

Adrenalin und Alkoholverteilung während der Anflutungsphase

J. G. GOSTOMZYK und E. LICHT

Abteilung für Anaesthesiologie der Universität Ulm und Institut für Gerichtliche Medizin
der Universität Freiburg (BRD)

Eingegangen am 3. Juli 1970

Adrenalin and Alcohol Distribution during the Resorptive Phase

Summary. During the resorptive phase alcohol is higher in arterial than in venous blood. Experiments on rabbits indicate a higher arterial blood alcohol level in the same phase following i. v. injection of adrenalin. The average level in the control series was $2.53 \pm 0.28\%$ versus $4.05 \pm 0.09\%$ after injection of adrenalin. Administration of an alpha-receptor blocking agent, Thymoxamin (Opilon®) diminished the adrenalin effect considerably ($3.04 \pm 0.22\%$). By contrast, administration of beta-receptor blocking agent Propanolol (Dociton®) proved to be ineffective. The peak concentration in the arterial blood was $4.15 \pm 0.09\%$. Adrenalin causes vascular changes which result in diminished blood supply of various tissues. This brings about a temporary decrease in the diluting volume of alcohol, while the concentration of alcohol in the blood rises at a constant speed. The alcohol concentration in the brain equals that in the arterial blood. A sudden change in the blood supply, as in stress, leads to an increase of the arterial blood alcohol level, which explains the inadequacy of the blood alcohol level during the resorptive phase.

Zusammenfassung. Während der Alkoholanflutung liegt, bis zum Erreichen des Verteilungsgleichgewichtes, die Alkoholkonzentration im arteriellen Blut höher als im venösen. In Versuchen an narkotisierten Kaninchen (Nembutal i.v.) konnte gezeigt werden, daß eine höhere Maximalkonzentration im arteriellen Blut während der Anflutungsphase erreicht wird, wenn vor der Alkoholgabe (0,8 g Alkohol pro kg Körpergewicht; 33% [w/w] wäßrige Lösung) Adrenalin intravenös verabreicht wird. Die mittlere arterielle Maximalkonzentration der Kontrollgruppen betrug $2,53 \pm 0,28$ Promille gegenüber $4,05 \pm 0,09$ Promille bei den mit Adrenalin vorbehandelten Tieren. Wird vor dem Adrenalin der Alpha-Rezeptorenblocker Thymoxamin (Opilon®) verabreicht, so fehlt die adrenalinbedingte Konzentrationsüberhöhung weitgehend ($3,04 \pm 0,22$ Promille). Dagegen erwies sich der Beta-Rezeptorenblocker Propanolol (Dociton®) als ineffektiv, die Gipfelkonzentration im arteriellen Blut betrug $4,15 \pm 0,09$ Promille.

Adrenalin führt offenbar durch Gefäßverengung zur Minderdurchblutung bestimmter Gewebspartien. Das bedingt vorübergehend eine Verkleinerung des Lösungsvolumens für den mit konstanter Geschwindigkeit anflutenden Alkohol. Da die Alkoholkonzentration im Gehirn der Konzentration im arteriellen Blut entspricht, bietet sich eine durch plötzliche Änderung der Blutverteilung nach Adrenalinausschüttung (Stress) überhöhte Alkoholkonzentration im arteriellen Blut zur Erklärung dosisinadäquater Alkoholbeeinflussung während der Anflutungsphase an.

Key-Words: Blutalkoholkonzentration, Anflutungsphase — Adrenalin — Stress — Alpha-Rezeptorenblocker.

Während der Anflutungsphase kann die Alkoholwirkung bei plötzlicher Änderung der Umgebungstemperatur stoßartig verstärkt werden, z.B. beim Heraustreten an die frische Luft aus einem geheizten Raum. Als Ursache wurde angenommen, daß der Kältereiz zu einer Kontraktion in dem Bereich der Hautcapillaren führt unter gleichzeitiger Blutverschiebung zugunsten der inneren Organe, insbesondere des Gehirns [1].

