

Originalarbeiten / Original Papers

**Der Einfluß von Alkohol auf die zentralnervösen
Ausgleichsvorgänge nach Labyrinthausschaltung* ****

K.-P. Schaefer, G. Wilhelms und D. L. Meyer

Neurobiologisches Laboratorium der Psychiatrischen Klinik der Georg-August-Universität zu Göttingen, Von-Siebold-Str. 5, D-3400 Göttingen, Bundesrepublik Deutschland

The Influence of Alcohol on Central Nervous Compensating Mechanisms Following Labyrinthic Lesions

Summary. The influence of alcohol on mechanisms compensating for labyrinthine lesions was studied in 180 guinea-pigs. The animals were subjected to either unilateral or to successive bilateral labyrinthectomy which was induced by an injection of chloroform into the middle ear. No significant influences of alcohol on vestibular compensation were found up to alcohol levels of 1 g/kg. Dosages higher than 2 g/kg exerted inhibitory effects on compensation after unilateral labyrinthectomy. Compensation after successive bilateral labyrinthine lesions could not clearly be influenced.

In animals which had achieved natural compensation after labyrinthectomy alcohol dosages of 0,5–1 g/kg re-elicited some of the formerly present symptoms.

The data presented are interpreted with regard to their significance for the action of alcohol patients with cerebral dysfunction.

Key words: Alcohol influence, Labyrinthectomy – Labyrinthectomy, compensation of alcohol influence.

Zusammenfassung. An 180 Meerschweinchen wurde der Einfluß von Alkohol auf das Kompensationsgeschehen nach einseitiger und doppelseitiger zweizeitiger Labyrinthausschaltung untersucht. Die Ausschaltung der Labyrinth erfolgte durch Injektion von 0,1–0,2 ccm Chloroform in das Mittelohr. In einleitenden Versuchen wurde zunächst die Eliminationsgeschwindigkeit von Alkohol (AdH-Verfahren) unter den gegebenen Versuchsbedingungen überprüft. Die kompensatorischen Vorgänge nach Labyrinthausschaltung wurden durch Alkohol bis zu 1 g/kg i. p. nicht nennenswert beeinflusst. Allenfalls traten leichte fördernde

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft SFB 33, Arbeitsgruppe A 3, Prof. Schaefer

** Herrn Prof. Dr. J.-E. Meyer, Direktor der Psychiatrischen Universitätsklinik Göttingen zum 60. Geburtstag gewidmet

Effekte auf. Alkoholdosen von 2 g/kg i. p. und mehr wirkten dagegen stärker hemmend. Nach doppelseitiger zweizeitiger Labyrinthausschaltung (Bechterew-Kompensation) ließ sich das Kompensationsgeschehen durch Alkohol 1 bis 2 g/kg i. p. nicht sicher beeinflussen. Nach bereits erfolgter Kompensation der Labyrinthausfallssymptome konnten diese durch Alkohol 0,5 bis 1 g/kg i. p. partiell wieder ausgelöst werden (release phenomena). Die beschriebenen Alkoholeffekte wurden besonders auf den Ausfall somato-sensibler sowie anderer am Kompensationsgeschehen beteiligter sensorischer Afferenzen zurückgeführt. Die vorliegenden Untersuchungen sollten als Modellversuch für den Einfluß von Alkohol bei cerebralen Dysfunktionen dienen.

Schlüsselwörter: Alkoholeinfluß, bei Labyrinthectomie — Labyrinthectomie, Kompensation bei Alkoholeinfluß.

Regenerative Vorgänge nach Hirnverletzungen und „pathologische“ Alkoholreaktionen als Auswirkungen von Hirntraumen sind heute von großem wissenschaftlichen und klinisch-praktischem Interesse [4, 22, 23, 24, 25, 41, 44 u. a.]. Es ist jedoch nur in wenigen Ausnahmefällen möglich, regenerative Vorgänge bzw. kompensatorische Fähigkeiten des Zentralnervensystems und pharmakologische Einwirkungen wie z. B. Alkohol unter einigermaßen konstanten experimentellen Bedingungen zu untersuchen.

Die einseitige Labyrinthausschaltung beim Meerschweinchen mittels Chloroforminjektion in das Mittelohr bietet in gewissen Grenzen die Möglichkeit, quantitative Untersuchungen zentralnervöser kompensatorischer Vorgänge an einer größeren Zahl von Tieren vorzunehmen [37, 38]. Verlaufsuntersuchungen nach einseitiger und doppelseitiger, zweizeitiger Labyrinthausschaltung, nach Entfernung von Groß- und Kleinhirn sowie Durchtrennung des Rückenmarkes liegen bereits vor [3, 6, 14, 15, 21, 26, 37, 38]. Unter diesen experimentellen Bedingungen haben sich auch pharmakologische Einflüsse auf das Kompensationsgeschehen als sehr wirkungsvoll erwiesen [1, 13, 37, 38].

In den vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen sollen nun zwei theoretisch interessante und verkehrsmedizinisch besonders wichtige Fragen näher untersucht werden:

1. Kann das Kompensationsgeschehen nach einseitiger Labyrinthausschaltung durch Alkohol beeinflusst werden?
2. Lassen sich nach bereits erfolgter Kompensation durch Alkohol die akuten Symptome einer einseitigen Labyrinthausschaltung wieder auslösen?

Methodik

Als Versuchstiere dienten 180 Meerschweinchen mit einem Gewicht von 250 bis 350 g. Bei allen Tieren wurden zunächst die Körperstell- und Haltungsreflexe nach Magnus [30] geprüft, um Funktionsstörungen der Labyrinth auszuschließen. In einem kurzen Ätherrausch erfolgte dann die Ausschaltung des rechten Labyrinthes durch Einspritzen von 0,1 bis 0,2 ccm Chloroform in das Mittelohr. Die Ausschaltung der Labyrinthfunktionen zeigte sich bereits nach wenigen Minuten und zwar irreversibel, so daß die nachfolgenden zentralnervösen Kompensationsvorgänge über Tage bis Wochen untersucht werden konnten.

