätsverluste. Möglicherweise bilden sich Enzymveränderungen vollständig zurück, wenn es zu keinen neurogenen Läsionen gekommen ist. Bei den meisten unserer Patienten mit den Zeichen einer peripher-neurogenen Schädigung konnten wir während der im Mittel 4- bis 6wöchigen stationären Behandlung unter Abstinenz und der Gabe von Vitamin B 1 (100 mg parenteral pro Tag) keine Besserung beobachten. Eine Kontrollbiopsie nach 4 Wochen stationärer Behandlung erbrachte bei 3 Patienten keine Änderung der Enzymaktivitäten. Längerfristige Verlaufsbeobachtungen sind erforderlich.

Unsere vergleichenden Enzymbestimmungen zeigten, daß die Enzymaktivitätsverluste im M. tibialis anterior größer sind als im M. biceps brachii.

Einige Autoren nehmen an, daß eine alkoholische Myopathie durch direkte toxische Wirkung des Äthylalkohols entsteht und nicht Folge von Ernährungsstörungen ist [26, 33]. Im Gegensatz dazu sind sich zahlreiche Autoren darin einig, daß die alkoholische Polyneuropathie als Folge eines Mangels an Vitaminen, insbesondere von Aneurin und anderen B-Komplex-Vitaminen, entsteht [11, 15, 37, 40]. Neben einer primär toxischen Schädigung der Resorption im Magen-Darm-Kanal werden eine Fehl- und Mangelernährung sowie eine Leberschädigung diskutiert [1, 3, 13, 22, 27]. Manche Autoren halten eine direkte toxische Einwirkung des Äthylalkohols auf das zentrale und periphere Nervensystem noch nicht für ausgeschlossen [28, 29, 30, 31]. Insbesondere wird angenommen, daß die pathologischen Wirkungen des Alkohols wenigstens zum Teil mit Stoffwechselveränderungen zusammenhängen, die im betroffenen Gewebe selbst stattfinden, wenn dort der Alkohol weiter abgebaut wird. Über die Rolle, welche die

Muskulatur oder das Nervensystem beim Alkoholabbau spielen, ist noch wenig bekannt. Bei unseren Untersuchungen fiel auf, daß in der Skelettmuskulatur des chronischen Alkoholikers und im Gegensatz zu den glykolytischen Enzymen die Aktivität der GDH nicht oder allenfalls nur gering abgefallen war. Nach traumatischen Nervenläsionen war dieses Enzym ebenso wie die PH, TPDH und LDH stark abgesunken [19]. Möglicherweise hängt dieses Verhalten mit der Bedeutung des alpha-Glycerophosphatcyclus beim Wasserstofftransport vom Zytosplasma in den Intramitochondrealraum und somit mit der Oxydation von überschüssigem NADH beim Alkoholiker zusammen [20]. Pilström et al. beobachteten bei der mit Alkohol ernährten Ratte, daß die Aktivität der Succinatdehydrogenase in der Leberzelle abnahm, während die Aktivität der alpha-Glycerophosphatdehydrogenase unverändert blieb [25]. Erst durch weitere Untersuchungen kann geklärt werden, ob auch im Muskel Alkohol bzw. Alkoholabbauprodukte metabolisiert werden. Wenn sich diese Annahme bestätigt, kann davon ausgegangen werden, daß eine frühzeitige Störung des Muskelstoffwechsels beim chronischen Alkoholismus nicht nur zu einer Beeinträchtigung der Muskelfunktion führt, sondern für den gesamten Organismus nachteilige Folgen mit sich bringt. Durch einen Anstieg von Alkohol bzw. Alkoholabbauprodukten im Blut könnten bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt in anderen Organen alkoholtoxische Schädigungszeichen auftreten.

