

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik
an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. med. et phil. K. WAGNER)

Einfluß von Medikamenten auf den Acetaldehydspiegel im Blut nach Alkoholfuhr (enzymatische Bestimmung des Acetaldehyd)*

Von

HANS-JOACHIM WAGNER

(Eingegangen am 15. November 1956)

Die Rolle, die der Acetaldehyd bis vor etwa 2 Jahrzehnten in der Toxikologie spielte, war relativ unbedeutend. Seine begrenzte industrielle Verwendung bot nur gelegentlich die Möglichkeit, die Toxicität näher zu beurteilen. Erst durch die Verwendung von Präparaten, die zusammen mit Alkoholgaben gewisse Nebenwirkungen auslösten, wurde das Interesse für den Acetaldehyd größer. In erster Linie ist von den betreffenden Präparaten hier Tetraäthylthiuramdisulfid (Antabus) zu nennen. Im Verlauf des letzten Krieges beobachteten J. HALD und E. JACOBSEN¹², daß diese Verbindung eine eigentümliche Sensibilisierung gegenüber Alkohol hervorrief. Eingehende Untersuchungen führten schließlich dazu, daß mit Antabus eine neue Behandlungsform der Trunksucht eingeleitet wurde. Von der Mehrzahl der Autoren, die sich mit dem Wirkungsmechanismus von Antabus beschäftigten, wurde eine Erhöhung des Acetaldehyds u. a. im Blut festgestellt und für die beobachteten Nebenwirkungen, durch die aber die Behandlung des chronischen Alkoholismus überhaupt erst möglich wurde, verantwortlich gemacht^{1, 6, 7, 14, 24}

Zu diesem Schluß kamen diese Autoren, nachdem Acetaldehyd ähnliche Erscheinungen hervorruft, wie sie bei der Antabus-Alkohol-Reaktion beobachtet werden: u. a. Rötung von Kopf und anderen Körperpartien, Erweiterung der Conjunktivalgefäße, Schweißausbruch, Dyspnoe, Hyperpnoe, Tachykardie, Blutdruckabfall bis zum Kollaps (selten Blutdruckanstieg), Erbrechen, Schläfrigkeit, Schlaf.

Die Richtigkeit dieser Annahme stellen aber andere deshalb in Frage, weil durch tägliche Zufuhr von Antabus und Alkohol die entsprechende Reaktion zwar progressiv verstärkt, aber durch Antabus die Toxicität des Acetaldehyds nicht erhöht wird⁴.

In tierexperimentellen Untersuchungen haben J. HALD, E. JACOBSEN und V. LARSEN sowie N. O. KJELDGAARD^{8, 13} zeigen können, daß 1. die Leber die Stelle

* Auszugsweise als Vortrag gehalten auf der 35. Tagung der Deutschen Gesellschaft für gerichtliche und soziale Medizin in Marburg a. d. Lahn (1.—3. 10. 56).

der Acetaldehydbildung nach Antabus und Alkoholgaben ist und daß 2. die Hemmung der Alkoholoxydation durch Antabus auf dem Weg der Inaktivierung einer der Leber-Aldehyddehydrasen vor sich geht, wodurch Acetaldehyd vermehrt im Organismus in Erscheinung tritt.

Bereits vor Einführung von Antabus und ähnlichen Präparaten in die Therapie der Trunksucht wurden gelegentlich abnorme Reaktionen beschrieben, die nach gemeinsamer Verabreichung von Medikamenten und Alkohol auftreten. Reaktionen, die man unter der heutigen Sicht am ehesten mit einer antabusähnlichen Wirkung in Zusammenhang bringen kann. J. NOTZ-SCHWARZ, U. WALTER sowie H. PETER^{18, 26, 19} geben die ersten Berichte über derartige Erscheinungen nach Einverleibung von pyramidonhaltigen Präparaten und Alkohol. E. LÄUPPI¹⁵ griff diese Untersuchungen 1954 wieder auf und konnte nach Verabreichung des pyramidonhaltigen Rheumapräparates Irgapyrin und Alkohol gleichfalls antabusähnliche Reaktionen, die sich zum Teil sogar bis zum Kollaps steigerten, bei verschiedenen Versuchspersonen beobachten. LÄUPPI hat hierbei auch eine Erhöhung des Acetaldehydgehaltes in der Ausatemluft gefunden. Wie groß die Zahl der Beobachtungen inzwischen geworden ist, bei denen abnorme Erscheinungen nach den verschiedensten Medikamenten und Alkoholgenuß auftraten, hat F. LICKINT¹ in einer Zusammenstellung gezeigt.