Schon in früheren Untersuchungen [s. 37, 38] hatten sich folgende Labyrinthausfallssymptome zur quantitativen Untersuchung zentralnervös wirksamer Substanzen als geeignet erwiesen:

1. *Wendung des Kopfes und des Körpers* in der horizontalen Ebene zur Seite des ausgeschalteten Labyrinthes: Die quantitative Auswertung erfolgte mit einem Winkelmesser, wobei die Stellung der lumbalen Wirbelsäule und die Richtung des Nasenrückens der Tiere die beiden Schenkel des ausgemessenen Winkels bildeten. Gleich nach Abklingen des Ätherrausches betrug der Wendewinkel nahezu 180° und etwa 5 Stunden später die Hälfte des Ausgangswertes. Der Wendewinkel erreichte nach etwa 12 bis 15 Stunden asymptotisch seinen Endwert von 20 bis 25° (Abb. 2), so daß der Abfall der Werte bei halblogarithmischer Auftragung annähernd linear verlief [s. auch 45].

2. *Experimenteller Dauernystagmus der Augen*, wobei sich die Nystagmusfrequenz bzw. die Schlagzahl in einfacher Weise mit einer Stoppuhr stündlich auszählen ließ. Diese hatte initial eine Frequenz von 150 bis 180/sec. Auch dieser Wert fiel nach etwa 5 Stunden auf die Hälfte ab, und nach 15 Stunden war der Augennystagmus fast nicht mehr nachweisbar (Abb. 3). Bei relativ großer Streubreite der Werte verlief der Frequenzabfall des Nystagmus bei halblogarithmischer Auftragung ebenfalls linear. Zu berücksichtigen war, daß durch zusätzliche Kopfbewegungen der Tiere, z. B. durch Kopfnystagmus, Unregelmäßigkeiten der Schlagfolge auftraten. Die Auszählung der Nystagmusfrequenz erfolgte bei der durch Spontanbewegung der Tiere eingenommenen maximalen Kopfwendung zur Seite des ausgeschalteten Labyrinths. Gegebenenfalls auch bei leichter Fixierung der Tiere in dieser Position.

3. *Rotation des Kopfes und Körpers* um die Längsachse der Tiere zur Seite des ausgeschalteten Labyrinths in Hängelage (Grunddrehung nach Magnus) [30]. Hierbei wurden die Tiere am Hinterkörper in Höhe der Beckenknochen gehalten und der Drehwinkel zwischen dem Becken und einer Linie, welche die Ohrwurzeln verbindet, mit einem Winkelmesser bestimmt. Der Drehwinkel betrug nach Abklingen des Ätherrausches in Hängelage nahezu 90° . Im Gegensatz zu den unter Punkt 1) und 2) genannten Ausfallssymptomen erfolgte keine Kompensation, und die Drehung blieb auch noch nach Monaten deutlich sichtbar.

Im Sitzen wurde diese Grunddrehung jedoch durch den Bodenkontakt der Tiere und den hieraus resultierenden Einfluß der Somatosensibilität mehr oder weniger stark ausgeglichen. Die hierbei noch vorhandene leichte *Seitwärtsneigung des Kopfes* zur Seite des ausgeschalteten Labyrinths wurde unter Alkoholeinfluß stärker und eignete sich ebenfalls zur Untersuchung pharmakologischer Wirkungen auf das Kompensationsgeschehen.

4. *Doppelseitige, zweizeitige Ausschaltung der Labyrinth (Bechterew-Kompensation)*. Nach gleichzeitiger Ausschaltung beider Labyrinth waren die hierdurch bewirkten Haltung- und Bewegungsstörungen symmetrisch ausgeprägt. Wurde zunächst jedoch ein Labyrinth ausgeschaltet und wie in den vorliegenden Untersuchungen sieben Tage später das zweite Labyrinth, so zeigten die Tiere im Vergleich zur einseitigen Labyrinthausschaltung eine spiegelbildliche Ausfallssymptomatik [s. 7, 37, 38]. Diese bestand in einer Kopf- und Körperwendung zur Seite des zuletzt ausgeschalteten Labyrinths sowie einem Augennystagmus mit entgegengesetzter Schlagrichtung. Unter diesen Versuchsbedingungen erreichten Kopfwendung und Augennystagmus Halbwertszeiten schon nach drei Stunden und waren nach sechs Stunden kompensiert. Die Drehung um die Längsachse in Hängelage (Grunddrehung) war ebenfalls zur Seite des zuletzt ausgeschalteten Labyrinths gerichtet, wurde aber im Gegensatz zu den Untersuchungen nach einseitiger Labyrinthausschaltung ebenfalls im Verlauf einiger Stunden kompensiert.

Kopfnystagmus, starke Roll- und Manegebewegungen, die sich kurz nach Labyrinthausschaltung nicht selten beobachten ließen und schon von Magnus [30] analysiert wurden, waren sehr unregelmäßig und wechselnd stark ausgeprägt, so daß sie sich nicht zur quantitativen Untersuchung des Kompensationsgeschehens eigneten.

