Z. klin. Chem. u. klin. Biochem.
8. Jg., S. 17—20, Januar 1970

Arterio-venöse Konzentrationsdifferenzen in Nieren- und Hirngefäßen bei intravenöser Infusion

Untersuchungen zur Verteilung von Äthylalkohol im Organismus

Von J. G. GOSTOMZYK, D. DILGER und K. DILGER

*Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Versicherungsmedizin der Universität Freiburg i. Br.
(Direktor: Prof. Dr. W. Spann)*

(Eingegangen am 1. August 1969)

Bei intravenöser Infusion von 0,8 g Alkohol/kg Körpergewicht in Form einer 33proz. (w/w) Lösung innerhalb von 5 oder von 14,3 Minuten wurde die Blutalkoholkonzentration im Blut der V. renalis, der V. jugularis int., in Extremitätenvenen und im arteriellen Blut bestimmt. Während der Anflutungsphase sind die Konzentrationen in dem aus Nieren und Gehirn abströmenden Blut höher als in den Extremitätenvenen. Die arterio-venösen Konzentrationsdifferenzen der Nieren und des Gehirns sind kleiner als die der Extremitäten. Die Bedeutung dieser Befunde für das Verhältnis Harnalkoholkonzentration/Blutalkoholkonzentration, für renale Clearanceuntersuchungen und weiterhin für das Verständnis der stärkeren psychophysischen Beeinflussung während der Alkoholanflutungsphase sowie für die Beurteilung von Injektionszwischenfällen wird diskutiert.

*Arterio-venous concentration differences in kidney and brain vessels during intravenous infusion
(Studies on the distribution of ethyl alcohol in the organism)*

The alcohol concentration was measured in blood from the renal vein, the jugular vein, in veins of the extremities, and in arterial blood, following the intravenous infusion of 0.8 g of alcohol per kg body weight in the form of a 33% (w/w) solution. During the influx phase, the concentration of alcohol in the blood leaving the kidneys and brain was higher than in the extremities. The arterio-venous concentration differences in kidney and brain are smaller than those in the extremities. The significance of these findings for the ratio, urinary alcohol concentration/blood alcohol concentration, for renal clearance studies, for understanding the psychophysical effect during the influx phase and the evaluation of untoward injection reactions are discussed.

Während der intravenösen Infusion entstehen im Blutstrom Konzentrationsunterschiede der verabreichten Substanz, deren Höhe von der Injektionsgeschwindigkeit abhängen. Wird z. B. eine Äthanollösung injiziert, so ist bis zum Erreichen des Konzentrationsgleichgewichtes zwischen arteriellem Blut und Gewebe in den Extremitäten die arterielle Blutalkoholkonzentration höher als die venöse (1). Konzentrationskurven im Blut der V. renalis und der V. jugularis int. zeigen einen Verlauf, der sich von dem in den Extremitätenvenen unterscheidet, wie im folgenden dargelegt werden soll. Daraus ergeben sich Rückschlüsse auf die Anflutung der injizierten Substanz in Nieren- und Hirngewebe und deren Auswirkungen auf Organfunktionen.

In den Versuchen wurden Äthanollösungen injiziert, da eine Methode der kontinuierlichen Analyse aus dem Blutstrom ausgearbeitet ist und weiterhin die Verteilung des Alkohols im Organismus von besonderem torensisch-toxikologischem Interesse ist.

Methodik

Die Bestimmung der Alkoholkonzentration im Blut erfolgte nach der automatisierten ADH¹⁾-Methode (2), wobei das zu analysierende Blut kontinuierlich durch eine im Gefäß liegende Nadel oder einen Katheter angesaugt wurde. Durch Parallelschaltung von zwei Analysenwegen konnten die arterio-venösen Konzentrationsdifferenzen am gleichen Tier ermittelt werden. Zur Ver-

hinderung der Blutgerinnung wurden jedem Tier 1500 E Li-quemin (Fa. Hoffmann La Roche) bei Versuchsbeginn in eine Ohrvene injiziert.

Die Versuche wurden an Kaninchen mit einem Körpergewicht von 2865 ± 178 g durchgeführt. Während der Versuche waren die narkotisierten Tiere ($41 \pm 12,3$ mg Nembutal/kg Körpergewicht i.v.) in Rücklage fixiert. Äthanol wurde in einer Menge von 0,8 g/kg Körpergewicht in Form einer 33proz. (w/w) wäbr. Lösung mit Hilfe einer Druckpumpe in 5 bzw. 14,3 Min. kontinuierlich injiziert. Bei Bestimmung der Alkoholkonzentration im Blut der V. renalis erfolgte die Injektion des Alkohols in eine Ohrvene. In den Versuchen, in denen Blut der V. jugularis int. analysiert wurde, erhielten die Tiere die alkoholische Lösung in eine V. femoralis injiziert.