Unter den Medikamenten finden sich u. a. INH (Isonioctinsäurehydrazid), Pyramidon-, Barbitursäure- und Harnstoff-Präparate. Zwei Umstände sind es, durch die diesen Beobachtungen eine besondere Bedeutung zukommt. 1. die zunehmende Häufigkeit und 2. die Tatsache, daß es sich bei den Medikamenten, die hier eine Rolle spielen, vorwiegend um solche handelt, die ausgedehnte Verwendung finden. Vor allem sind hier die sog. harmlosen schmerzstillenden oder „beruhigenden“ Präparate zu nennen, über deren zunehmenden Verbrauch kaum noch Ausführungen gemacht zu werden brauchen. Es sei nur auf die Darlegungen von H. G. HAAS⁵ und R. SCHWEINGRUBER²³ verwiesen, die nicht nur für die Schweiz ihre Gültigkeit haben und nach denen geradezu von einem weitverbreiteten Schmerzmittelmißbrauch gesprochen werden muß. Hinzu kommt der mit steigendem Lebensstandard sich gleichzeitig erhöhende Alkoholkonsum. Dies zusammen läßt die Bedeutung erkennen, die all diesen Beobachtungen, insbesondere auf dem Gebiet der Verkehrssicherheit zukommt. Die Verbindung Alkohol und Kraftfahrer ist hier deshalb in erster Linie zu nennen, weil die ausgelösten abnormen Reaktionen, durch die die Verkehrssicherheit am Steuer eines Kraftfahrzeuges zumeist erheblich beeinträchtigt, wenn nicht sogar aufgehoben wird, bereits nach Einverleibung geringer Mengen von Alkohol (Blutalkoholspiegel zumeist weit unter 1⁰/₀₀) und entsprechendem Medikament zustande kamen.

In all diesen Fällen deckte sich das Erscheinungsbild, das die Betroffenen boten, weitgehend mit dem nach Antabus-Alkoholgaben, so daß sich ein Eingehen auf Einzelheiten erübrigt. Zum Teil traten auch Reaktionen auf, die einen mehr oder weniger ausgeprägten psychotischen Charakter hatten, andere Zustände waren von epileptiformen Anfällen begleitet. Solche Erscheinungen wurden jedoch auch im Verlauf der Antabus-Alkoholreaktion beobachtet²².

Zusammenfassend ergibt sich zu diesem Punkt, daß die nach Antabus und Alkohol auftretenden Erscheinungen, für die allgemein eine Erhöhung des Acetaldehydspiegels im Blut verantwortlich gemacht wird, weitgehend denen gleichen, wie sie nach Einverleibung von den vorgenannten Medikamenten und Alkohol beobachtet wurden.

Es erschien deshalb die Fragestellung gerechtfertigt. Kommt es nach Verabreichung von Medikamenten der oben erwähnten Gruppen und Alkohol zu einer Erhöhung des Acetaldehydgehaltes im Blut?

Bereits eingangs konnte gezeigt werden, daß zwar überwiegend die Meinung besteht, alle hier in Frage kommenden Nebenreaktionen seien im wesentlichen auf eine Erhöhung des Acetaldehydspiegels u. a. im Blut zurückzuführen, daß jedoch auch andere Auffassungen vertreten werden. Uneinheitlich sind auch die Befunde der verschiedensten Autoren über die Höhe des gebildeten Acetaldehyds. Selbst die Angaben über die Normalwerte beim Menschen und bei verschiedenen Tieren differieren erheblich. So hat u. a. K. HINSBERG⁹ die in der Literatur genannten Werte über den Gehalt des Bluteserums an Acetaldehyd mit 0,05—0,5 mg-% beim Menschen angegeben. Diese große Spanne für den sog. Normalgehalt an Acetaldehyd läßt sich nur durch die verschiedenen Nachweismethoden erklären, mit denen untersucht wurde.