Die Applikation von Alkohol erfolgte in physiologischer Kochsalzlösung intraperitoneal, um möglichst genaue und von Tier zu Tier quantitativ vergleichbare Blutalkohol- bzw. Gehirnkonzentrationen zu erzielen. Gegeben wurden Dosen von 0,1 bis 3 g/kg in verschiedenen Zeitabständen nach Labyrinthausschaltung, so daß einerseits die Beeinträchtigung akuter kompensatorischer Vorgänge (Injektion 5 Minuten nach Ausschaltung), andererseits das Wiederauftreten bereits kompensierter Ausfallssymptome (Injektion 1 bis 8 Tage sowie 40 und 60 Tage nach Ausschaltung) untersucht werden konnte. Alkoholkonzentration und Flüssigkeitsvolumina wurden nach Möglichkeit konstant gehalten. Um stärkere Reizwirkungen auf das Peritoneum zu vermeiden, wurden 10

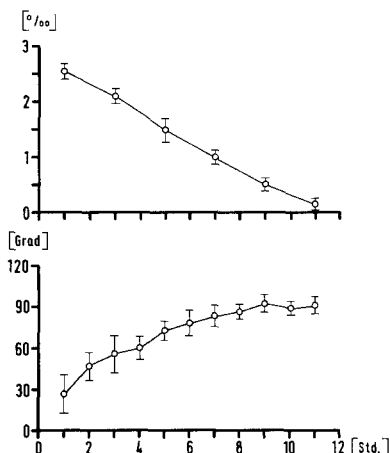


Abb. 1. Blutalkoholkonzentration (oben) und Körperdrehung um die Längsachse in Hängelage (unten) nach Alkohol 2 g/kg i. p. Mit kontinuierlicher Abnahme des Blutalkoholspiegels steigt die anfänglich stark abgeschwächte Körperdrehung wieder auf ihren Ausgangswert um 90° an. Mittelwerte und Standardabweichungen von $n = 6$ Tieren

bis 20 %ige Alkohollösungen bevorzugt. Lediglich bei Dosen von 2 bis 3 g/kg waren höhere Konzentrationen erforderlich, um das Flüssigkeitsvolumen einzuschränken. Unter diesen Bedingungen war damit zu rechnen, daß das Wirkungsmaximum bereits 30 Minuten nach intraperitonealer Injektion erreicht war [s. 42].

Die in Abb. 2 bis 4 angegebenen Kontrollwerte sowie die entsprechenden Signifikanzberechnungen beziehen sich auf frühere Untersuchungen an einer größeren Zahl von Tieren ($n = 67$). Die Alkoholversuche erfolgten, von wenigen Ausnahmen abgesehen, in Versuchsreihen von je 10 Tieren, wobei mindestens 8 Tiere zur Auswertung gelangten. Tiere, die im Erstversuch nur 0,1 bis 0,5 g/kg i. p. erhalten hatten, kamen in einigen Versuchsreihen im Abstand von mehreren Tagen zweimal in den Versuch. Die Ergebnisse wurden graphisch mit Hilfe der arithmetischen Mittelwerte dargestellt. Als Streuungsmaß diente die Standardabweichung, die aus Gründen der Übersicht jedoch nicht in allen Kurven angegeben wurde. Die *Signifikanzberechnung* erfolgte anhand des T-Tests, die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde mit $2 P = 0,05$ festgelegt. Der Sign-Test diente in diesem Zusammenhang zum Nachweis der Normalverteilung der Meßdaten [s. 19, 20]. Die Ermittlung der Daten erfolgte mit der Rechenmaschine Olivetti Programma 101 sowie mit dem Laborrechner Lab 8 e. Die in einigen Versuchsreihen durchgeführten Bestimmungen der Blutalkoholkonzentration erfolgten nach dem ADH-Verfahren im Institut für Rechtsmedizin der Universität Göttingen.

Ergebnisse

1. Eliminationsgeschwindigkeit von Alkohol

Die Eliminationsgeschwindigkeit von Alkohol unter den gegebenen experimentellen Bedingungen wurde folgendermaßen untersucht:

Die Tiere erhielten eine voll wirksame Dosis Alkohol von 2 g/kg i. p. direkt nach Labyrinthausschaltung. In Zeitintervallen von 1, 3, 5, 7, 9 und 11 Stunden nach Applikation wurden jeweils 6 Tiere in kurzer Äthernarkose dekapiert. Das hierbei aufgefangene Blut wurde im ADH-Verfahren auf seine Alkoholkonzentration untersucht. Unter diesen Bedingungen zeigte der Alkoholspiegel nach einer Stunde einen mittleren Wert von 2,5 ‰. Er sank, wie in Abb. 1 dargestellt, in den folgenden 10 Stunden kontinuierlich auf Null ab.

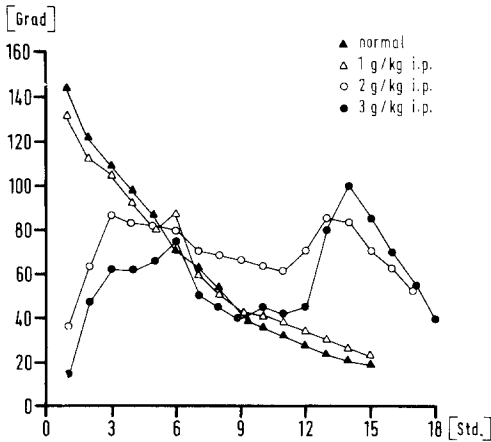


Abb. 2. Ausgleich der *Kopfwendung* nach einseitiger Labyrinthausschaltung. Gegenüber den Kontrollwerten (normal, $n = 67$), bewirken Alkohol 2 g/kg i. p. ($n = 10$) und 3 g/kg i. p. ($n = 8$) initial eine starke Verminderung des Wendewinkels, nach 10 Stunden erfolgt ein deutlicher Wiederaufstieg der Werte

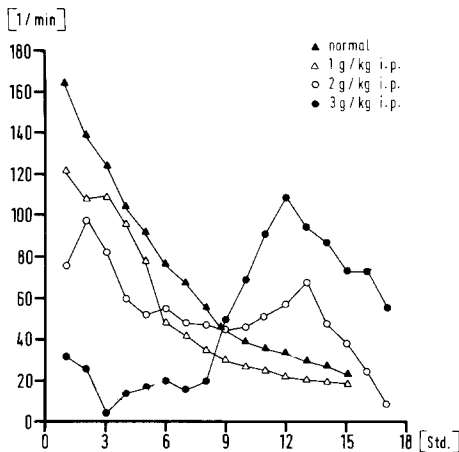


Abb. 3. Ausgleich des *Augennystagmus* nach einseitiger Labyrinthausschaltung. Gegenüber den Kontrollwerten (normal, $n = 67$) liegen die Werte für Alkohol 1 g/kg i. p. ($n = 8$) insgesamt etwas niedriger. 2 g/kg i. p. ($n = 10$) und 3 g/kg i. p. ($n = 8$) erzeugen initial eine Dämpfung der Nystagmusfrequenz, nach 8 Stunden erfolgt ein Wiederaufstieg der Werte