Die arteriellen Blutalkoholkonzentrationen wurden im Blut der A. brachialis oder der A. femoralis bestimmt, wobei die Öffnung des eingebundenen Katheters zum Herzen hin zeigte. Die Alkoholkonzentrationen im Blut beider Arterien sind praktisch gleich.

Die V. renalis wurde transabdominal freigelegt und eine mit Entnahmeschlauch armierte z-förmige Kanüle in das Gefäß eingestochen. Zur Entnahme des aus dem Gehirn abfließenden Blutes wurde die V. jugularis int. von der Schädelbasis bis zur Mündung in die V. jugularis ext. frei präpariert und ein Katheter eingeschoben, dessen Öffnung zur Schädelbasis zeigte. Dieser Katheter wurde nicht eingebunden, um Abflußstauungen im Gefäß zu vermeiden.

Ergebnisse

Die aus den kontinuierlich registrierten Alkoholkonzentrationskurven im arteriellen Blut und im Blut der V. renalis gebildeten Mittelwertskurven sind in Abbildung 1 und 2 angegeben. Während der Anflutung der Alkohollösung innerhalb von 5 Min. (Abb. 1)

¹⁾ ADH = Alkohol-Dehydrogenase = Alkohol : NAD-Oxydoreduktase (EC 1.1.1.1).

Abb. 1

Gleichzeitige Bestimmung der Alkoholkonzentrationen im arteriellen Blut (A. femoralis, $n = 5$; A. brachialis, $n = 1$) und im Blut der V. renalis ($n = 6$) bei Infusion von 0,8 g Äthanol/kg Körpergewicht (33proz. (w/w) Lösung) innerhalb von 5 Min. im Tierversuch. Dargestellt sind die Mittelwertkurven aus 6 Versuchen

Abb. 2

Alkoholkonzentration im arteriellen Blut (A. femoralis, $n = 1$; A. brachialis, $n = 2$) und im Blut der V. renalis ($n = 3$) bei Infusion von 0,8 g Äthanol/kg Körpergewicht (33proz. (w/w) Lösung) innerhalb von 14,3 Min. Die Konzentrationen im Blut beider Gefäße sind gleich. Die Mittelwertkurven stammen aus 3 Versuchen

besteht zwischen den Konzentrationen im Blut der Arterie und der Vene eine geringe Differenz, dabei sind die erreichten Maximalkonzentrationen nicht signifikant verschieden ($p < 0,20$). Diese arterio-venöse Konzentrationsdifferenz war bei einer Infusionszeit von 15 Min. (Abb. 2) nicht mehr nachweisbar, die Maximalwerte sind bei längerer Infusionszeit niedriger (Tab. 1). Gegenüber den Versuchen zur Bestimmung der Konzentrationskurven im Blut der Extremitäten ($n = 12$) (1) und der V. jugularis int. ($n = 3$) lag die 60 Min. nach Beginn der Infusion beobachtete Blutalkoholkonzentration in den Versuchen mit transabdominaler Freilegung der V. renalis ($n = 9$) signifikant höher (Mittelwerte $0,80\text{‰}$ gegenüber $0,95\text{‰}$; $p < 0,001$). Offenbar führt die operative Freilegung der V. renalis mit Verdrängung der Bauchorgane zu einer Veränderung des Lösungsvolumens für den Alkohol. Auch die mittleren Maximalkonzentrationen im arteriellen Blut lagen in den Versuchen mit Punktion der V. renalis höher ($\bar{x} = 3,36\text{‰}$, $n = 6$) als bei Freilegung oberflächlicher liegender Gefäße (V. femoralis $n = 3$, V. jugularis int. $n = 3$; $\bar{x} = 2,72\text{‰}$), jedoch ist dieser Unterschied statistisch nicht zu sichern ($p < 0,50$).

Die bei Infusion von 0,8 g Alkohol/kg Körpergewicht innerhalb von 5 Min. beobachtete Differenz zwischen den Maxima der Alkoholkonzentrationen im arteriellen Blut und im Blut der V. jugularis int. (Abb. 3) ist statistisch nicht signifikant (t-Test, gepaarte Daten, $p < 0,10$). Demgegenüber waren an den Extremitäten sowohl bei Infusionszeiten von 5 Min. als auch bei solchen von 15 Min. die maximalen venösen Blutalkoholkonzentrationen signifikant niedriger als die entsprechenden arteriellen Werte (Tab. 1) (t-Test, gepaarte Daten, jeweils $p < 0,005$).

