

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

## **Beeinflussung des intermediären Stoffwechsels durch verschiedene Medikamente und nachfolgende Alkoholgaben\***

Von

**HANS-JOACHIM WAGNER**

*(Eingegangen am 25. Juni 1957)*

In früheren tierexperimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß eine Reihe von chemisch völlig verschiedenartigen Medikamenten nach Zufuhr von Alkohol in der Lage ist, eine Erhöhung des Acetaldehydspiegels im Blut des betreffenden Tieres (Ratten) zu bewirken (H. J. WAGNER). Die Anregung zu diesen Untersuchungen war durch die sich häufende Zahl an klinischen Beobachtungen über abnorme Erscheinungen nach Einverleibung von Medikamenten (unter anderem Isonicotinsäurehydrazid-, Pyramidon-, Barbitursäure- und Harnstoff-Präparate) und nachfolgenden oder zwischenzeitlichen Alkoholgenuß gegeben worden. Die Symptome, die im Verlauf derartig abnormer Reaktionen auftraten, gaben Veranlassung, diese am ehesten mit einer antabusähnlichen Wirkung der betreffenden Medikamente in Zusammenhang zu bringen. Die Ergebnisse der tierexperimentellen Untersuchungen bestätigen diese Auffassung insofern, als tatsächlich eine Erhöhung des Acetaldehydspiegels im Blut der Versuchstiere gegenüber den Kontrollen auftrat. Im Rahmen dieser Untersuchungen mußte jedoch die Feststellung getroffen werden, daß das Ausmaß der Acetaldehydanhäufung nach Medikament- und Alkoholzufuhr im Höchstfall 0,16—0,19 mg-% betrug [unter anderem zweimalige Einzeldosis von 0,5 cm<sup>3</sup>/kg der handelsüblichen Butazolidinlösung (20%ig) intramuskulär 7 Std bzw. 1 Std vor Alkoholgabe]. Selbst nach einer dreitägigen Einverleibung (p. o.) von je 2 Einzeldosen Antabus je 500 mg/kg und anschließender Zufuhr von Alkohol (1,5 g/kg in 20%iger Lösung mit der Schlundsonde) konnten im Gegensatz zu anderen Autoren (unter anderem J. HALD (1), E. JAKOBSEN und V. LARSEN), die hierbei zu meist Acetaldehydkonzentrationen von über 2 mg-% festgestellt hatten, nur solche bis zu 0,3 mg-% ermittelt werden. Die eigenen Untersuchungen wurden mittels einer enzymatischen Bestimmung des Acetaldehyds im Blut durchgeführt (A. BRAHM-VOGELSANGER u. H. J. WAGNER),

\* Auszugsweise als Vortrag gehalten auf der 36. Tagung der Deutschen Gesellschaft für gerichtliche und soziale Medizin in Heidelberg (3.—4. 6. 57).

wohingegen die zuvor genannten und andere Autoren die für Acetaldehyd nicht spezifischen Methoden nach E. STOTZ sowie nach TH. BURBRIDGE, CH. H. HINE und A. F. SCHICK benutzten.

Nachdem mit der enzymatischen Bestimmung ferner weder die Höhe der bisher in der Literatur mitgeteilten normalen Acetaldehydkonzentrationen im Blutserum noch diejenigen nach Behandlung mit Alkohol und Antabus bestätigt werden konnten, wurde die Vermutung ausgesprochen, 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.

Bei den weiter unten beschriebenen Versuchen wurde das Verhalten der Brenztraubensäure (BTS) im Serum von Ratten beobachtet, die mit den zuvor genannten Präparaten und Alkohol behandelt worden waren. Das Augenmerk richtete sich zunächst deshalb auf die BTS, weil sie einerseits im Zentrum der wesentlichen Stoffwechselfvorgänge steht (auch wenn sie vorwiegend mit dem Kohlenhydratstoffwechsel verknüpft ist) und andererseits bei fast allen schweren Stoffwechselstörungen im erhöhten Maße im Serum nachweisbar ist. Es erübrigt sich fast darauf hinzuweisen, daß eine Hyperpyruviämie keinesfalls bedeutungslos und vorwiegend durch Symptome gekennzeichnet ist, wie sie bei einer allgemein azidotischen Stoffwechsellaage zu beobachten sind.