Bei diesen Untersuchungen zeigte die Drehung der Tiere um die Längsachse in Hängelage (Grunddrehung), die bei den Kontrolltieren annähernd 90° betrug und nicht kompensiert wurde, eine recht konstante Beziehung zu den jeweiligen Blutalkoholwerten (Abb. 1). Der Drehwinkel war in der ersten Stunde, also bei einem Alkoholspiegel von 2,5 ‰, auf 25° vermindert. Er betrug in der zweiten Stunde etwa 50 % des Ausgangswertes und erreichte diesen wieder nach 9 Stunden. Zu diesem Zeitpunkt betrug die Blutalkoholkonzentration immer noch 0,5 ‰.

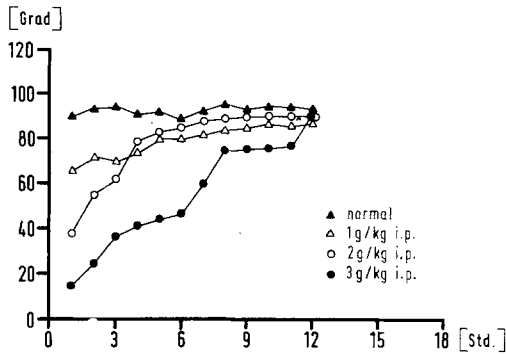


Abb. 4. Die *Körperdrehung* in Hängelage (Grunddrehung) nach einseitiger Labyrinthausschaltung wird nicht kompensiert. Die Kontrollwerte (normal, $n = 67$) betragen annähernd 90° . Zunehmende Alkoholmengen führen zu einer stärker und länger anhaltenden Verringerung des Wendewinkels ($n = 8$ bzw. 10)

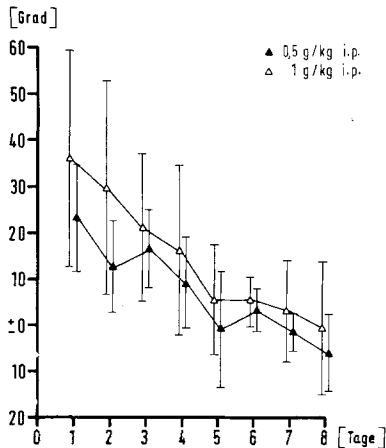


Abb. 5. Wiederauftreten der *Kopfwendung* nach bereits erfolgtem Ausgleich durch Alkohol zu verschiedenen Zeitpunkten nach einseitiger Labyrinthausschaltung. Aufgetragen ist die Differenz zwischen Ausgangswert vor der Alkoholgabe und Maximalwert nach Alkohol 0,5 g/kg und 1 g/kg i. p. ($n = 10$). Am höchsten liegen die Werte bei 1 g/kg i. p. in den ersten 3 Tagen nach Labyrinth-ausschaltung

Die Grunddrehung ließ sich daher in den folgenden Untersuchungen, in denen eine laufende Bestimmung des Blutalkoholspiegels technisch nicht möglich war, als ein Indikator für die ungefähre Blutalkoholkonzentration bzw. die Direktwirkung des Alkohols auf den Vestibularapparat ansehen. Die Beeinträchtigung der Grunddrehung durch verschiedene Alkoholdosen ist in Abb. 4. wiedergegeben.

2. Alkoholwirkung nach einseitiger Labyrinthausschaltung

Einmalige Injektion von 0,1 und 0,5 g/kg i. p. hatte keine sichtbare Sofortwirkung auf die hier untersuchten Labyrinthausfallssymptome und beeinflusste auch den Kompensationsverlauf nicht. *1,0 g/kg i. p.* hatte ebenfalls keine Wirkung auf den kompensato-

rischen Rückgang der Kopfwendung (Abb. 2). 1,0 g/kg i. p. hatte lediglich eine initiale Dämpfung der Frequenz des Augennystagmus zur Folge (Abb. 3). Hierbei handelte es sich vermutlich um eine direkte lähmende Wirkung auf den Vestibularapparat, zumal auch die Grunddrehung anfänglich um 20° vermindert war (Abb. 4). Die bei 1 g/kg i. p. gefundenen Werte für den Augennystagmus lagen aber auch in den folgenden 10 Stunden nach Labyrinthausschaltung durchweg etwas niedriger als die Kontrollwerte, so daß die Kompensation des Nystagmus insgesamt vielleicht beschleunigt erschien (Abb. 3). Bei 2 g/kg i. p. hatte Alkohol initial einen stärker lähmenden Effekt auf Kopfwendung und Dauernystagmus der Augen (Abb. 2, 3). Die Kopfwendung wurde besonders in den ersten zwei Stunden nach Labyrinthausschaltung stark vermindert. Später zeigte sich dann ein deutlich verzögerter Kompensationsverlauf, wobei der Wendewinkel des Kopfes nach 12 Stunden noch einmal auf 95° anstieg, um erst nach weiteren 8 Stunden stark verzögert die Endwerte zu erreichen. Auch die Nystagmuskurve weist einen zweiten Gipfel der Frequenzwerte nach etwa 10 Stunden auf (Abb. 3). In beiden Fällen sind die 15-Stunden-Werte bei Tieren mit und ohne Alkohol signifikant verschieden. Der erneute Anstieg der Werte für Kopfwendung und Augennystagmus erfolgte zu einem Zeitpunkt, zu dem die Körperdrehung die Werte der Kontrollgruppe bereits erreicht hatte, der Blutalkoholspiegel also praktisch auf Null abgesunken war (vergleiche Abb. 4).

