

Aus dem Institut für gerichtliche und soziale Medizin der Universität Frankfurt a. M.
(Direktor: Prof. Dr. F. WIETHOLD)

Untersuchungen über die Verteilung des Alkohols zwischen Wasser und Körperfett*

Von
O. GRÜNER

(Eingegangen am 1. Mai 1959)

Bei der Verteilung des Alkohols (A.) im Organismus spielen neben der Diffusionsgeschwindigkeit, der Vaskularisation der Organe usw. die Löslichkeitsverhältnisse der einzelnen Körpergewebe für A. eine wichtige Rolle. In früheren Untersuchungen wurde festgestellt, daß die A.-Konzentrationsverhältnisse im wesentlichen von dem Wassergehalt der einzelnen Organe bestimmt werden [NICLOUX (1), (2), NICLOUX u. GOSSELIN (1), (2), (3), POLONOVSKI, LINDENBERG u. RABUSSIER, HARGER, HULPIEU u. LAMB, GRÜNER (3), (4), (5)]. Es tauchte die Frage auf, ob das Fettgewebe, das nach OSSERMAN u. a. bis zu 35% des Körpergewichtes betragen kann, in der Lage ist, eine größere A.-Menge aufzunehmen, als seinem Wassergehalt entspricht, d.h. ob das Körperfett selbst eine nennenswerte A.-Menge aufzunehmen vermag.

LINDENBERG bestimmte den A.-Verteilungskoeffizienten „Öl“/„Wasser“ bei 15° C zu etwa 0,03. Vor ihm hatte bereits OVERTON festgestellt, daß das Verteilungsverhältnis des A. zwischen „Öl“ und „Wasser“ etwa 1:30 betrug, während HANS MEYER bei 3° C einen Verteilungskoeffizienten von 0,047 ermittelte. H. MEYER bestimmte den A. im Wasser kryoskopisch (mit großer Schwankungsbreite) und errechnete die Öl-A.-Konzentration aus der Differenz der Wasser-A.-Konzentration. Demgegenüber nahm LINDENBERG eine Direktbestimmung vor. Erdnuß- oder Olivenöl, das vorher von reduzierenden Substanzen weitgehend befreit worden war, wurde 3 Std lang mit dem gleichen Volumen einer Wasser-A.-Lösung (von 0,7—4‰) geschüttelt und dann zentrifugiert. Die A.-Bestimmung erfolgte in der wäßrigen Phase und in der Ölphase mit Hilfe der Niclouxschen Methode.

Entsprechende Untersuchungen über den A.-Verteilungskoeffizienten „Fett“/„Wasser“ liegen u. W. nicht vor.

Bei den Feststellungen CARPENTERS (1), (2), der ein A.-Verteilungsverhältnis zwischen Blut und Fett von 1:0,1 fand, sowie früheren und späteren Beobachtungen an Tieren und menschlichen Leichen (VOLLMERING, DELAUNOIS u. CASTER, CASTER, THOMAS u. DELAUNOIS u. a.) ist zu berücksichtigen, daß die obengenannten Faktoren (Vaskularisation, Diffusionsgeschwindigkeit usw.) die Ergebnisse weitgehend beeinflussen können, worauf bereits VOLLMERING, CARPENTER, WIDMARK u. a. hingewiesen haben.

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft; Assistenz: H. WIRSCHINGER.

Um Klarheit über die uns interessierenden Verteilungskoeffizienten zu erhalten, war es erforderlich, außer den A.-Konzentrationen den Wassergehalt der beiden Phasen zu bestimmen bzw. zu berücksichtigen.