Nach K. STUHLFAUTH und Mitarbeitern sind 3—5 g BTS — innerhalb von 120 min intravenös im Dauertropfverfahren infundiert — in der Lage, Übelkeitserscheinungen bei einem organgesunden erwachsenen Menschen auszulösen. Die klinischen Untersuchungen von V. FRIEDBERG u. K. DIEMER; F. GASTALDI; F. LASCH; E. LODIGIANI; S. MARKEES; G. STROHMEYER und Mitarbeitern; G. RICCI und F. MINGRINO sowie die von L. VITACCA und R. PAGANO haben unter anderem gezeigt, daß bei vielen Erkrankungen und Intoxikationen, die mit Stoffwechselstörungen verbunden sind, eine Korrelation zwischen klinischem Verlauf und Verhalten des BTS-Spiegels im Serum besteht. Das heißt, daß es bei einer Verschlechterung des Zustandsbildes zu einer Erhöhung und bei einer Besserung desselben zu einer Senkung der BTS-Werte kam. Diese Beobachtungen wurden unter anderen bei Patienten mit chronischen Leberschäden, schwerem Diabetes mellitus, bei Patientinnen mit Hyperemesis gravidarum und Eklampsie, bei Kranken mit Diphtherie, Typhus abdominalis, toxischem Scharlach, Nephritis, Tetanus, Meningitis tbc. und ferner im Verlauf von Intoxikationen u. a. durch Schlafmittel und Kohlenoxydgas gemacht. Hinsichtlich des quantitativen Effektes kann gesagt werden, daß die höchsten BTS-Werte offenbar im Präkoma und im Coma diabeticum festgestellt wurden (nach F. LASCH zum Teil über 4 mg-%).

Die in der Literatur festgehaltenen Normalwerte an BTS im Serum des menschlichen Blutes werden mit 0,4—0,8 mg-% angegeben (K. LANG). In diesem Zusammenhang gewinnt die Arbeit von G. STROHMEYER und Mitarbeitern besondere Bedeutung, weil die Bestimmung der BTS hierbei auf enzymatischem und damit spezifischem Wege geschah. Die BTS-Werte liegen danach normalerweise bei  $0,77 \text{ mg-\%} \pm 0,25 \text{ mg-\%}$ . Bei Kranken mit chronischen Leberschäden stiegen die mit dieser Methode ermittelten Werte, mit der auch wir arbeiteten, auf  $2,09 \pm 0,90 \text{ mg-\%}$  an.

Weiterhin gab die Tatsache, daß beispielsweise Butazolidin allein gegeben bereits die Oxydation der BTS hemmt, Veranlassung, das Verhalten der BTS im Serum nach Gaben verschiedener Medikamente und Alkohol zu überprüfen, nachdem sich unter den betreffenden Präparaten auch solche der Pyrazolreihe befanden. Auf die diesbezüglichen *in vitro*-Versuche von K. H. BÄSSLER und K. LANG sowie von E. EXER, die mit Butazolidinkonzentrationen bis zu 10 mg-% arbeiteten, sei hingewiesen. Auch J. HILLER und E. STRAUSS kamen zu dem Ergebnis, daß das gleiche Präparat, ferner Irgapyrin und Amidopyrin bei Konzentrationen von 16; 30 bzw. 38 mg-% in der Lage sind, den Kohlenhydratstoffwechsel von Leberhomogenaten zu hemmen, wobei es sich nach Auffassung dieser Autoren aller Wahrscheinlichkeit nach um eine Fermentblockade handelt.