Hinsichtlich der Höhe der Acetaldehydwerte nach Antabus-Alkohol teilen J. HALD, E. JACOBSEN und V. LARSEN mit, daß im Blut von Kaninchen in Abhängigkeit von der Antabus- und Alkoholdosierung bis zu 2,45 mg-% Acetaldehyd auftreten. Die Normalwerte werden mit 0—0,3 mg-% angegeben. Die Sättigungsgrenze, bei der eine Steigerung des Acetaldehydgehaltes im Blut nicht mehr möglich ist, scheint 18 Std nach 0,4—0,5 mg/g erreicht zu sein⁷.

Andere Autoren fanden eine wesentlich geringere bzw. gar keine Erhöhung des Acetaldehydgehaltes im Blut der betreffenden Tiere (vgl. hierzu H. POLET²⁰). Diese nicht unerheblich voneinander abweichenden Befunde lassen sich gleichfalls nur durch die Tatsache erklären, daß verschiedene Untersuchungsmethoden zur Bestimmung des Acetaldehyd herangezogen wurden. Im wesentlichen fand die Methode nach STORZ²⁵, bei der nach vorausgegangener Destillation und durchgeführten Zwischenreaktionen die mit p-Oxybiphenyl entstandene Farbintensität kolorimetrisch gemessen wird, und die nach TH. BURBRIDGE und Mitarbeiter³ Anwendung. Bei dem letzteren Verfahren werden sog. Conway-Gefäße (Diffusionskammern) benutzt und der entstandene Acetaldehyd an Semicarbazid gebunden und als Acetaldehyd-Semicarbazon photometrisch bestimmt. Beide Methoden sind zudem nicht spezifisch für Acetaldehyd. Andere Aldehyde und Ketone werden miterfaßt. Nach dieser Sachlage erschien es wünschenswert die Versuche mit einer für Acetaldehyd spezifischen Methode zu reproduzieren und die neue Fragestellung hiermit anzugehen.

Die von H. HOLZER¹⁰ und unabhängig von diesem von F. RITZEL²¹ erarbeitete enzymatische Testmethode unter Verwendung von Alkoholdehydrogenase (ADH) und reduziertem Diphosphopyridinnucleotid (DPN-H) für Acetaldehyd erschien hierzu am besten geeignet. Mit einer gewissen Modifikation² wurde diese von uns benutzt.

In Anbetracht der gelegentlich im Verlauf der Antabus-Alkoholkur eingetretenen tragischen Zwischenfälle haben wir vorerst von der Hinzuziehung von Versuchspersonen Abstand genommen und die Experimente auf solche mit Tieren beschränkt. Auch wenn die Aussagekraft damit eingengt wird, erscheint uns eine solche Maßnahme so lange als gerechtfertigt, solange nicht geklärt werden kann, worauf letztlich die Todesfälle bei zum Teil jungen und offenbar organgesunden Menschen zurückzuführen sind. Trotz sorgfältigster Einhaltung aller Vorsichtsmaßnahmen (eingehende Untersuchung, exakte Dosierung von Antabus und geringe Alkoholgaben) ließen sich tödlich verlaufende Zwischenfälle, die unter dem Bild des akuten Kreislaufversagens auftraten, nicht vermeiden²².

Versuche

Als Versuchstiere fanden männliche Ratten im Gewicht von je etwa 200 g Verwendung.

Die Tiere erhielten $\frac{1}{2}$ Std vor Beendigung der Versuche 5 mg Vetrenpulver in 0,2 cm³ H₂O gelöst intramuskulär. Nach Tötung und Entblutung ließen sich hierdurch mühelos etwa 3 cm³ Blut gewinnen. Sofern die Untersuchung des Blutes unmittelbar danach erfolgt, braucht kein weiterer Zusatz von gerinnungshemmenden Substanzen zu erfolgen, im anderen Fall empfiehlt es sich in Anbetracht der relativ geringen Blutmenge, die gewonnen wird, einige Körnchen einer Oxalatverbindung hinzuzufügen. Das Blut wurde sofort in den Kühlschrank verbracht und bis unmittelbar zum Ansatz für die Bestimmung dort aufbewahrt.