Methodik

In Anlehnung an das Vorgehen LINDENBERGS schüttelten wir die gleichen Volumina Öl bzw. Fett und Wasser 2 Std lang in der Schüttelmaschine, zentrifugierten dann $\frac{1}{2}$ Std lang bei 2800–3000 U/min (Radius 20 cm) und bestimmten schließlich den A.-Gehalt in den beiden Phasen sowie den Wassergehalt im Öl bzw. Fett. Zur Verwendung kam reines Olivenöl sowie Körperfett (Bauchfett) von Leichen solcher Personen, die eines plötzlichen Todes gestorben waren. Bei der Entnahme des Fettgewebes wurde darauf geachtet, daß möglichst kein Blut und keine anderen Körperflüssigkeiten mit dem entnommenen Material in Berührung kamen. Das Fettgewebe wurde mechanisch zerkleinert und homogenisiert, bis es eine dickflüssige Masse darstellte, die sich ohne besondere Mühe weiter verarbeiten ließ.

Die A.-Bestimmung wurde mit Hilfe der Widmark-Methode auf photometrischem Wege durchgeführt [GRÜNER (1), (2)]. Meistens wurde auch das ADH-Verfahren (DOTZAUER, REDETZKI, JOHANNSMAYER u. BÜCHER) angewandt. Dabei war das spezifische Gewicht von Öl bzw. Fett besonders zu berücksichtigen.

Die Wasserbestimmung erfolgte mittels Karl-Fischer-Lösung nach der „Dead-Stop-Methode“ (vgl. EBERIUS, MITCHELL u. SMITH).

Wir fragten uns zunächst, ob bei dem Vorgehen LINDENBERGS durch scharfes Zentrifugieren das gesamte, durch zweistündiges Schütteln in das Öl hineingebrachte Wasser der A.-Wasserphase entfernt werden kann, oder ob nicht doch noch Spuren von Wasser darin enthalten sind. Da solche Wasserspuren den A.-Gehalt des Öles stark erhöhen müßten, gewänne man ein falsches Bild von der A.-Verteilung zwischen Öl und Wasser.

Wir wiederholten deshalb zunächst die Lindenbergischen Versuche mit den der beschriebenen Methodik zu entnehmenden Abänderungen, berücksichtigten dabei aber stets den Wassergehalt des verwandten Öles.

Aus 10 Wasserbestimmungen ergab sich, daß das von uns benutzte Öl olivarium (vor dem Schütteln) nur eine sehr geringe Wassermenge, nämlich etwa 0,95‰, enthielt. Nach dem Schütteln mit Wasser bzw. einer Wasser-A.-Lösung und anschließendem scharfen Zentrifugieren (s. oben) fand sich bei 20 Versuchen bei einer während des Schüttelns beibehaltenen Temperatur von etwa 0° C (die Gläser wurden beim Schütteln mit Eisstückchen gekühlt) ein Wassergehalt von durchschnittlich etwa 1,70‰, bei weiteren 10 Versuchen, bei denen die Temperatur 35–40° C betrug, von etwa 1,85‰.

Es zeigte sich also, daß selbst bei halbstündigem scharfem Zentrifugieren nicht das gesamte in das Öl „hineingeschüttelte“ Wasser entfernt werden konnte. Nachdem sich in 30 Einzeluntersuchungen feststellen ließ, daß in dem von uns verwandten Öl praktisch keine bei dem Widmark-Verfahren in Erscheinung tretenden reduzierenden Substanzen vorhanden waren, schüttelten wir zunächst Öl (bei etwa 0° C) mit einer

etwa 4⁰/₁₀₀igen A.-Lösung und bestimmten dann in beiden Phasen die A.-Konzentration (9 Versuche). Es zeigte sich dabei, daß im Öl so wenig A. enthalten war, daß eine exakte Erfassung mit der Widmark-Methode (und auch dem ADH-Verfahren) nicht gelang.

Wir benutzten deshalb eine höher konzentrierte A.-Wasserlösung von etwa 12⁰/₁₀₀ und wiederholten den Versuch, wobei einmal (wie oben) in der Kälte, einmal unter Erwärmung geschüttelt wurde (s. oben). Nach scharfem Zentrifugieren wurde das Öl nach WIDMARK und bei 10 Versuchen auch mittels ADH-Methode direkt, die A.-Wasserlösung erst nach Verdünnung mit etwa der doppelten Wassermenge untersucht. Das Verdünnungsverhältnis wurde genau bestimmt, die gefundenen Werte entsprechend umgerechnet. Von Öl und Wasser nahmen wir jeweils 10 Bestimmungen nach WIDMARK und bei den Wärmeversuchen zusätzlich je 10 ADH-Bestimmungen vor. Die festgestellten Werte ergeben sich aus der Tabelle.