Die Vasomotorenkontrolle in den verschiedenen Gefäßgebieten erfolgt unterschiedlich. So kommt es fast ausschließlich auf nervalem Wege, von Hirnzentren gesteuert, zur Steigerung

des Sympathicotonus mit gleichzeitiger Ausschüttung von Noradrenalin und Adrenalin, unter anderem aus der Nebenniere. Während das Noradrenalin durch seine gefäßverengende Wirkung zu einem Blutdruckanstieg führt, handelt es sich bei Adrenalin nicht um ein Hormon der Blutdrucksteigerung, sondern der Blutverteilung [2]. Kleinere Adrenalin-Dosen verengen die Gefäße in Haut, Schleimhaut und Mesenterium und haben eine leicht gegenteilige Wirkung an Herz- und Skelettmuskeln. Große Adrenalin-Dosen verursachen eine generelle Gefäßverengung mit Anstieg des diastolischen Blutdruckes [3]. Zum Unterschied dazu erfolgt die Regulation der Hirndurchblutung offenbar weitgehend unabhängig von Gefäßnerven durch vasodilatierende Stoffwechselprodukte [4, 5].

Durch intravenöse Injektion von Katecholaminen, den Überträgersubstanzen an den sympathischen Nervenenden, läßt sich die sympathische Nervenreizung weitgehend nachahmen. Injizierte oder aus den Speichern der Nebenniere freigesetzte Katecholamine werden dabei offenbar aus dem extracellulären Raum in die Nervenzelle aufgenommen [6—8].

Die selektive Wechselwirkung verschiedener Hemmstoffe mit adrenergen Rezeptoren hat zur Unterscheidung in Alpha- und Beta-Rezeptoren geführt [9]. Die bereits erwähnten Gefäßverengungen nach Adrenalin erfolgen über Stimulation der Alpha-Rezeptoren, während als Effekt der Beta-Rezeptoren-Stimulation neben schwacher Gefäßerweiterung die positiv inotrope und chronotrope Wirkung am Herzen im Vordergrund steht [10].

Es soll über Tierversuche berichtet werden, die mit der Fragestellung durchgeführt wurden, welchen Einfluß auf die Verteilung des Alkohols während der Anflutungsphase die durch Injektion von Adrenalin verursachte Änderung der Blutverteilung hat.

Versuchsanordnung

Die Versuche wurden an narkotisierten Kaninchen in der bereits mitgeteilten Versuchsanordnung durchgeführt [11, 12]. Ein Teil der Tiere erhielt unmittelbar vor der Alkoholzufuhr eine einmalige Dosis Adrenalin in eine Ohrvene injiziert. Allen Tieren wurde 0,8 g Alkohol pro kg Körpergewicht in eine Ohrvene innerhalb von 5 min injiziert. Die Alkoholbestimmung erfolgte kontinuierlich nach dem von Leithoff angegebenen automatisierten ADH-Verfahren [13]. Zur Analyse wurde Blut aus einer Arterie und einer Vene von jeweils verschiedenen Extremitäten entnommen. Eine Gruppe von Tieren erhielt vor der Adrenalingabe intravenös den Alpha-Rezeptorenblocker Thymoxamin (Opilon®), eine andere Gruppe bekam als Beta-Rezeptorenblocker Propanolol (Dociton®) intravenös verabreicht.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der Versuche sind in den Abb. 1—4 dargestellt. Gegenüber der Kontrollgruppe (Abb. 1) führt die Gabe von Adrenalin (Abb. 2) vor der Alkoholzufuhr zu einer signifikanten Erhöhung der im arteriellen Blut erreichten maximalen Alkoholkonzentrationen ($2,53 \pm 0,28$ Promille gegenüber $4,05 \pm 0,09$ Promille; P kleiner als 0,001). Die Maximalkonzentrationen im venösen Blut sind in beiden Gruppen gleich ($1,57 \pm 0,34$ Promille gegenüber $1,59 \pm 0,16$ Promille). Die geringe Streuung der venösen Maximalkonzentrationen spricht dafür, daß nach Adrenalingabe mit größerer Regelmäßigkeit mit einem Diffusionssturz zu rechnen ist [14].

Die adrenalinbedingte Konzentrationsüberhöhung im arteriellen Blut wird weitgehend verhindert, wenn vor der Adrenalin- und Alkoholgabe Alpha-Rezeptorenblocker verabreicht werden (Abb. 3) (maximale Konzentration im arteriellen Blut $3,04 \pm 0,22$ Promille). Der verabfolgte Beta-Rezeptorenblocker war dagegen ohne Effekt auf die adrenalinabhängige Konzentrationsüberhöhung im arteriellen Blut ($4,15 \pm 0,09$ Promille, Abb. 4).