Die Alkoholgabe von 3 g/kg i. p. hatte im Prinzip die gleiche Wirkung auf die beiden Labyrinthausfallsymptome. Die initiale Beeinträchtigung der Kopfwendung war nur noch stärker ausgeprägt (Abb. 2), und die extrem starke Senkung der Nystagmusfrequenz hielt etwa 8 Stunden an, bevor ein Wiederanstieg der Werte erfolgte und das eigentliche Kompensationsgeschehen einsetzte. Abb. 3 zeigt, daß die Nystagmusfrequenz nach 12 Stunden auf Werte über 100/sec ansteigt und das Kompensationsgeschehen dementsprechend verzögert ist. Die 15-Stunden-Werte liegen auch bei Tieren mit 3 g/kg i. p. signifikant höher als die Normalwerte. Außerdem besteht eine besonders enge zeitliche Korrelation zwischen dem Wiederauftreten der Grunddrehung und dem erneuten Anstieg der Nystagmusfrequenz (vergleiche Abb. 3 und 4).

3. Alkoholwirkung nach doppelseitiger, zweizeitiger Labyrinthausschaltung (Bechterew-Kompensation)

Wurde zunächst ein Labyrinth ausgeschaltet und nach bereits erfolgter Kompensation sieben Tage später das zweite Labyrinth, so traten die bereits beschriebenen Ausfallsymptome erneut auf, in diesem Fall jedoch zur Gegenseite, also zur Seite des zuletzt ausgeschalteten Labyrinths. Unter diesen Versuchsbedingungen wurden Alkoholdosen von 1 und 2 g/kg i. p. untersucht.

Es zeigte sich, daß die *Verabfolgung* von 2 g/kg i. p. insgesamt gesehen etwas stärkere Dämpfungseffekte auf Grunddrehung, Kopfwendung und Augennystagmus zur Folge hatte als 1 g/kg i. p.. In beiden Fällen waren die beschriebenen Veränderungen gegenüber den Kontrollwerten jedoch nicht signifikant verschieden. Auf eine graphische Darstellung der Ergebnisse wurde daher verzichtet. Die Alkoholwirkung auf das Kompensationsgeschehen war nach einseitiger Labyrinthausschaltung also deutlich stärker ausgeprägt als nach doppelseitiger, zweizeitiger Labyrinthausschaltung.

4. Alkoholwirkung nach bereits erfolgter Kompensation der Labyrinthausfallssymptome

Die Experimente waren wie folgt angeordnet: In Gruppen von 10 Tieren wurde die Wirkung von Alkohol in Dosen von jeweils 0,1, 0,5, und 1,0 g/kg i. p. in Abständen von 1 bis 8 Tagen sowie 40 und 60 Tagen nach Labyrinthausschaltung geprüft.

Während *Alkohol unter 0,5 g/kg i. p.* keine Wirkung auf Haltung und Stellung labyrinthektomierter Meerschweinchen zeigte, traten bei *0,5 und 1,0 g/kg i. p.* etwa 15 Minuten nach Injektion die typischen Haltungsasymmetrien von Kopf und Körper wieder auf. Derartige release-phenomena ließen sich allerdings nur in denjenigen Versuchsreihen deutlich nachweisen, in denen Alkohol in den ersten 3 bis 4 Tagen nach Labyrinthausschaltung gegeben wurde. Außerdem wiesen die Einzelwerte von Tier zu Tier eine relativ große Streubreite auf. Ein Wiederauftreten des Augennystagmus konnte jedoch in keiner der Versuchsgruppen beobachtet werden. Eine Prüfung von *Alkoholdosen über 2 g/kg* war nur begrenzt möglich, da die lähmende Eigenwirkung des Alkohols so stark war, daß sich die Tiere bereits in Seitenlage befanden. Im Liegen trat zeitweilig jedoch eine Körperdrehung um die Längsachse auf, die sonst nur in Hängelage nachweisbar war. Die beschriebenen Haltungsasymmetrien von Kopf und Körper zeigten sich bei *Dosen über 2 g/kg i. p.* lediglich in der Eliminationsphase, wenn die Tiere wieder in der Lage waren, aufrecht zu sitzen.

Bei Alkoholdosen von 0,5 und 1 g/kg i. p. ließen sich Kopfwendung und Schiefhaltung des Kopfes um die Längsachse (Grund- bzw. Raddrehung) an sitzenden Tieren quantitativ auswerten: Die Kopfwendung zeigte bei 0,5 g/kg i. p. eine Abweichung von den Ausgangswerten am 1. Tage nach Labyrinthausschaltung um durchschnittlich 23° und sank im Verlauf der folgenden 8 Tage, gemessen an verschiedenen Tierkollektiven auf einen mittleren Wert von 14° ab (Abb. 5). Nach 60 Tagen war ein Wert von 18° zu verzeichnen (in Abb. 5 nicht dargestellt). Bei 1,0 g/kg i. p. lag der Mittelwert für die Abweichung von den Ausgangswerten am ersten Tag nach Labyrinthausschaltung sogar bei 36° und sank bis zum achten Tag nahezu kontinuierlich auf 14° ab (Abb. 5). Trotz großer Standardabweichungen waren die Werte in den ersten drei Tagen nach Labyrinthausschaltung gegenüber den Ausgangswerten also deutlich verschieden und zeigten in den folgenden Tagen eine abfallende Tendenz.

Weniger deutlich waren die Ergebnisse der *Kopfdrehung um die Längsachse* des sitzenden Tieres (Grund- bzw. Raddrehung). Bei 0,5 g/kg i.p. ergaben sich Abweichungen von den Ausgangswerten von höchstens 5°, die noch dazu eine extrem große Standardabweichung aufwiesen. Dosen von 1 g/kg i. p. ließen dagegen Mittelwerte bis zu einer Abweichung von 14° erkennen, die in den ersten drei Tagen nach Labyrinthausschaltung ein leichtes Maximum aufwiesen.