Tabelle

	0° C		35—40° C	
	Widmark-Methode	ADH-Verfahren	Widmark-Methode	ADH-Verfahren
Öl	0,26 ⁰ / ₁₀₀	—	0,21 ⁰ / ₁₀₀	0,26 ⁰ / ₁₀₀
Wasser . . .	11,88 ⁰ / ₁₀₀	—	11,25 ⁰ / ₁₀₀	11,13 ⁰ / ₁₀₀
Verteilungs- Verhältnis „Öl“/ „Wasser“ .	0,0219	—	0,0187	0,0234

Die ermittelten Konzentrationsverhältnisse liegen also etwas tiefer als von LINDENBERG angegeben, sie übersteigen aber die Werte, die festgestellt werden müßten, wenn für die A.-Verteilung in beiden Phasen nur deren Wassergehalt maßgebend wäre. Dieser betrug (s. oben) im Öl nach Schütteln etwa 1,70⁰/₁₀₀ bzw. 1,85⁰/₁₀₀, so daß ein Verteilungsverhältnis von etwa 0,0017 bzw. 0,0018 zu erwarten gewesen wäre.

Wir legten uns die Frage vor, ob bei der von uns angewandten Methode zur Wasserbestimmung das gesamte im Öl enthaltene Wasser bestimmt werden könnte. Wir dachten an die Möglichkeit, daß das in wasserfreies Methanol zur Wassertitration nach K. FISCHER eingebrachte und hier während der Titration durch einen magnetischen Rührer in beständiger Bewegung gehaltene Öl während der Titrationszeit nicht von dem gesamten Wasser befreit werden könnte. Eine Klärung dieser Frage versuchten wir auf folgende Weise herbeizuführen:

Nach dem Zentrifugieren der Öl-Wassermischung bestimmten wir im Öl den Wassergehalt in üblicher Weise (wie bisher) nach K. FISCHER. Gleichzeitig schüttelten wir eine genau eingewogene Menge des gleichen Öles im Schüttelapparat mit einer bestimmten Methanolmenge in der Absicht, durch länger währendes sorgfältiges Schütteln (etwa 2 Std) nach Möglichkeit alles im Öl enthaltende Wasser

zu erfassen. Von der durch Titration des so behandelten Methanols ermittelten Wassermenge wurde diejenige Wassermenge abgezogen, die sich in einer entsprechenden Methanolmenge feststellen ließ, nachdem diese in gleicher Weise behandelt, also auch etwa 2 Std (natürlich ohne Ölzusatz) geschüttelt worden war (zur Erfassung der evtl. beim Schütteln aus der Luft des Gefäßes in das Methanol übergegangenen Wasserspuren). Anschließend erfolgte die Wasserbestimmung im Methanol nach K. FISCHER.

Die auf diese Weise bei 5 Versuchen direkt und indirekt ermittelten Durchschnittswerte betrugen $1,4\text{‰}$ und $4,1\text{‰}$ (Wassergehalt). Bei acht weiteren Versuchen, bei denen Öl mit etwa 4‰ iger A.-Lösung geschüttelt worden war, fand sich nach entsprechendem Vorgehen bei der „Direktbestimmung“ eine Wasserkonzentration von $1,9\text{‰}$; indirekt eine solche von $4,4\text{‰}$ (5 Versuche bei Zimmertemperatur, 3 bei $35\text{--}40^\circ\text{C}$).