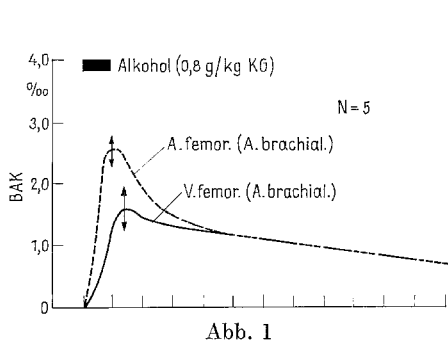


Abb. 1

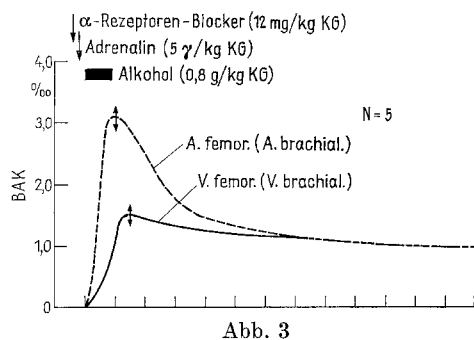


Abb. 3

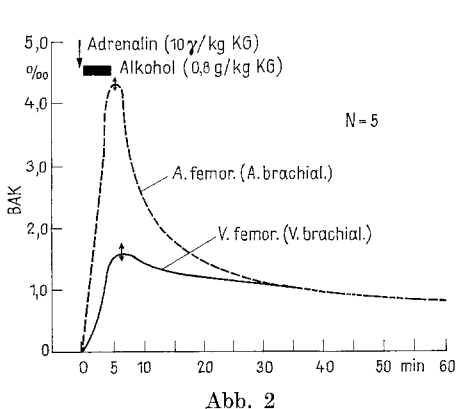


Abb. 2

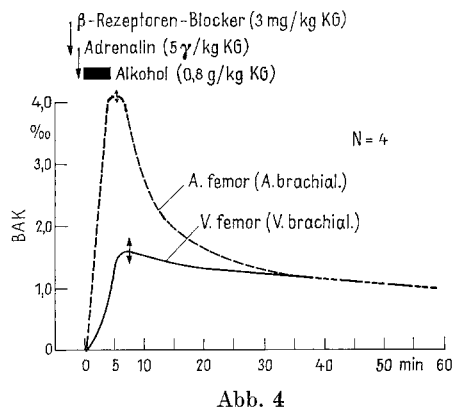


Abb. 4

Abb. 1. Verlauf der Alkoholkonzentration im arteriellen und im venösen Blut bei Kaninchen nach intravenöser Infusion einer Äthanollösung (0,8 g pro kg Körpergewicht, 33 Gew.-%ige Lösung) innerhalb von 5 min

Abb. 2. Vorübergehende Erhöhung der maximalen Alkoholkonzentration im arteriellen Blut während der Anflutungsphase durch intravenöse Injektion von Adrenalin vor der Alkoholgabe (0,8 g pro kg Körpergewicht, 33 Gew.-%ige Lösung, Infusionszeit 5 min)

Abb. 3. Hemmung des Adrenalineffektes auf die Alkoholkonzentration im arteriellen Blut durch Gabe eines Alpha-Rezeptorenblockers (Opilon®)

Abb. 4. Durch Injektion eines Beta-Rezeptorenblockers (Dociton®) wird die Überhöhung der arteriellen Alkoholkonzentration nach Adrenalin nicht beeinflusst

Diskussion

Die gleichzeitige Bestimmung der arteriellen und der venösen Blutalkoholkonzentrationen während der Anflutungsphase hat gezeigt, daß die während dieser Phase auftretenden arteriovenösen Konzentrationsdifferenzen bei gleicher Alkoholdosis größer werden, wenn die Anflutungszeiten verkürzt werden. Gleichzeitig steigen auch die im arteriellen Blut erreichten Maximalkonzentrationen [11, 12]. Die Alkoholkonzentrationen im Hirngewebe entsprechen dabei der Alkoholkonzentration im arteriellen Blut [11, 12, 15]. Die Erhöhung der Alkoholkonzentrationen des arteriellen Blutes, wie sie nach Adrenalingabe zu beobachten waren, sollten deshalb ebenfalls zu einer höheren Alkoholkonzentration im Gehirn führen und damit zu einer stärkeren Alkoholbeeinflussung.