Bei Gabe einer gleich großen Alkoholmenge innerhalb von 5 Min. unterscheiden sich die Konzentrationskurven im Blut der V. jugularis int. und der V. femoralis deutlich voneinander (Abb. 3). Die jeweils bestimmten

Tab. 1

In der Tabelle sind die maximalen Blutalkoholkonzentrationen ($C_{\max}$) im arteriellen Blut und in verschiedenen Gebieten des venösen Blutstromes angegeben. Weiter wurden die arterio-venösen Konzentrationsdifferenzen ($\Delta C_{\max} = C_{\max} - V_{\max}$) während der Anflutungsphase und die Blutalkoholkonzentration 45 und 60 Min. nach Infusionsbeginn bestimmt. Aus dem individuellen Abfall der Konzentrationskurve zwischen 45–60 Min. wurde für jedes Tier die Konzentration C_0 berechnet. C_0 bedeutet die Blutalkoholkonzentration, die bei sofortiger Einstellung des Verteilungsgleichgewichtes mit der verabreichten Alkoholmenge theoretisch erreicht werden kann. Die Differenz zwischen maximaler Alkoholkonzentration ($C_{\max}$) und C_0 ist Ausdruck des von der Infusionsgeschwindigkeit abhängigen Überhöhungseffektes bei ungleicher Verteilung der injizierten Substanz im Organismus

Dauer der Alkoholinfusion (Min.)	in der Arterie		Blutalkoholkonzentration in ‰		a.-v. Differenz $\Delta C_{\max} = V_{\max} - C_{\max}$	Minuten nach Beginn		C_0 A. = V.
	$C_{\max}$	$C_{\max} - C_0$	$C_{\max}$	$C_{\max} - C_0$		45 Min.	60 Min.	
5	3,36 $\pm$ 0,64	2,21 $\pm$ 0,16	3,16 $\pm$ 0,68	2,03 $\pm$ 0,43	0,20 $\pm$ 0,26	1,05 $\pm$ 0,26	0,97 $\pm$ 0,18	1,23 $\pm$ 0,23
	A. femor. ($n = 5$) A. brachial. ($n = 1$)		V. renalis ($n = 6$)					
14,3	2,18 $\pm$ 0,37	1,02 $\pm$ 0,08	2,18 $\pm$ 0,37	1,02 $\pm$ 0,08	0,00	1,01 $\pm$ 0,07	0,96 $\pm$ 0,12	1,19 $\pm$ 0,09
	A. femor. ($n = 1$) A. brachial. ($n = 2$)		V. renalis ($n = 3$)					
5	2,86 $\pm$ 0,14	1,78 $\pm$ 0,22	2,34 $\pm$ 0,07	1,26 $\pm$ 0,07	0,52 $\pm$ 0,14	0,85 $\pm$ 0,07	0,77 $\pm$ 0,10	1,07 $\pm$ 0,12
	A. femor. ($n = 2$) A. brachial. ($n = 1$)		V. jugular. int. ($n = 3$)					
5	2,58 $\pm$ 0,30	1,52 $\pm$ 0,30	1,39 $\pm$ 0,17	0,33 $\pm$ 0,20	1,18 $\pm$ 0,14	0,87 $\pm$ 0,03	0,80 $\pm$ 0,03	1,06 $\pm$ 0,04
	A. brachial. ($n = 3$)		V. femoral. ($n = 3$)					
15,1	1,76 $\pm$ 0,13	0,61 $\pm$ 0,18	1,49 $\pm$ 0,15	0,34 $\pm$ 0,17	0,26 $\pm$ 0,08	0,92 $\pm$ 0,05	0,84 $\pm$ 0,05	1,15 $\pm$ 0,07
	A. brachial. ($n = 3$)		V. femoral. ($n = 3$)

Abb. 3

Vergleich der Alkoholkonzentrationen im Blut der V. jugularis int. ($n = 3$), in den Extremitätenvenen (V. femoralis, $n = 3$) und im arteriellen Blut (A. femoralis, $n = 2$; A. brachialis, $n = 1$) während der intravenösen Infusion von 0,8 g Äthanol/kg Körpergewicht (33proz. (w/w) Lösung) in 5 Min. Die Konzentrationskurven der V. jugularis int. und der Arterien wurden dabei jeweils während eines Versuches am gleichen Tier gewonnen. Die Konzentrationskurven für das Blut der Extremitätenvenen stammen aus weiteren Untersuchungen bei gleicher Versuchsanordnung

venösen Maximalkonzentrationen sind untereinander signifikant verschieden ($p < 0,005$).