In eingehenden Vorversuchen konnten im Serum der Tiere in der Mehrzahl der Fälle kein Acetaldehyd gefunden werden. Nur vereinzelt waren Werte bis zu 0,09 mg-% an Acetaldehyd zu erhalten. Auch nach wechselnden Gaben von alkoholischen Lösungen mit der Schlundsonde, durch die bis zu 1,5 $\frac{0}{100}$ Alkohol im Blut hervorgerufen wurde, war ein anderes Resultat nicht erzielbar.

Es muß also davon ausgegangen werden, daß sich nach Bestimmung mit der enzymatischen Methode normalerweise im Blutserum der Ratte allerhöchstens Werte bis zu 0,09 mg-% feststellen lassen.

Für die eigentlichen Versuche wurden die Tiere in Gruppen zu je 10 aufgeteilt. Bei gleichbleibender Alkoholdosierung (1,5 g/kg in 20% iger Lösung mit der Schlundsonde verabreicht) wurde der Acetaldehydgehalt im Serum nach folgenden Versuchsordnungen überprüft.

1. Zweimalige Einzeldosis von je 250 mg/kg Antabus, 7 Std bzw. 1 Std vor Alkoholgabe, p. o.

In allen Versuchsordnungen wurden die Tiere $\frac{1}{2}$ Std nach Einverleibung des Alkohols mit massiv in einem Behälter einströmenden Leuchtgas getötet. Durch Kontrollen (Tötung durch Nackenschlag bzw. Chloroform) konnte festgestellt werden, daß die Tötung mit CO keinen Einfluß auf die Höhe der zu ermittelnden Acetaldehydwerte ausübt. Als Zeitpunkt der Tötung wurde $\frac{1}{2}$ Std nach Alkohol-

zufuhr deshalb gewählt, weil auch hier in Vorversuchen festgestellt werden konnte, daß die mit dem für Alkohol spezifischen Fermentverfahren (ADH-Methode) bestimmten Werte im Blut zumeist noch über $10/_{00}$ lagen.

2. Eine 3tägige Verabreichung von je 2 Einzeldosen Antabus in Höhe von je 500 mg/kg (Zeiträume wie unter 1) p. o.

Nach den veröffentlichten Erfahrungen über abnorme Alkoholreaktionen nach verschiedenen Medikamenten und Alkohol wurden zunächst Versuche mit folgenden Präparaten durchgeführt: Butazolidin (als Vertreter einer neuen Pyrazolkörperklasse), Irgapyrin (pyramidonhaltiges Präparat), Luminal (als Vertreter der Barbitursäurederivate), Rimifon (als INH-Präparat) und Phenacetin. Die Dosierungen der einzelnen Verbindungen wurde bewußt hoch und damit zum Teil im Bereich des toxischen liegend gewählt, um zunächst einen Überblick über das mögliche Ausmaß an Acetaldehydbildung zu bekommen (vgl. Ausführungen über Sättigungsreaktionen nach Antabus-Alkohol).

3. Zweimalige Einzeldosis von 0,5 cm³/kg der handelsüblichen Butazolidinlösung intramuskulär (20% ig) 7 Std bzw. 1 Std vor Alkoholgabe.

4. Dreitägige Verabreichung von je 2 Einzeldosen Butazolidin à 0,5 cm³/kg intramuskulär.

5. Einmal 0,5 cm³/kg der handelsüblichen Irgapyrin-Lösung (30% ig) intramuskulär 7 Std und einmal 0,25 cm³/kg 1 Std vor Alkoholgabe).