Diskussion

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die genannten kompensatorischen Vorgänge durch Alkohol bis zu 1 g/kg i. p. nicht nennenswert beeinflußt werden. Allenfalls treten *leichte fördernde Effekte* auf. Alkoholdosen von 2 g/kg i. p. und mehr wirken dagegen stärker hemmend: Nach Abklingen der dämpfenden Eigenwirkung des Alkohols treten die labyrinthären Ausfallssymptome wieder deutlicher hervor, so daß die Kontrollwerte für die Kopfwendung und den Dauernystagmus der Augen mit einer Verzögerung von 8 bis 10 Stunden erreicht werden. Die Ergebnisse stimmen mit den

Angaben anderer Autoren [42, 44] überein, die Alkoholdosen unter 1 g/kg eine leichte exzitatorische und Dosen über 1 g/kg eine lähmende Wirkung zusprechen. Bei 3 g/kg i. p. starben allerdings schon 50 % der Tiere, was annähernd der von McGregor et al. [29] gefundenen Ld_{50} von 2,31 kg bei intravenöser Applikation entsprechen dürfte.

Alkohol hat also eine *kompensationsverzögernde Wirkung*, wenn er eine stärkere initiale Lähmung auf die hier untersuchten vestibulären Funktionen ausübt. Alkohol entspricht in dieser Beziehung anderen sedativ-hypnotisch wirkenden Substanzen wie Phenobarbital und Chlorpromazin [37, 38]. Als ein gemeinsames Wirkungsprinzip der genannten Substanzen kann die Vigilanzsenkung angesehen werden, die bei höherer Dosierung in einer Verlangsamung des EEG sowie einer Hemmung des vestibulären und optokinetischen Nystagmus zum Ausdruck kommt. Nach Schaefer u. Meyer [37, 38] gehören die hiermit verbundenen „unspezifischen“ Effekte auf das Arousal-system neben den „spezifischen“ Wirkungen auf die synaptische Erregungsübertragung zu den wichtigsten kompensationshemmenden Faktoren.

Alkohol besitzt im Gegensatz zu den genannten anderen Substanzen allerdings keinen sicheren Einfluß auf die *Bechterew-Kompensation* nach doppelseitiger, zweizeitiger Ausschaltung der Labyrinth. Die im einzelnen etwas unterschiedlichen Wirkungscharakteristika dieser Substanzen sind nicht überraschend und kommen u. a. auch in entsprechenden hirnelektrischen Untersuchungen zum Ausdruck [s. 8, 9, 40]. Außerdem ist zu berücksichtigen, daß Alkohol relativ rasch eliminiert wird und bei einmaliger Injektion nicht während des ganzen Kompensationsverlaufs voll wirksam sein kann.

Die eigenen Untersuchungen über die *Eliminationsgeschwindigkeit von Alkohol* an labyrinthectomierten Meerschweinchen stimmen mit denjenigen von Le Breton et al. [28] weitgehend überein, wonach die Abbaugeschwindigkeit beim Meerschweinchen 200 mg/kg/Stunde beträgt und für 2 g/kg i. p. etwa 10 Stunden benötigt werden [s. auch 42]. Dementsprechend steigen auch die Werte für die Kopfwendung und den Augennystagmus bei 2 g/kg i. p. nach etwa 10 Stunden wieder an und erreichen ihr Maximum nach 12 bis 13 Stunden, also zu einem Zeitpunkt, zu dem der Blutalkoholspiegel praktisch auf Null abgesunken ist. Das Kompensationsgeschehen kann also so stark verzögert werden, daß es die eigentliche Alkoholwirkung um mehrere Stunden überdauert. Ein Phänomen, das ebenfalls die eigentliche Alkoholwirkung überdauert, ist der sogenannte *Lagenystagmus beim Menschen*. Dieser geht nach Absinken des Blutalkoholspiegels unter 0,2 ‰ in einen Lagenystagmus mit umgekehrter Schlagrichtung (Alkohollagenystagmus II) über, der für weitere 6 bis 8 Stunden anhalten kann [2, 5, 12, 18, 32, 34, 43].

In weiteren Untersuchungen ist Alkohol nicht direkt nach Labyrinthausschaltung, sondern Tage bis Wochen später appliziert worden, um den Einfluß auf die bereits kompensierten Hirnfunktionen zu untersuchen. Unter diesen Bedingungen können bereits kompensierte Ausfallssymptome durch mäßige Alkoholdosen von 0,5 bis 1 g/kg i. p. partiell wieder ausgelöst werden. Russel [36] weist schon auf einen ähnlichen Befund nach Hemisphärektomie oder partieller Kleinhirnentfernung und Applikation von Chloroform oder Äther hin. Eindeutige *release-phenomena* lassen sich durch Alkohol jedoch nur in den ersten Tagen nach Labyrinthausschaltung auslösen. Ein sehr labiles Gleichgewicht bzw. eine leichte pharmakologische Störbarkeit der vestibulären Funktionen scheint offensichtlich nur in dieser Zeit zu bestehen. Nach Mikroableitungen von Precht et al. [35] sowie MacCabe u. Ryu [31] ist die Neuronaktivität in den Vesti-

bulariskernen auch nur in den ersten Tagen nach Ausschaltung des gleichseitigen Labyrinthes vermindert. Diese steigt im Verlauf der folgenden Wochen wieder an, so daß die zunächst vorhandene zentralnervöse Tonusdifferenz zwischen dem rechten und linken Vestibulariskerngebiet wieder ausgeglichen wird.