Durch 3 wesentliche Beobachtungen wurde somit das Interesse auf die BTS gelenkt: 1. durch die Tatsache, daß bei früheren eigenen Untersuchungen mit einer enzymatischen Bestimmung des Acetaldehyds im Blut von Ratten die Ergebnisse anderer Autoren im Verlauf von Alkohol-Antabus-Arbeiten nicht bestätigt werden konnten, wodurch die Vermutung aufkam, daß evtl. noch andere intermediäre Stoffwechselprodukte beim Zustandekommen der Alkohol-Antabus-Reaktion und auch der abnormen Erscheinungen nach Einverleibung verschiedener Medikamente und Alkohol beteiligt sind;

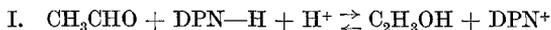
2. durch die zentrale Bedeutung, die der BTS im intermediären Stoffwechsel zukommt und durch die zahlreichen Beobachtungen über zum Teil beträchtliche Erhöhung der BTS-Werte im Serum im Verlauf von Stoffwechselstörungen mit verschiedenartigen Ursachen;

3. durch die Untersuchungen anderer Autoren über die Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels durch Pyrazolonderivate allein, die auch unter den Präparaten zu finden sind, von denen abnorme Reaktionen nach Alkoholgenuß beschrieben wurden.

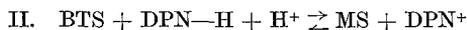
### Versuche

Als Versuchstiere fanden männliche Ratten im Gewicht von je etwa 200 g Verwendung. Nach Beendigung der Versuche wurden die Tiere durch Nackenschlag und Durchtrennung der großen Halsgefäße getötet und entblutet. Das Blut wurde sofort in den Kühlschrank gebracht und bis unmittelbar zum Ansatz für die Bestimmung dort aufbewahrt.

Zur Ergänzung der früheren Untersuchungen wurde im Blut aller Tiere der Acetaldehydgehalt auf enzymatischem Wege (A. BRAHM-VOGELSANGER und H. J. WAGNER) erneut bestimmt und im Anschluß daran, d. h. nach Ablauf der Reaktion:



wurden 0,01 cm<sup>3</sup> Milchsäuredehydrogenase (MDH-Boehringer 15 145) in die Cuvette eingebracht, um die Reaktion:



zu bewirken. Infolge des bereits bei der Acetaldehydbestimmung im Überschuß zugefügten DPN-H, das trotz Ablauf der Reaktion (I) noch ausreichend zur Verfügung stand, genügte das Hinzufügen von MDH, wie Kontrolluntersuchungen ergaben, bei denen die Bestimmung des Acetaldehyd und der Brenztraubensäure

in getrennten Arbeitsgängen mit dem gleichen Untersuchungsmaterial durchgeführt worden war.

Die Reaktion I wird durch ADH, die Reaktion II durch MDH katalysiert. Das im Verlauf der Reaktionen I und II als Wasserstoffdonator fungierende DPN—H wird in stöchiometrischem Verhältnis (z. B. 1 Mol DPN—H auf 1 Mol BTS) umgesetzt. Es dient als Meßgröße. Hinsichtlich der Erstellung einer Eichkurve kann unter anderem auf die Arbeitsvorschriften der Firma *C. F. Boehringer u. Söhne, Mannheim*<sup>1</sup> bei enzymatischen Bestimmungen hingewiesen werden.

In eingehenden Vorversuchen wurde im Serum der Ratten normalerweise ein Gehalt von  $1,2 \pm 0,15$  mg-% BTS festgestellt. Meßbare Acetaldehydwerte wurden in der überwiegenden Zahl der Seren nicht ermittelt.