6. Drei Tage lang täglich einmal 0,5 cm³/kg und einmal 0,25 cm³/kg Irgapyrin-Lösung intramuskulär.

7. Sieben Stunden vor Alkoholgabe 75 mg/kg Luminal p. o., 1 Std vorher 25 mg/kg p. o.

8. Dreitägige Zufuhr von Luminal (20% ige Lösung) intramuskulär täglich 2mal 0,25 cm³/kg.

9. Sieben Stunden vor Alkoholgabe 10 mg/kg Rimifon intramuskulär 1 Std vorher die gleiche Dosierung.

10. Dreitägige Injektion von 2mal täglich 10 mg/kg Rimifon intramuskulär.

11. Sieben Stunden vor Alkoholzufuhr 75 mg/kg Phenacetin p. o. und 1 Std vorher 50 mg/kg.

12. Dreitägige Einverleibung von 2mal täglich 75 mg/kg Phenacetin p. o.

Ergebnisse

Die Beobachtung der Tiere nach der jeweiligen Alkoholzufuhr ergab, daß lediglich bei den mit Antabus (sowohl nach eintägiger als auch nach dreitägiger Verabreichung) vorbehandelten Tieren insofern eine Änderung feststellbar war, als die Atemfrequenz erheblich anstieg und die Atemtiefe größer wurde. Andere Auffälligkeiten konnten weder bei dieser noch bei einer anderen Tiergruppe nach Medikament und Alkoholgabe registriert werden, wenn man von den deutlich wahrnehmbaren Zeichen der Alkoholbeeinflussung absieht.

In Vorversuchen wurde bei der Mehrzahl der nicht mit Medikamenten behandelten Tiere (10 von 15) keine Acetaldehydkonzentration im Blutserum gefunden. Bei den restlichen Tieren entsprach die größte Extinktionsdifferenz einem Wert von 0,09 mg-%. Nach ein- und dreitägiger Einverleibung von Medikamenten und nachfolgender Alkoholgaben konnten folgende Acetaldehydmengen gemessen werden.

Acetaldehydgehalt im Blutserum

Versuchsordnung	1	Antabus	(1 Tag)	0,1—0,3 mg-%
Versuchsordnung	2	Antabus	(3 Tage)	0,22—0,26 mg-%
Versuchsordnung	3	Butazolidin	(1 Tag)	0,16—0,19 mg-%
Versuchsordnung	4	Butazolidin	(3 Tage)	0,08—0,1 mg-%
Versuchsordnung	5	Irgapyrin	(1 Tag)	0,14—0,16 mg-%
Versuchsordnung	6	Irgapyrin	(3 Tage)	0 mg-%
Versuchsordnung	7	Luminal	(1 Tag)	0,1—0,19 mg-%
Versuchsordnung	8	Luminal	(3 Tage)	0 mg-%
Versuchsordnung	9	Rimifon	(1 Tag)	0—0,1 mg-%
Versuchsordnung	10	Rimifon	(3 Tage)	0 mg-%
Versuchsordnung	11	Phenacetin	(1 Tag)	0—0,1 mg-%
Versuchsordnung	12	Phenacetin	(3 Tage)	0,1—0,2 mg-%

Die gleichzeitig gemessenen Alkoholwerte lagen zwischen 1—1,5⁰/₁₀₀.

Diskussion

Die Überprüfung der Acetaldehydmengen im Blutserum unbehandelte Ratten ergab mit der enzymatischen Bestimmung in der Mehrzahl der Fälle keine meßbaren Werte. Die höchste gemessene Konzentration betrug 0,09 mg-%, dabei ist die Empfindlichkeit der benutzten Methode groß genug, um Acetaldehydmengen zwischen 0,05 und 0,1 mg-% noch nachweisen zu können. In diesem Zusammenhang sei bemerkt, daß auch in den bisher überprüften menschlichen Blutseren mit dieser spezifischen Methode keine meßbaren Acetaldehydkonzentrationen gefunden werden konnten. Die gleichen Untersuchungsergebnisse wurden, wie uns aus persönlichen Mitteilungen bekannt ist, von der biochemischen Abteilung der Firma Boehringer, Mannheim, die mit den Würzburger Universitätskliniken zusammenarbeitet, erzielt.