Der Befund, daß die asymmetrische Kopf- und Körperhaltung unter Alkohol partiell wieder hervortreten kann, der nach Labyrinthausschaltung für mehrere Stunden nachweisbare Augennystagmus als release-phenomenon jedoch nicht mehr nachweisbar ist, läßt sich folgendermaßen deuten: Nach Schaefer u. Meyer [37, 38] ist die nach Labyrinthausschaltung erfolgte Kompensation von Kopf- und Körperhaltung in stärkerem Maße auf Fremdpulse aus anderen Sinnesbereichen wie z. B. auf somatosensible und visuelle Afferenzen angewiesen. Auch Ewald [16] vertritt schon die Auffassung, daß die nach einseitiger Labyrinthausschaltung erfolgenden kompensatorischen Vorgänge im wesentlichen *Ersatzmechanismen* seitens anderer cerebraler Zentren seien. Ein Nystagmus der Augen kann auch unter diesen experimentellen Bedingungen nicht mehr beobachtet werden. Durch Alkohol scheinen in erster Linie also diejenigen kompensatorischen Funktionen gestört zu werden, die sich als Ersatzmechanismen kennzeichnen lassen. Die internen, in neurophysiologischem Sinne fester verschalteten Vorgänge innerhalb des Vestibularapparates, die man mit Kornhuber [27] als „Ausgleich“ bezeichnen kann, bleiben dagegen weitgehend unbeeinflusst.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen im *Modellversuch*, daß eine traumatisch bedingte cerebrale Dysfunktion nach bereits erfolgter Kompensation durch Alkoholeinwirkung wieder hervortreten kann. Im vorliegenden Falle, also beim stark bodenorientierten Meerschweinchen ist die noch erhaltene Somatosensibilität ein besonders wichtiges Hilfsmittel, um den Labyrinthverlust und die hiermit verbundenen zentralnervösen Tonusasymmetrien auszugleichen. Durch geringe Alkoholdosen, die das Zusammenwirken vestibulärer, visueller und somatosensibler Afferenzen nicht nennenswert beeinträchtigen, wird dieser Mechanismus noch nicht gestört. Werden aber stärkere Dosen verabfolgt, die bereits zu einer Lähmung der Körperstellreflexe führen, so ist der Vestibularapparat allein offensichtlich nicht mehr imstande, die bereits erfolgte Kompensation unter veränderten Erregungsbedingungen aufrecht zu erhalten.

Es ist anzunehmen, daß die am Meerschweinchen erhobenen Befunde in ihrer grundsätzlichen Aussage auch auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen werden können. Im psychophysischen Experiment sprechen wir mit Fischer u. Kornmüller [17], Kornhuber [27] u. a. dann von Schwindel oder Trunkenheit als Folgeerscheinungen einer Störung der multisensoriellen Integration verschiedener Sinnesafferenzen, die zum Verlust der Umweltorientierung führt.

Literatur

1. Altkämper, R.: Zur Wirkung von Phenothiazinen und anderen Psychopharmaka auf zentralnervöse Kompensationsvorgänge nach Labyrinthausschaltung. Med. Diss. Göttingen 1966
2. Ashan, G., Bergstedt, M., Goldberg, L., Laurell, L.: Positional nystagmus in man during and after alcohol intoxication. *Quart. J. Alcohol.* 17, 381–405 (1956)
3. Azzena, G. B.: Role of the spinal cord in compensating the effects of hemilabyrinthectomy. *Arch. Ital. Biol.* 107, 43–53 (1969)
4. Bach-Y-Rita, P.: Plastic brain mechanisms in sensory substitution. In: Zülch, K. M., O. Creutzfeldt, G. C. Galbraith, *Cerebral Localization*. S. 203–216, Berlin–Heidelberg–New York: Springer 1975

5. Bárány, R., Rothfeld, J.: Untersuchungen des Vestibularapparates bei Alkoholintoxikation und bei Delirium tremens. *Zbl. Nervenheilk.* **50**, 133 (1913)
6. Batini, C., Moruzzi, G., Pompeiano, O.: Cerebellar release phenomena. *Arch. Ital. Biol.* **95**, 71–95 (1957)
7. Bechterew, W., v.: Ergebnisse der Durchschneidung des N. acusticus, nebst Erörterung der Bedeutung der semicirculären Kanäle für das Gleichgewicht. *Arch. Ges. Phys.* **30**, 312–347 (1883)
8. Bovet, D., Longo, V. G.: Pharmacologie de la substance réticulée du tronc cérébral. XXth International Physiological Congress, Brussels 1956. I. Abstracts of Review, pp. 306–329. Belgium: St. Catherine Press Ltd. 1956.
9. Caspers, H.: Die Beeinflussung der corticalen Krampferregbarkeit durch das aufsteigende Reticulärsystem des Hirnstammes. II. Narkosewirkungen. *Z. Ges. Exp. Med.* **129**, 582–600 (1958)
10. Dal Ri, H., Schaefer, K.-P.: Pharmakologische Untersuchungen am artifiziellen Dauernystagmus des Meerschweinchens. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* **234**, 79–90 (1956)
11. Dal Ri, H., Schaefer, K.-P.: Beeinflussung des Nystagmus durch Stell- und Haltere reflexe am nichtfixierten Meerschweinchen. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **265**, 125–137 (1957)
12. De Kleyn, A., Versteegh, C.: Experimentelle Untersuchungen über den sogenannten Lagenystagmus während akuter Alkoholvergiftung beim Kaninchen. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* **14**, 356–377 (1930)
13. Dietl, G.: Zur Wirkung von Luminal, Megaphen und Pervitin auf kompensatorische Vorgänge nach Labyrinthausschaltung. *Med. Diss. Göttingen* 1966
14. Di Giorgio, A. M.: Effetti di lesioni unilaterali della corteccia cerebrale sui fenomeni dicompensato da hemislabirintazione. *Atti Acc. fisiol. Fac. Med. Siena, Ser. XI* **2**, 382–384 (1939)
15. Di Giorgio, A. M.: Compentameno della reazioni oculari labirintichi nelle lesioni di una metalarale del cervelletto. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* **26**, 31–32 (1950)
16. Ewald, J. R.: Physiologische Untersuchungen über das Endorgan des N. Okatvus. Wiesbaden: Bergmann 1892
17. Fischer, M. H., Kornmüller, A. E.: Der Schwindel. In: Bethe, A., von Bergmann, G., Emden, G., Ellinger, A.: *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. I, Teil 1, S. 442–484, Berlin: Springer 1930
18. Brenzel, H.: Spontan- und Provokationsnystagmus als Krankheitssymptom. Berlin–Göttingen–Heidelberg: Springer 1955
19. Fuchs, G.: *Mathematik für Mediziner und Biologen*. Berlin-Heidelberg–New York: Springer 1969
20. Geigy, J. R.: *Wissenschaftliche Tabellen*, 6. Aufl., Basel: Geigy 1964
21. Giretti, M. L.: Spinal compensation of the cerebral release phenomena. *Exp. Neurol.* **30**, 459–466 (1971)
22. Heinrich, K.: Die Arzneimittelnachbehandlung von Schädel-Hirnverletzten aus psychiatrischer Sicht. In: Grossjohann, A., J. Hirschmann, W. Kretenberg, F. Petersohn, H.-J. Rauch, K. Soehring, H.-J. Wagner: *Aktuelle Probleme der Verkehrsmedizin*, Heft 3, S. 23–33 Stuttgart: Enke 1966
23. Hoyos, Graf, C.: Verkehrsverhalten und Persönlichkeit. In: Graf Hoyos, C.: *Psychologie des Straßenverkehrs*. S. 78–134, Bern–Stuttgart: Huber 1965
24. Huber, O.: Untersuchungen über die Veränderung der Fahrtüchtigkeit von Krafttradfahrern nach mäßigem Alkoholgenuß (Studies of alteration of driving ability of motorcycles after moderate intake of alcohol). *Dtsch. Z. Ges. Gerichtl. Med.* **44**, 559–577 (1955)
25. Jellinek, E. M., McFarland, R. A.: Analysis of psychological experiments on the effect of alcohol. *Quart. J. Studies Alc.* **1**, 272–371 (1940)
26. Kolb, G.: Untersuchungen über zentrale Kompensation und Kompensationsbewegungen einseitig entstateter Frösche. *Z. vergl. Physiol.* **37**, 136–160 (1955)
27. Kornhuber, H. H.: Physiologie und Klinik des zentral vestibulären Systems (Blick- und Stütz-motorik). *Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde*, Vol. III. S. 2150–2351, Stuttgart: Thieme 1966
28. Le Breton, E., Nicloux, M., Schaeffer, G.: Coefficient d'éthyloxydation et métabolism de base chez quelques espèces homéothermes. *Compt. Rend.* **200**, 1133–1135 (1935)