Als Ergebnis dieser Untersuchungen läßt sich also feststellen, daß bei dem üblichen Vorgehen nach K. FISCHER aus dem Öl nicht das gesamte Wasser entfernt und bestimmt werden kann. Die im Öl nach Schütteln mit Wasser oder Wasser-A.-Lösungen und anschließendem Zentrifugieren noch enthaltene Wassermenge ist größer, als zunächst festgestellt werden konnte. Trotzdem reicht sie nicht aus, um die im „Öl“ festgestellte A.-Menge zu erklären. An Stelle des ermittelten Verteilungsverhältnisses von etwa 0,02 (s. Tabelle) müßte der A.-Verteilungskoeffizient „Öl“/„Wasser“ — richtete sich die jeweilige Konzentration nur nach dem Wassergehalt — etwa $4,0\text{--}4,5:1000$ ($= 0,0040$ bzw. $0,0045$) betragen. Trotzdem kann die im Öl noch enthaltene Wassermenge nicht ganz vernachlässigt werden. Berücksichtigt man den in ihr enthaltenen A. und zieht man diesen von dem im Öl insgesamt festgestellten A. ab, so ergibt sich ein Verteilungsverhältnis von etwa 0,016, also ein wesentlich unter dem von LINDENBERG festgestellten Wert liegender A.-Verteilungskoeffizient „Öl“/„Wasser“.

Im Anschluß an diese Versuche führten wir entsprechende Untersuchungen mit Körperfett durch. Dabei konnte von vornherein nicht eine solche Konstanz im Wassergehalt des untersuchten Materials erwartet werden.

Nach FRIIS-HANSEN beträgt der Wassergehalt des Körperfettes etwa 10% (vgl. auch HUNGERLAND). BOZENRAAD fand im Fettgewebe adipöser Personen einen Wassergehalt von 13,2% gegenüber einer Konzentration von 28,2% im Fettgewebe magerer Individuen. SCHIRMER stellte bei fetten Kühen einen wesentlich niedrigeren Wassergehalt des Fettgewebes fest als bei mageren (4,22%; 1,78%; 5,24% gegenüber 23,8%; 26,2%; 32,86% und 42,10%) und schloß aus seinen Untersuchungen, daß von einer relativen Konstanz des Wassergehaltes (29,9% — nach VIERORDT — im Menschenfett) nicht die Rede sein könne. FORBES, COOPER und MITCHELL fanden im Fettgewebe der Leiche eines 46 Jahre alten Mannes einen Wassergehalt von 19,44%, MITCHELL u. a. bei einer menschlichen Leiche eine Konzentration von 12,51%, WIDDOWSEN u. Mitarb. eine solche von

23,6% (vgl. FORBES u. Mitarb.). Bei eigenen zur Orientierung durchgeführten Untersuchungen fanden wir Werte zwischen 3,7 und 16,5%.

Nach diesen Feststellungen war von vornherein nicht daran zu denken, den Berechnungen eine mittlere Wasserkonzentration zugrunde zu legen, es mußte vielmehr jedesmal der Wassergehalt des Fettes neu bestimmt werden.

Nachdem festgestellt worden war, daß das verwendete Fettgewebe keine reduzierenden Substanzen enthielt, wurde das homogenisierte Fett in derselben Weise wie Öl behandelt (s. oben). Schwierigkeiten bereitete zunächst die Trennung des Fettes von der A.-Wasserlösung (nach zweistündigem Schütteln, das hier stets bei Zimmertemperatur vorgenommen wurde). Nach $\frac{1}{2}$ stündigem Zentrifugieren bei 2800 U/min bildete sich über der A.-Wasserlösung eine grauweiße Schicht, die noch verhältnismäßig viel Wasser enthielt (etwa 20—50%). Erst bei schärferem Zentrifugieren gelang es, die Emulsion zu brechen und eine gelbe ölige Masse zu gewinnen. In dieser wurde nach den Erfahrungen der Ölversuche das Wasser indirekt durch Ausschütteln mit Methanol (s. oben) bestimmt. Bei 10 Einzelversuchen mit jeweils 5 Widmark- und 5 ADH-Bestimmungen fand sich ein Verteilungsverhältnis „Fett“/„Wasser“ von 0,0209 (50 Widmark-Bestimmungen) bzw. 0,0204 (40 ADH-Bestimmungen). Unter Berücksichtigung des jeweiligen, auch nach schärfstem Zentrifugieren im Fett noch vorhandenen Wassers ergab sich ein Verhältnis von 0,0180 (Widmark) bzw. 0,0179 (ADH).