Nachdem wir mit dem enzymatischen Bestimmungsverfahren weder die Höhe der bisher in der Literatur mitgeteilten Acetaldehydkonzentrationen im Normalserum, noch diejenige nach Behandlung mit Alkohol und Antabus bestätigen konnten, neigen wir zu der Auffassung, daß die bisher mitgeteilten Werte nicht allein durch Acetaldehyd ausgelöst wurden, sondern möglicherweise durch andere intermediäre Stoffwechselprodukte mitbedingt waren, die bei den relativ unspezifischen Nachweisverfahren miterfaßt wurden.

Selbst unter Einhaltung der Sättigungsdosis von Alkohol und Antabus betrug die bei Ratten gemessene Konzentration im Höchstfall 0,3 mg-%. Demgegenüber betragen die unter den gleichen Bedingungen bisher gemessenen Konzentrationen (u. a. J. HALD, E. JACOBSEN und V. LARSEN⁷) über 2 mg-%. In der Auffassung, daß möglicherweise andere Stoffwechselprodukte die bisher bekannten Werte beeinflussten, werden wir durch die Tatsache bestärkt, daß R. LECOQ und Mitarbeiter¹⁶ mit einem für Brenztraubensäure spezifischen Nachweisverfahren nach

Antabus und Alkohol Werte bis zu 2,7 mg-% im Blut von Kaninchen fanden. Demgegenüber werden die Normalwerte mit 0,5—0,78 mg-% angegeben. Es ist somit zumindest nicht auszuschließen, daß die Höhe der bisher mitgeteilten und teils bis zu 2,45 mg-% betragenden Acetaldehydwerte nach Alkohol-Antabusgaben zum Teil durch Brenztraubensäure mitbedingt waren.

Nach diesen Untersuchungsergebnissen ergibt sich die Notwendigkeit, die Frage zu überprüfen, inwieweit die als Wasserstoffacceptor eine Rolle spielende Brenztraubensäure auch bei dem Zusammentreffen von Medikamenten und Alkohol bei der festgestellten Hemmung der Alkoholoxydation eine Bedeutung besitzt. Sollten sich auch hier erhebliche Erhöhungen der Brenztraubensäurewerte feststellen lassen, dann muß daran gedacht werden, daß möglicherweise ein Teil der beobachteten Sensibilisierungserscheinungen gegenüber Alkohol auf einen übermäßigen Brenztraubensäureanstieg im Blut zurückzuführen ist und somit ein Zusammenwirken von Acetaldehyd und Brenztraubensäure das Gesamtbild der beobachteten Nebenwirkungen hervorruft.

Vorerst berechtigen die an Ratten gewonnenen Ergebnisse unter Berücksichtigung dessen, daß die Anzahl der Versuchstiere in den einzelnen Gruppen beschränkt war, nur zu der Feststellung, daß eine gegenüber der Norm erhöhte Bildung von Acetaldehyd auch nach einigen Medikamenten ebenso wie nach Antabus und Alkohol resultieren kann. Sowohl nach Butazolidin-Irgapyrin-, Luminal- als auch nach Phenacetin-Alkoholgaben besteht zumindest im Organismus der Ratte die Möglichkeit, daß hierdurch eine mehr oder minder große Acetaldehydbildung eventuell durch eine Hemmung der Alkoholoxydation zustande kommen kann und Nebenwirkungen die Folge sind, wie sie von der Antabus-Alkoholreaktion her bekannt sind. Diese Feststellung steht in Übereinstimmung mit den beim Menschen beobachteten Erscheinungen nach Aufnahme der entsprechenden Medikamente und Alkohol. Inwieweit auch die beim Menschen festgestellte antabusähnliche Wirkung nach INH-Präparaten und Alkohol gleichfalls auf eine Erhöhung des Acetaldehyd im Blut zurückzuführen ist oder andere Stoffwechselfvorgänge hierfür verantwortlich zu machen sind, muß vorerst dahingestellt bleiben. Im Tierexperiment konnte bei der hier eingehaltenen Versuchsanordnung eine eindeutige Erhöhung von Acetaldehyd nach Rimifon und Alkohol nicht festgestellt werden.