29. MacGregor, D. C., Schönbaum, E., Bigelow, W. G.: Acute toxicity studies on ethanol, propanol and butanol. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **42**, 689–696 (1964)
30. Magnus, R.: Körperstellung. Berlin: Springer 1924
31. McCabe, B. F., Ryu, J. H.: Experiments on vestibular compensation. *Laryngoscope* (St. Louis) **79**, 1728–1736 (1969)
32. Meyer zum Gottesberge, A.: Lagenystagmus, das sicherste klinische Zeichen der akuten Alkoholvergiftung. *Med. Welt* **17**, 429–432 (1943)
33. Mizoi, Y., Hashimoto, T., Umeda, S., Harima, Y., Yabuki, T.: Electromyographical studies on the nystagmus due to destruction of labyrinth of the rabbit in alcohol intoxication. *Jap. J. Leg. Med.* **15**, 238–247 (1961)
34. Plenkens, J.: Über Lagenystagmus während akuter Alkoholintoxikation beim Menschen. *Arch. Ohr-, Nas- u. Kehlk. Heilk.* **152**, 417–432 (1954)
35. Precht, W., Shimazu, H., Markham, C. H.: A mechanism of central compensation of vestibular function following hemilabyrinthectomy. *J. Neurophysiol.* **29**, 996–1010 (1966)
36. Russel, I. S. R.: An experimental investigation of eyemovements. *J. Physiol. (Lond.)* **17**, 1–26 (1894–1895)
37. Schaefer, K.-P., Meyer, D. L.: Compensatory mechanisms following labyrinthine lesions in the guineapig. A simple model of learning. In: Zippel, H.P.: *Memory and transfer of information*, pp. 203–232, New York–London: Plenum Press 1973
38. Schaefer, K.-P., Meyer, D. L.: Compensation of vestibular lesions. In: Autrum, H., Jung, R., Loewenstein, W. R., MacKey, D. M., Teuber, H. L.: *Handbook of Sensory Physiology Vol. VI/2: pp. 463–490, Vestibular System Part 2*, Berlin–Heidelberg–New York: 1974
39. Spiegel, E. A., Démétríades, T. D.: Die zentrale Kompensation des Labyrinthverlustes. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **210**, 215–222 (1925)
40. Toman, J. E. P., Davis, J. P.: The effects of drugs upon the electrical activity of the brain. *Pharmacol. Rev.* **1**, 425–492 (1949)
41. Venzlaff, U.: Die „pathologischen“ Alkoholreaktionen – Ätiologie, Klinik und forensisch-psychiatrische Beurteilung. *Med. Welt* **47**, 2623–2631 (1965)
42. Wallgren, H., Barry, H.: *Actions of alcohol. Vol. 1. Biochemical, physiological and psychological aspects.* Amsterdam–London–New York: Elsevier 1970
43. Walter, H. W.: Alkoholmißbrauch und Alkohollagenystagmus. *Dtsch. Z. ges. ger. Med.* **42**, 232–241
44. Wieser, St.: Alkoholismus II: Psychiatrische und neurologische Komplikationen. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **33**, 349–362 (1965)
45. Wilhelms, G.: Der Einfluß partieller Kleinhirnläsionen auf die Ziel- und Stützmotorik sowie auf die zentralnervösen Ausgleichsvorgänge nach Labyrinthausschaltung. *Med. Diss. Göttingen* 1976

Eingegangen am 19. April 1978