Man kann also feststellen, daß das auf wasserfreies Fett bezogene A.-Verteilungsverhältnis ebenso wie das Konzentrationsverhältnis „Öl“/„Wasser“ noch etwas unter 0,02 liegt und daß diejenige A.-Menge, die aus Wasser in Fett übergeht, außerordentlich gering ist. Hierdurch erklären sich wohl in der Hauptsache die bei Tierversuchen und bei menschlichen Leichen festgestellten relativ niedrigen A.-Konzentrationen des Fettgewebes, wenngleich bei diesen auch die verhältnismäßig schlechte Vaskularisation des Fettgewebes (CARPENTER u. a.), die Diffusionsgeschwindigkeit usw. berücksichtigt werden müssen. Wegen der unterschiedlichen Diffusions- und Vaskularisationsverhältnisse können die bei Tierversuchen und an menschlichen Leichen festgestellten Verteilungsverhältnisse auch nicht zum Vergleich herangezogen werden. Bei ihnen muß man außerdem berücksichtigen, daß das Fettgewebe (s. oben) stets einen mehr oder minder großen, von Fall zu Fall wechselnden Wassergehalt aufweist, der die A.-Konzentration erhöht. Das oben angegebene Verteilungsverhältnis bezieht sich auf *wasserfreies* Fett, und es zeigt, daß reines Körperfett als A.-„Lösungsmittel“ im Organismus nur eine ganz untergeordnete Rolle spielt.

Zusammenfassung

Die zur Feststellung der Alkoholverteilung zwischen (*wasserfreiem*) Körperfett und Wasser durchgeführten Versuche ergaben bei Zimmertemperatur einen Verteilungskoeffizienten von etwa 0,018.

Aus den beschriebenen Untersuchungen geht hervor, daß das Körperfett als Alkohol-„Lösungsmittel“ im Organismus praktisch keine Rolle spielt.