Nach wechselnden alleinigen Gaben Alkohol mit der Schlundsonde, wodurch bis zu  $1,5\%$  Alkohol im Blut hervorgerufen wurden, konnten keine Werte gewonnen werden, die außerhalb der Schwankungsbreite der oben angegebenen lagen. 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 Acetaldehyd- und BTS-Gehalt im Serum nach der gleichen Versuchsanordnung überprüft, wie sie früher mitgeteilt worden ist (H. J. WAGNER). Lediglich die letzte Medikamentgabe erfolgte jeweils 2 Std vor Alkoholzufuhr. Die Hälfte der Versuchstiere erhielten die Medikamente allein, damit das Ausmaß der Acetaldehyd- und BTS-Bildung bei den betreffenden Dosierungen überprüft werden konnte.

Die folgenden Ergebnisse wurden erzielt:

Tabelle 1. *Acetaldehyd- und Brenztraubensäure-Gehalt im Serum in Milligrammprozent*

Versuchsanordnung		Acetaldehyd	BTS
1	Antabus (1 Tag)	0,1—0,12	1,5—2,2
1	Antabus + Alkohol (1 Tag)	0,1—0,28	3,1—4,5
2	Antabus (3 Tage)	0,1—0,15	1,2—2,1
2	Antabus + Alkohol (3 Tage)	0,2—0,3	4,3—7,1
3	Butazolidin (1 Tag)	neg. bis 0,1	1,5—2,0
3	Butazolidin + Alkohol (1 Tag)	0,15—0,2	3,0—4,1
4	Butazolidin (3 Tage)	0,08—0,1	2,1—3,0
4	Butazolidin + Alkohol (3 Tage)	0,1—0,15	4,2—7,0
5	Irgapyrin (1 Tag)	neg. bis 0,05	2,0—3,5
5	Irgapyrin + Alkohol (1 Tag)	0,1—0,2	5,1—10,2
6	Irgapyrin (3 Tage)	neg. bis 0,1	2,2—3,1
6	Irgapyrin + Alkohol (3 Tage)	0,1—0,2	8,1—12,0
7	Luminal (1 Tag)	neg.	1,0—2,1
7	Luminal + Alkohol (1 Tag)	0,1—0,15	2,7—4,0
8	Luminal (3 Tage)	neg. bis 0,1	3,1—5,0
8	Luminal + Alkohol (3 Tage)	0,1—0,2	2,4—5,2
9	Rimifon (1 Tag)	neg.	1,1—1,5
9	Rimifon + Alkohol (1 Tag)	neg. bis 0,1	1,0—1,5
10	Rimifon (3 Tage)	neg. bis 0,1	1,0—2,1
10	Rimifon + Alkohol (3 Tage)	0,1—0,12	1,4—2,2
11	Phenacetin (1 Tag)	neg.	1,2—1,5
11	Phenacetin + Alkohol (1 Tag)	neg. bis 0,1	1,0—2,0
12	Phenacetin (3 Tage)	neg. bis 0,1	1,0—3,2
12	Phenacetin + Alkohol (3 Tage)	0,15—0,2	2,5—4,3

Die jeweils gemessenen Alkoholwerte lagen zwischen  $1—1,5\%$ .

<sup>1</sup> Der vorgenannten Firma danken wir vielmals für die freundliche Überlassung von Versuchsmengen von MDH und DPN bei Ausarbeitung der Methode.