Die Unterscheidung in Alpha- und Beta-adrenerge Wirkungen des Adrenalins durch Anwendung entsprechender Antagonisten weist auf den Mechanismus hin, der nach Adrenalingabe zur Erhöhung der Alkoholkonzentrationen im arteriellen Blut führt. Der Alpha-adrenerge Effekt mit Gefäßverengungen, insbesondere im Bereich von Haut und Mesenterium, einhergehend mit Minderdurchblutung entsprechender Gewebspartien, bewirkt vorübergehend eine Verkleinerung des Lösungsvolumens für den anflutenden Alkohol. Bei gleich großer Alkoholzufuhr wird dann in dem verbleibenden Lösungsraum eine höhere Konzentration erreicht. Der durch Stimulation von Beta-Rezeptoren erzielte Effekt mit positiv inotroper und chronotroper Wirkung am Herzen spielt offenbar keine Rolle, wie die Versuche mit Propanolol zeigen.

Der aus den Versuchen abgeleitete Mechanismus kann eine verstärkte Alkoholkwirkung während der Anflutung bei gleichzeitiger Katecholaminausschüttung, hervorgerufen z. B. durch einen plötzlichen Wechsel der Umgebungstemperatur, erklären, ohne daß eine Mehrdurchblutung des Gehirns angenommen werden muß. Die Wirkung erklärt sich aus der Anpassung der Hirnalkoholkonzentration an die erhöhte Alkoholkonzentration im arteriellen Blut. Auch die erwähnten Untersuchungen über die Rolle des CO_2 -Spiegels für die Autoregulation der Hirndurchblutung sprechen dagegen, daß die Katecholaminabgabe aus dem Nebennierenmark als Notfallreaktion in Stressituationen trotz der Änderung der Blutverteilung alsbald eine Mehrdurchblutung des Gehirns herbeiführt.

Die Untersuchungen zeigen weiterhin die Möglichkeit einer Kombinationswirkung zwischen Alkohol und kreislaufaktiven Pharmaka, die sich als alkoholdosis-inadäquates Verhalten während der Anflutungsphase äußern kann.

Literatur

1. Mayer, R. M.: Intermittierende Alkoholresorption, Speichelalkoholkurve und Alkoholkwirkung. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **26**, 250 (1936).
2. Rein, H., Schneider, M.: Physiologie des Menschen, S. 324. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.
3. Kuschinsky, G., Lüllmann, H.: Pharmakologie, S. 15. Stuttgart: Georg Thieme 1964.
4. Drost, R.: Die Autoregulation der Hirndurchblutung. Münch. med. Wschr. **112**, 318 (1970).
5. Bernsmeier, A.: Hypertonie und Hirnkreislauf. 3. Rothenburger Gespräch, Hypertonie, S. 161—179. Stuttgart-New York: Schattauer 1968.
6. Iversen, L. L., Whitby, L. G.: Retention of injected catecholamines by the mouse. Brit. J. Pharmacol. **19**, 355 (1962).
7. — The catecholamines. Nature (Lond.) **214**, 8 (1967).
8. Haefely, W., Hürlimann, A., Thoenen, H.: A quantitative study of the effect of cocaine on the response of the cat nictitating membrane to nerve stimulation and to injected noradrenalin. Brit. J. Pharmacol. **22**, 2 (1964).
9. Ahlquist, R. P.: A study of the adrenergic receptors. Amer. J. Physiol. **153**, 586 (1948).
10. Ariens, E. J.: Pharmakologie des adrenergen Systems. Das Medizinische Prisma, 2, S. 30. Ingelheim: C. H. Boehringer Sohn 1970.
11. Gostomzyk, J. G., Dilger, B., Dilger, K.: Untersuchungen über die Verteilung intravenös applizierter Substanzen im Organismus am Beispiel des Äthylalkohols. Blutalkohol **6**, 340 (1969).
12. — — — Arterio-venöse Konzentrationsdifferenzen in Nieren- und Hirngefäßen bei intravenöser Infusion. Z. klin. Chem. **8**, 17 (1970).

13. Leithoff, H.: Die Aufstellung von Blutalkoholkurven im Trinkversuch mit einer neuen Methode der kontinuierlichen Blutalkoholbestimmung. *Blutalkohol* **2**, 541 (1964).
14. Gostomzyk, J. G., Liebhardt, E., Aust, A., Müller, P.: Tierexperimentelle Untersuchungen zum Diffusionssturz. *Blutalkohol* **6**, 92 (1969).
15. — Streffer, C.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Verteilung von Äthylalkohol in verschiedenen Organen, insbesondere im Gehirn, während der Resorptionsphase. *Blutalkohol* **6**, 211 (1969).

Dr. J. G. Gostomzyk
Institut für Rechtsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
D-6500 Mainz
Universitäts-Klinik, Bau 18