Literatur

BOZENRAAD, O.: Über den Wassergehalt des menschlichen Fettgewebes unter verschiedenen Bedingungen. Dtsch. Arch. klin. Med. **103**, 120 (1911). — CARPENTER, T. M.: (1) Ethyl alcohol in fowls after exposure to alcohol vapor. J. Pharmacol. **37**, 217 (1929). — (2) The metabolism of alcohol in the animal body. Sci. Monthly **45**, 5 (1937). CASIER, H., F. THOMAS et A. L. DELAUNOIS: Zit. nach H. CASIER et A. L. DELAUNOIS, L'intoxication par l'alcool éthylique. Paris: Masson & Cie. 1947. — DELAUNOIS, A. L., and H. CASIER: Distribution and elimination of ethyl alcohol by the organism. Congr. internat. inds. fermentations, Conf. et communs 1947, 356. Zit. nach Chem. Abstr. **1948**, 8288e. — DOTZAUER, G., H. REDETZKI, K. JOHANN-SMEIER u. TH. BÜCHER: Erprobung einer spezifischen Fermentmethode zur Mikrobestimmung von Äthylalkohol. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **41**, 15 (1952). — EBERIUS, E.: Wasserbestimmung mit Karl-Fischer-Lösung. Weinheim: Verlag Chemie 1958. — FORBES, R. M., A. R. COOPER and H. H. MITCHELL: The composition of the adult human body as determined by chemical analysis. J. biol. Chem. **203**, 359 (1953). — FRIIS-HANSEN, B.: Changes in body water compartments during growth. In: Internationales Elektrolyt-Symposium Zürich, 11.—16. Okt. 1954. Basel: Benno Schwabe & Co. 1955. — GRÜNER, O.: (1) Ein photometrisches Verfahren zur Blutalkoholbestimmung. Arch. Toxikol. **14**, 362 (1953). — (2) Ein Beitrag zur photometrischen Blutalkoholbestimmung. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **44**, 771 (1956). — (3) Körperwasser und Blutalkoholkonzentration. Habil.-Schr. Frankfurt a. M. 1956. — (4) Die Verteilung des Alkohols im Blut. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **46**, 10 (1957). — (5) Die Bedeutung des Körperwassers für die Verteilung des Alkohols im Organismus. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **46**, 53 (1957). — HARGER, R. N., H. R. HULPIEU and E. L. LAMB: The speed with which various parts of the body reach equilibrium in the storage of ethyl alcohol. J. biol. Chem. **120**, 689 (1937). — HUNGERLAND, H.: Wasserhaushalt. In: Biologische Daten für den Kinderarzt von J. BROCK. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1954. — LINDENBERG, A.: Détermination du coefficient de partage de l'alcool éthylique entre l'huile et l'eau. C. R. Soc. Biol. (Paris) **112**, 301 (1933). — MEYER, H.: Zur Theorie der Alkoholnarkose. 3. Mitt. Der Einfluß wechselnder Temperatur auf Wirkungsstärke und Teilungskoeffizient der Narkotika. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. **46**, 338 (1901). — MITCHELL, J., u. D. M. SMITH: Aquametry. Application of the Karl Fischer Reagent to quantitative analyses involving water. New York and London: Interscience Publ. 1948. — NICLOUX, M.: (1) Considérations générales sur la fixation d'une substance étrangère à l'organisme par les tissus. Cas particuliers du chloroforme et de l'alcool éthylique, ce dernier du point de vue théorique. C. R. Soc. Biol. (Paris) **112**, 1096 (1933). — (2) Recherches sur l'alcool éthylique. — Hypothèse sur la répartition de l'alcool dans les tissus de l'organisme: L'eau, facteur prépondérant. Bull. Soc. Chim. biol. (Paris) **16**, 330 (1934). — NICLOUX, M., et G. GOSSELIN: (1) Dialyse de l'alcool en solution diluée à travers une membrane le séparant de liquides biologiques, sang, sérum, lait etc. C. R. Soc. Biol. (Paris) **112**, 1100 (1933). — (2) Répartition

de l'alcool dans les tissus du poisson plongé dans un milieu alcoolisé. C. R. Soc. Biol. (Paris) **112**, 1102 (1933). — (3) Recherches sur l'alcool éthylique. Diffusion de l'alcool éthylique a) in vitro dans les liquides organiques placés dans les sacs de collodion; b) in vivo, chez le poisson; rôle de l'eau des tissus. Bull. Soc. Chim. biol. (Paris) **16**, 338 (1934). — OSSERMAN, E. F., G. C. PITTS, W. C. WELHAM and A. R. BEHNKE: In vivo measurement of body fat and water in a group of normal men. J. appl. Physiol. **2**, 633 (1949/50). Zit. nach J. M. STEELE, Bull. N.Y. Acad. Med. **27**, 679 (1951). — OVERTON, E.: Studien über die Narkose. Jena: Gustav Fischer 1901. — POLONOVSKI, M., B. A. LINDENBERG u. H. RABUSIER: Sur la répartition de l'éthanol, in vivo et in vitro, entre les globules rouges et le plasma sanguin, chez le chien. C. R. Acad. Sci. (Paris) **232**, 1595 (1951). — SCHIRMER, O.: Über die Zusammensetzung des Fettgewebes unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Bedingungen. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **89**, 263 (1921). — VIERORDT, H.: Daten und Tabellen. Jena: Gustav Fischer 1893. — VOLLMERING, J.: Die Verteilung des Alkohols im Organismus. Inaug.-Diss. Gießen 1912. — WIDMARK, E. M. P.: Die theoretischen Grundlagen und die praktische Verwendbarkeit der gerichtlich-medizinischen Alkoholbestimmung. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1932.

Priv.-Doz. Dr. med. O. GRÜNER, Frankfurt a. M., Forsthausstr. 104,
Institut für gerichtliche und soziale Medizin