*Diskussion*

Die früher mitgeteilten Ergebnisse hinsichtlich des Ausmaßes der Acetaldehydbildung im Serum von Ratten, die verschiedene Medikamente und Alkoholmengen erhalten hatten, konnten praktisch in erweiterten Untersuchungen mit der gleichen Versuchsanordnung bestätigt werden. Die Vermutung, daß neben Acetaldehyd noch andere intermediäre Stoffwechselprodukte bei der Ausbildung der Antabus-Alkohol-Reaktion bzw. der von verschiedenen Medikamenten und Alkohol eine Rolle spielen könnten, wurde durch gleichzeitige Überprüfung des BTS-Gehaltes im Serum der betreffenden Tiere zur Gewißheit. Auch wenn es bei entsprechender alleiniger Medikamentdosierung bereits in der Mehrzahl der Fälle zu einem Anstieg der BTS-Werte kommt, so ist doch die weitere zum Teil recht drastische Erhöhung nach gemeinsamen Medikament- und Alkoholgaben unverkennbar. Neben vorausgegangener mehrtägiger Behandlung mit Antabus ist sie bei Butazolidin und Irgapyrin und nachfolgender Alkoholeinverleibung am deutlichsten. Im Zusammenhang mit den klinischen Beobachtungen im Verlauf von verschiedenen Erkrankungen, die mit einer Hyperpyruvämie einhergehen, dürfte es nicht auszuschließen sein, daß die beim Menschen aufgetretenen Symptome bei der Antabus-Alkohol-Reaktion und auch die im Verlauf der abnormen Reaktion nach verschiedenen Medikament- und Alkoholgaben zum Teil mit auf ein vermehrtes Vorhandensein von BTS im Blut zurückzuführen sind. Die Gesamtsymptome dürften jedoch am ehesten durch ein Zusammenwirken verschiedener Produkte des intermediären Stoffwechsels hervorgerufen werden. Nach diesen Untersuchungen gewinnt es immer mehr den Anschein, als ob auch das vermehrte Vorhandensein von BTS im Blut in den betreffenden Fällen nur ein weiterer, wenn auch zweifellos wesentlicher Teil der Auswirkungen von Antabus und den zuvor genannten Medikamenten auf den intermediären Stoffwechsel darstellt. Nachdem die Untersuchungen von J. HALD (2), E. JACOBSEN und V. LARSEN sowie die von N. O. KJELDGAARD bisher ergaben, daß Antabus eine der Leber-Aldehyddehydrasen inaktiviert, kann mit Recht vermutet werden, daß auch die BTS nach entsprechender Behandlung des betreffenden Organismus dadurch vermehrt in Erscheinung tritt, daß es zu einer Inaktivierung des Fermentes kommt, das die Oxydation der BTS bewirkt, der Cocarboxylase. Ein auf diesem Weg ablaufender Wirkungsmechanismus hätte allerdings zur Folge, daß zugleich noch andere  $\alpha$ -Ketosäuren (z.B.  $\alpha$ -Ketobuttersäure,  $\alpha$ -Ketovaleriansäure,  $\alpha$ -Ketocaprönsäure) im erhöhten Maße vorlägen, da sie alle durch das gleiche Enzym decarboxyliert werden.

Die Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen lassen jedoch bereits soviel erkennen, daß es sich bei dem Zustandekommen der Antabus-Alkohol-Reaktion und der zwischen verschiedenen Medikamenten und

Alkohol zumindest im Organismus der Ratte aller Wahrscheinlichkeit nach um einen komplexen Eingriff in den intermediären Stoffwechsel handelt, bei dem eine Reihe von Enzymen in ihrer Aktivität gehemmt werden. Zumindest kann von einer evtl. spezifischen Hemmung eines bestimmten Fermentes nicht mehr gesprochen werden.

Es muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben zu klären, welcher vielfältiger Wirkungsmechanismus hier im einzelnen abläuft und ursächlich für das Zustandekommen der Gesamterscheinungen im Verlauf der Antabus-Alkohol-Reaktion bzw. der nach Gabe der zuvor aufgeführten Medikamente und Alkohol ist. Unter Umständen ergibt sich aus den bisherigen Darlegungen für die Praxis die Möglichkeit unerwünschte Nebenwirkungen — zumindest einen Teil derselben — erfolgreich durch Einverleibung von Cocarboxylase anzugehen.