Die mittleren Alkoholkonzentrationen, die maximalen arterio-venösen Konzentrationsdifferenzen und die aus den Abbauwerten zwischen 45 bis 60 Min. nach der Injektion errechneten C_0 -Werte sind in Tabelle 1 angegeben. C_0 bedeutet die Alkoholkonzentration im Organismus, die bei sofortiger Einstellung des Verteilungsgleichgewichtes mit der verabreichten Alkoholmenge theoretisch erreicht werden kann. Die Differenzen zwischen den beobachteten maximalen Alkoholkonzentrationen und den C_0 -Werten während der Anflutungsphase sind Ausdruck des noch nicht erreichten Verteilungsgleichgewichtes.

Diskussion

Nieren und Gehirn haben im Verhältnis zu ihrem Anteil am Körpergewicht gegenüber dem Muskelgewebe einen wesentlich höheren Anteil am Herz-Minutenvolumen. Die dafür in Tabelle 2 angegebenen, für den Menschen geltenden Zahlen (3, 19) sind als Hinweise aufzufassen, da uns entsprechende Untersuchungsergebnisse am Kaninchen nicht bekannt sind.

Das große Durchströmungsvolumen der Nieren führt eher zu einem Konzentrationsgleichgewicht des injizierten Stoffes zwischen arteriellem Blut und Nieren-

gewebe als in anderen Organen. Dadurch erreicht die vom Gewebsspiegel abhängige Konzentration im venösen Blut sehr bald die Konzentration des arteriellen Blutes. Zum Unterschied zu den für die Extremitätengefäße erhobenen Befunde (1) war bei Verlängerung der Infusionszeit des Alkohols auf 15 Min. eine arterio-venöse Konzentrationsdifferenz für die Niere nicht mehr nachzuweisen.

Bei der Bestimmung der renalen Clearance geht die Plasmakonzentration des zu untersuchenden Stoffes in die Berechnung ein. Sie wird meist im Blut aus einer Armvene bestimmt. Nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen ist, zumindest für injizierte Substanzen mit ähnlichen Lösungs- und Verteilungseigenschaften wie Äthanol, eine von der zeitweise höheren Konzentration im Nierenblut abhängige Ausscheidung des Stoffes im Harn wahrscheinlich, die nicht seiner Konzentration im peripheren Blute entspricht.

BLACKMORE und MASON haben die renale Clearance für Harnstoff, Kreatinin und Äthanol gleichzeitig bestimmt. Während die Ausscheidung von Wasser und Alkohol gut übereinstimmen, die Nieren also Alkohol nicht konzentrieren, variierte der Quotient Urinalkohol/Blutalkohol im Venenblut der Extremitätenvenen (UAK/BAK) deutlich (4). In Untersuchungen an 7652 Personen wurde eine Rate UAK/BAK von 1,54 bestimmt, jedoch mit erheblicher Streuung der Einzelwerte (5). Die Harnalkoholkonzentration liegt somit häufig über der Blutalkoholkonzentration, auch wenn der unterschiedliche Wassergehalt beider Flüssigkeiten berücksichtigt wird. Ursache dafür könnte eine gegenüber dem peripheren Venenblut erhöhte Alkoholkonzentration im Nierenblut während der Anflutungsphase des Alkohols sein. Eine stärkere Diurese während dieser Phase, durch alkoholbedingte Hemmung der Vasopressinausschüttung (6, 7), könnte diesen Effekt erhöhen. Auch nach Unfällen mit Schädel-Hirntraumen wurde eine sehr hohe Rate UAK/BAK beobachtet (8, 9). Da die Alkoholkonzentration in den Erythrocyten niedriger ist als im Plasma, kann die Rate UAK/BAK auch dadurch beeinflusst werden, daß die Hämatokritwerte im Nierenblut und im peripheren Blut verschieden sind (10). Das Verhältnis UAK/BAK ist wegen seiner erheblichen praktischen Bedeutung für die forensische Medizin Gegenstand zahlreicher Untersuchungen (11, 12, 13, 14, 15), wobei insbesondere versucht wird, von der Harnalkoholkonzentration auf die Blutalkoholkonzentration zu schließen.