Auch wenn die am Tier gewonnenen Ergebnisse nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden können, so lassen sich hier aber doch soviel Parallelen zu den klinischen Beobachtungen ziehen, daß insbesondere Kraftfahrer vor einem, wenn auch nur relativ geringen, Alkoholgenuß gewarnt werden müssen, wenn zuvor pyrazolhaltige (Butazolidin, Irgapyrin) barbitursäurehaltige (Luminal) bzw. phenacetin-haltige Präparate verabreicht wurden.

Zusammenfassung

Mit einer enzymatischen und damit spezifischen Bestimmung des Acetaldehyd in Körperflüssigkeiten konnte folgendes festgestellt werden.

1. Im Blutserum von Ratten konnte in der Mehrzahl der Fälle keine Acetaldehydkonzentration bestimmt werden, im Einzelfall jedoch bis zu 0,09 mg-%. Die bisher in der Literatur angegebenen Normwerte hinsichtlich des Acetaldehydgehaltes, die aber mit relativ unspezifischen Methoden bestimmt worden waren, ließen sich an Ratten nicht bestätigen.

2. Die bisher mitgeteilten Konzentrationen an Acetaldehyd nach Verabreichung einer Sättigungsdosis von Antabus und Alkohol liegen über 2 mg-%. Auch bei Überprüfung dieser Versuchsanordnung konnte niemals die Höhe dieser Werte bestätigt werden. Im Höchstfall fanden sich bis zu 0,3 mg-%. Auch nach Einverleibung von pyrazolhaltigen (Butazolidin, Irgapyrin), barbitursäurehaltigen (Luminal) Präparaten und Phenacetin konnte ein über der Norm erhöhter Acetaldehydspiegel im Blut von Ratten festgestellt werden. Die Konzentrationen lagen zwischen 0,1 und 0,2 mg-%.

Es wird gefolgert, daß möglicherweise die bisherigen für Acetaldehyd relativ unspezifischen Nachweismethoden auch andere intermediäre Stoffwechselprodukte (eventuell Brenztraubensäure) miterfaßten, was in weiteren Untersuchungen geklärt werden soll.

Im Zusammenhang mit den vorliegenden Untersuchungsergebnissen und den beim Menschen beobachteten Nebenwirkungen nach den hier in Frage kommenden Medikamenten und Alkohol werden insbesondere Kraftfahrer gewarnt auch nur geringe Mengen Alkohol zu trinken, wenn zuvor eine Einnahme der genannten Medikamente stattfand.

Literatur

- ¹ ASMUSSEN, E., J. HALD u. V. LARSEN: The pharmacological action of acetaldehyde on the human organism. *Acta pharmacol.* (Københ.) **4**, 311—320 (1948). — ² BRAHM-VOGELSANGER, A., u. H.-J. WAGNER: Modifizierte enzymatische Bestimmung von Acetaldehyd im Blutserum. *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* (im Druck). — ³ BURBRIDGE, TH. N., CH. H. HINE and A. F. SCHICK: A simple spectrophotometric method for the determination of acetaldehyde in blood. *J. Labor. a. Clin. Med.* **35**, 983—987 (1950). — ⁴ CHILD, G. P., M. CRUMG and P. LEONARD: *Quart. J. Stud. Alcohol* **13**, 571—582 (1952). — ⁵ HAAS, H. G.: Schmerzmittelmißbrauch. *Schweiz. med. Wschr.* **1956**, 401—407. — ⁶ HALD, J., and E. JACOBSEN: The formation of acetaldehyde in the organism after ingestion of antabuse. *Acta pharmacol.* (Københ.) **4**, 305—310 (1948). — ⁷ HALD, J., E. JACOBSEN and V. LARSEN: Formation of acetaldehyde in the organism in relation to dosage of antabuse and to alcohol-concentration in blood. *Acta pharmacol.* (Københ.) **5**, 179—188 (1949). — ⁸ HALD, J., E. JACOBSEN and V. LARSEN: Acetaldehyde metabolism during antabuse-treatment. *Acta pharmacol.* (Københ.) **5**, 285—308 (1949). — ⁹ HINSBERG, K.: Lympe und verwandte Körperflüssigkeiten. Im Handbuch der physiologischen Chemie, herausgeg. von B. FLASCHENTRÄGER u. E. LEHNARTZ, Bd. II/1a, S. 572. Berlin-Göttingen-Heidelberg 1954. — ¹⁰ HOLZER, H., u. G. SCHULTZ: Zusammenhang zwischen Wachstum und aerober Gärung. *Biochem. Z.* **326**, 385—404 (1955). —