## Literatur

1. Bischoff, A.: Die alkoholische Polyneuropathie. Klinische, ultrastrukturelle und pathogenetische Aspekte. *Dtsch. med. Wschr.* **96**, 317—322 (1971)
2. Blackstock, E., Rushworth, G., Gath, D.: Electrophysiological studies in alcoholism. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **35**, 326-334 (1972)
3. Bode, J. Ch., Wöltge, E., Kahm, O., Korb, G.: Leberschäden bei chronischen Alkoholikern mit und ohne Delirium tremens. Häufigkeit, Schwere und Rückbildungsfähigkeit. *Dtsch. med. Wschr.* **101**, 1081—1087 (1976)
4. Bücher, Th., Luh, W., Pette, D.: Einfache und zusammengesetzte optische Tests mit Pyridin-nucleotiden. In: Hoppe-Seyler u. Thierfelder (Hrsg.), *Handbuch f. Physiol. Chemie*, Bd. VI/A, S. 292. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1964
5. Bücher, Th., Pette, D.: Über die Enzymaktivitätsmuster im bezug zur Differenzierung der Skelettmuskulatur. In: *Verhandl. d. Deutsch. Ges. f. inn. Medizin*, 71. Kongreß 1965, S. 104. München: Bergmann 1965
6. Buchthal, F.: Einführung in die Elektromyographie. München: Urban & Schwarzenberg 1958
7. Buchthal, F., Schmalbruch, H., Kamieniecka, Z.: Contraction times and fiber types in neurogenic paresis. *Neurology* **21**, 58—67 (1971)
8. Bundschu, H. D., Suchenwirth, R., Ansorge, R.: Enzymhistologische Befunde an der Muskulatur des Menschen. III. Das Muskelbild bei Polyneuritiden (Polyneuropathien). *Klin. Wschr.* **49**, 148—155 (1971)
9. Casey, E. B., Le Quesne, P. M.: Electrophysiological evidence for a distal lesion in alcoholic neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **35**, 624—630 (1972)
10. Clemens, R.: Eine einfache Methode zur Quantifizierung des Schweregrades peripherer Nervenschädigungen. *Akt. neurol.* **1**, 46—50 (1974)
11. Fennelly, J., Frank, O., Baker, H., Leevy, C. M.: Peripheral neuropathy of the alcoholic: Etiological role of aneurin and other B-complex vitamins. *Brit. med. J.* **2**, 1290—1292 (1964)
12. Gastaldi, G., Scarlato, G., Cornelio, F.: Selective atrophies of muscle fibres. In: B. A. Kakulas (Hrsg.), *Basic research in myology*, S. 63. Amsterdam: Excerpta Medica 1973