Der Vergleich zwischen den beobachteten Alkoholkonzentrationen in dem aus dem Gehirn strömenden Venenblut (V. jugularis int.) und im Blut der Extremitätenvenen (Abb. 3) zeigt, daß die im Verhältnis zur Blutalkoholkonzentration im peripheren Venenblut deutlichere psychophysische Beeinflussung und die entsprechend stärkeren EEG-Veränderungen während der Anflutungsphase durch eine höhere Alkoholkonzentration im Hirngewebe bedingt sind, wie früher bereits dargelegt wurde (1). Die gegenüber dem peripheren Muskelgewebe während der Anflutungs-

Tab. 2

Anteil von Nieren, Gehirn und Skelettmuskel am Körpergewicht und ihr Anteil am Herz-Minutenvolumen in Ruhe. Die Werte geben die Verhältnisse beim Menschen wieder (3,19)

Organ	Anteil am Körpergewicht (%)	Anteil am Herz-Minutenvolumen (%)
Nieren	0,43	20
Gehirn	2,0	15
Muskulatur	39,7	15

phase erhöhte Alkoholkonzentration im Hirn- und Nierengewebe wurde auch durch Bestimmung der Gewebskonzentrationen unter Verwendung von ^{14}C -markiertem Äthanol nachgewiesen (16).

Nach dem dargelegten Verteilungsmodus lassen sich die bei schneller Injektion von Narkotika, z. B. von wasserlöslichen Barbituraten, auftretenden apnoischen Zustände (17) als Ausdruck eines schnellen Konzentrationsanstieges im Gehirn bei ungleicher Verteilung des Narkotikums im Körper erklären. Nach Unterbrechung der Injektion wird die hohe Konzentration im Gehirn bei intaktem Blutstrom innerhalb kurzer Zeit wieder

abgebaut. Möglicherweise ist der beobachtete Effekt bei zentralisiertem Kreislauf noch verstärkt.

Die Ergebnisse unterstreichen die Schwierigkeiten bei der Beurteilung von Intoxikationen und die Bedeutung einer genauen Anamnese, worauf bereits von anderer Seite hingewiesen wurde (18). Bei der Begutachtung von Injektionszwischenfällen kommt der Bestimmung des injizierten Stoffes im peripheren Venenblut hinsichtlich der Konzentration im betroffenen Organ nur begrenzte Aussagekraft zu. Bei letalen Zwischenfällen sollte immer versucht werden, die Konzentrationen in den Organen zu bestimmen.

Literatur

1. GOSTOMZYK, J. G., B. DILGER und K. DILGER, diese Z. 7, 162 (1969). — 2. LEITHOFF, H., Blutalkohol, 2, 541 (1964). — 3. KEIDEL, W. D., Physiologie, S. 96, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1967). — 4. BLACKMORE, D. J. und J. K. MASON, Med. Sci. Law, 8, 50 (1968). — 5. FROENTJES, W. und J. W. VERBURGT, Blutalkohol, 3, 476 (1966). — 6. ROBERTS, K. E., Arch. Int. Med. Chicago, 112, 154 (1963). — 7. OGOTA, M., Quart. J. Alcohol, 24, 398 (1963). — 8. ALHA, A. R. und V. TAMMINEN, J. forens. Med. 11, 3 (1964). — 9. GOSTOMZYK, J. G., B. DILGER und K. DILGER, Blutalkohol, 6, 340 (1969). — 10. PAYNE, J. P., W. D. HILL und D. G. L. WOOD, Nature, London 217, 963 (1968). — 11. WEINIG, E. und W. SCHWERD, Arch. exper. Path. Pharmac. Leipzig, 221, 243 (1954). — 12. LUNDQUIST, F., Acta pharmac. tox. (K'hn), 18, 231 (1961). — 13. COLDWELL, B. B. und G. L. GRANT, J. forens. Sci., 8, 220 (1963). — 14. PAYNE, J. P., D. V. FORSTER, D. W. HILL und D. G. L. WOOD, Brit. med. J., 3, 819 (1967). — 15. NANIKAWA, R., Yonago Acta medica, 12, 61 (1968). — 16. GOSTOMZYK, J. G. und C. STREFFER, Blutalkohol, 6, 211 (1969). — 17. KILIAN, H. und H. WEESE, Die Narkose, S. 840, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1954). — 18. OSTERHAUS, E., Med. Sachverst. 65, 117 (1969). — 19. DOCUMENTA GEIGY, Wissenschaftliche Tabellen, 7. Auflage, S. 535 (1969).

Dr. J. G. Gostomzyk
78 Freiburg i. Br.
Albertstr. 9