¹¹ JACOBSEN, E.: Is acetaldehyde an intermediary product in normal metabolism? *Biochem. et Biophysica Acta* **4**, 330—334 (1950). — ¹² JACOBSEN, E.: Die Behandlung von Alkoholismus mit Antabus. *Dtsch. med. Wschr.* **1950**, 646ff. — ¹³ KJELDGAARD, N. O.: Inhibition of aldehyde oxidase from liver by tetraethylthiuramdisulphide. *Acta pharmacol. (Københ.)* **5**, 397—403 (1949). — ¹⁴ LARSEN, V.: The effect on experimental animals of antabuse in combination with alcohol. *Acta pharmacol. (Københ.)* **4**, 321—332 (1948). — ¹⁵ LÄUPPI, E.: Antabusähnliche Wirkung von Irgapyrin. *Schweiz. med. Wschr.* **1954**, 1281ff. — ¹⁶ LECOQ, R.: Zit. nach H. STAUB, Beiträge zum Antabus-Problem. *Helvet. physiol. Acta* **13**, 141—155 (1955). — ¹⁷ LICKINT, F.: Über die Auslösung abnormer Alkohol-Reaktionen durch Medikamente. *Beitr. Fürsorge u. Forsch.* **1956**, Nr 4, 1—9. — ¹⁸ NOTZ-SCHWARZ, J. v.: Über den Verlauf der Blutalkoholkurven bei Verabreichung von Coffein, Cardiazol, Pyramidon und Insulin. *Med. Inaug.-Diss. Gießen* 1938. — ¹⁹ PETER, H.: Alkohol und Sedativa. *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **31**, 113 (1939). — ²⁰ POLET, J.: Influence of Disulfiram (Antabuse TETD) on the metabolism of radioactive $\text{CH}_3\text{C}^{14}\text{H}_2\text{OH}$ and acetaldehyde in mice. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **107**, 109ff (1956). — ²¹ RITZEL, F.: Unveröffentlichte Mitteilung der C. F. Boehringer und Söhne, Biochem. Abteilung Mannheim. — Ferner persönliche Mitteilung, für die wir dem Autor unseren verbindlichsten Dank aussprechen. — ²² SOLMS, H.: Synopsis der Zwischenfälle und ihre Verhütung bei der Antabusbehandlung des chronischen Alkoholismus. *Schweiz. med. Wschr.* **1951**, 343. — ²³ SCHWEINGRUBER, R.: Probleme der chronischen Vergiftung mit kombinierten Phenacetinpräparaten. *Schweiz. med. Wschr.* **1955**, 1162—1166. — ²⁴ STAEHELIN, J. E., u. H. SOLMS: Antabus bei chronischem Alkoholismus. *Schweiz. med. Wschr.* **1951**, 296. — ²⁵ STOTZ, E.: *J. of Biol. Chem.* **148**, 585 (1943). Zit. nach K. DIMROTH, Aldehyde und Ketone in HOPPE-SEYLER/THIERFELDER, *Handbuch der physiologisch- und pathophysiologisch-chemischen Analyse*, herausgeg. von K. LANG u. E. LEHNARTZ, 10. Aufl., Bd. III/1, S. 387. Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955. — ²⁶ WALTER, U.: Über die Beeinflussbarkeit des Alkoholgehaltes im Blut durch Arzneimittel. *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **30**, 243 (1938).

Dr. med. HANS-JOACHIM WAGNER, Institut für gerichtliche Medizin
der Universität Mainz, Stadtkrankenhaus