13. Janzen, R., Balzereit, F.: Polyneuropathie bei Alkoholabusus. *Internist* **9**, 260—263 (1968)
14. Kaeser, H. E.: Veränderungen der Leitgeschwindigkeit bei Neuropathien und Neuritiden. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **33**, 221—250 (1965)
15. Kerk, R. A. P., Brown, W. J., Edgerton, V. R., Reynolds, S. F., Gibson, G.: Experimental thiamine deficiency. Neuropathic and mitochondrial changes induced in rat muscle. *Arch. Neurol.* **32**, 818—825 (1975)
16. Kiessling, K.-H., Pilström, L., Karlsson, J., Piehl, K.: Mitochondrial volume in skeletal muscle from young and old physically untrained healthy men and from alcoholics. *Clin. Sci.* **44**, 547—554 (1973)
17. Kiessling, K.-H., Pilström, L., Bylund, A.-C., Piehl, K., Saltin, B.: Effects of chronic ethanol abuse on structure and enzyme activities of skeletal muscle in man. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **35**, 601—607 (1975)
18. Korsten, M. A., Matsuzaki, S., Feinman, L., Lieber, C. S.: High blood acetaldehyde levels after ethanol administration. Difference between alcoholic and nonalcoholic subjects. *N. Engl. J. Med.* **292**, 386—389 (1975)
19. Langohr, H. D., Langohr, U., Dieterich, K., Janzik, H. H., Mayer, K.: Repräsentative Enzyme des energieliefernden Stoffwechsels im normalen und denervierten M. biceps brachii, M. deltoideus und M. tibialis anterior des Menschen. *J. Neurol.* **209**, 255—270 (1975)
20. Lieber, C. S., DeCarli, L. M., Feinman, L., Hasamura, Y., Korsten, M., Matsuzaki, S., Teschke, R.: Effect of chronic alcohol consumption on ethanol and acetaldehyde metabolism. In: M. M. Gross (Hrsg.), *Alcohol intoxication and withdrawal, experimental studies II*, S. 185. New York and London: Plenum Press 1975
21. Lueck, J. D., Fromm, H. J.: Kinetics, mechanism and regulation of rat skeletal muscle Hexokinase. *J. Biol. Chem.* **249**, 1341—1347 (1974)
22. Neundörfer, B.: Ein Beitrag zur Alkoholpolyneuropathie. Klinisches Bild sowie elektromyographische und elektroneurographische Untersuchungsergebnisse. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **40**, 270—286 (1972)
23. Pette, D.: Plan und Muster im zellulären Stoffwechsel. *Naturwissenschaften* **52**, 597—616 (1965)
24. Pette, D., Staudte, H. W.: Differences between red and white muscles. In: J. Keul (Hrsg.), *Limiting factors of physical performance*, S. 23. Stuttgart: Thieme 1973
25. Pilström, L., Kiessling, K.-H.: A possible localisation of  $\alpha$ -glycerophosphate dehydrogenase to the inner boundary membrane of mitochondria in livers from rats fed with ethanol. *Histochemistry* **32**, 329—334 (1972)
26. Pollock, M.: Alcohol and the nervous system. *NZ. med. J.* **79**, 602—607 (1974)
27. Von Rad, M., Gelhardt, H. R.: Alkohol und Malabsorption in der Genese peripherer und zentraler Nervenschäden. *Dtsch. med. Wschr.* **100**, 1168—1171 (1975)
28. Raskin, N. H., Sokoloff, L.: Enzymes catalysing ethanol metabolism in neural and somatic tissues of the rat. *J. Neurochem.* **19**, 273—282 (1972)
29. Raskin, N. H.: Alcoholism or acetaldehydism? *N. Engl. J. Med.* **292**, 422—423 (1975)
30. Scheid, W., Huhn, A.: Chronischer Alkoholismus: Alkoholpsychosen, Alkoholpolyneuritis und andere Schädigungen des Nervensystems. In: *Almanach für Neurologie und Psychiatrie*. München: Lehmann 1967
31. Scheid, W.: Toxische Polyneuritiden. *Med. Welt (N.F.)* **21**, 203—210 (1970)
32. Schenk, E., Dietz, V.: Alkoholische Polyneuropathie. Elektrophysiologische und klinische Befunde bei 85 Patienten. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **220**, 159—170 (1975)
33. Song, S. K., Rubin, E.: Ethanol produces muscle damage in human volunteers. *Science* **175**, 327—328 (1972)
34. Suominen, H., Forsberg, S., Heikkinen, E., Österback, L.: Enzyme activities and glycogen concentration in skeletal muscle in alcoholism. The effect of abstinence and physical conditioning. *Acta med. scand.* **196**, 199—202 (1974)
35. Stahl, J., Reichel, G., Degenhardt, T., Mühlau, G., Greger, J.: Elektromyographische und elektroneurographische Befunde bei chronischem Alkoholabusus. *Psychiat. Neurol. med. Psychol.* **26**, 279—286 (1974)
36. Stengel-Rutkowski, L., Barthelmai, W.: Über den Muskelenergiestoffwechsel bei Kindern mit progressiver Muskeldystrophie Typ Duchenne. *Klin. Wschr.* **51**, 957—968 (1973)

37. Strauss, M. B.: The etiology of "alcoholic" polyneuritis. Am. J. med. Sci. **189**, 378—382 (1935)
38. Turner, L. V., Manchester, K. L.: Effects of denervation on the glycogen content and on the activities of enzymes of glucose and glycogen metabolism in rat diaphragm muscle. Biochem. J. **128**, 789—801 (1972)
39. Turner, L. V., Manchester, K. L.: Effects of denervation on the activities of some tricarboxylic acid-cycle associated dehydrogenases and adenine-metabolizing enzymes in rat diaphragm muscle. Biochem. J. **128**, 803—809 (1972)
40. Victor, M., Adams, R. D.: On the etiology of the alcoholic neurologic diseases with special reference to the role of nutrition. Amer. J. Clin. Nutr. **9**, 379—397 (1961)
41. Walsh, J. C., McLeod, J. G.: Alcoholic neuropathy. An electrophysiological and histological study. J. neurol. Sci. **10**, 457—469 (1970)
42. Wieck, H. H.: Zur Verteilung der Paresen bei Polyneuritiden. Dtsch. Z. Nervenheilk. **165**, 201—230 (1951)

*Eingegangen am 8. November 1976*