Auch unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die vorliegenden Ergebnisse am Tier gewonnen wurden, ergeben sich im Zusammenhang mit den klinischen Beobachtungen so viele Parallelen, daß die gerichtsmedizinische Bedeutung geradezu eklatant wird, wenn man an die Verbindung Schmerzmittelgebrauch—Alkohol und Kraftfahrer denkt. Diese Verbindung ist deshalb zu nennen, weil die ausgelösten abnormen Reaktionen in der Lage sein können die Verkehrssicherheit am Steuer eines Kraftfahrzeuges erheblich zu beeinträchtigen, wenn nicht sogar aufzuheben, selbst wenn unter Umständen nur geringe Mengen an Alkohol (Blutalkoholspiegel zumeist weit unter 1<sup>0</sup>/<sub>00</sub>) genossen worden sind. Auch wenn es erhebliche individuelle Schwankungen in der Ausbildung des Schweregrades der Medikament-Alkohol-Reaktion geben mag, so wie das von der Behandlung der Trunksucht mit Antabus bekannt ist, so können doch Kraftfahrer nicht eindringlich genug vor einem wenn auch nur geringfügigem Alkoholgenuß gewarnt werden, wenn zuvor eine Behandlung mit Präparaten erfolgte, die pyrazol-, barbitursäure-, phenacetin- bzw. isonicotinsäurehydrazidhaltig sind.

#### *Zusammenfassung*

In Fortführung früherer tierexperimenteller Untersuchungen konnte festgestellt werden, daß die abnormen Erscheinungen nach Einverleibung von Alkohol-Antabus genauso wie die nach „gleichzeitiger“ Verabreichung von Präparaten der Pyrazolonreihe, von barbitursäure- sowie isonicotinsäurehydrazidhaltigen Medikamenten und Alkohol nur zum Teil auf eine Erhöhung des Acetaldehydspiegels im Blut zurückzuführen sind. Ein Teil der Symptome dürfte durch eine vielfach nicht unbedeutliche Steigerung der Brenztraubensäure (BTS) im Blut, zumindest bei Ratten, hervorgerufen werden. Der Nachweis des Acetaldehyds sowie der BTS im Serum geschahen auf enzymatischem Weg. Normalerweise fanden sich im Serum von Ratten  $1,2 \pm 0,15$  mg-% BTS.

Nach einer 1—3tägigen Medikamentenbehandlung (*Antabus*, Irgapyrin, Butazolodin, Rimifon Phenacetin und Luminal und nachfolgenden Alkoholgaben (1,5 g/kg) fanden sich Erhöhungen der BTS zumeist (außer Rimifon und Alkoholgaben) zwischen 3—5 mg-%, teils noch wesentlich mehr (bis zu 12 mg-%). Der Acetaldehydspiegel überstieg selbst nach massiven Antabusgaben und Alkoholverabreichung nicht 0,3 mg-%. Es kann mit Recht vermutet werden, daß die BTS dadurch vermehrt auftritt, daß eine Inaktivierung der Cocarboxylase durch die obige Behandlung herbeigeführt wird, nachdem die Erhöhung des Acetaldehyd durch eine Hemmung einer der Leber-Aldehyddehydrasen zustande kommt.

Beim Ablauf der *Antabus*-Alkohol-Reaktion und der zwischen verschiedenen Medikamenten und Alkohol handelt es sich somit um einen komplexen Eingriff in den intermediären Stoffwechsel, wobei eine Reihe von Enzymen in ihrer Aktivität gehemmt werden. Es muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben zu klären, welcher vielfältiger Wirkungsmechanismus hier im einzelnen abläuft.

Auf die gerichtsmedizinische Bedeutung dieser Befunde wird in Betracht der Verbindung: Schmerzmittelgebrauch—Alkohol und Kraftfahrer hingewiesen.

### Literatur

- BÄSSLER, K. H., u. K. LANG: Zur Wirkung von Butazolodin im Intermediärstoffwechsel. *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **229**, 568—579 (1956). — *Boehringer, C. F. & Soehne, GmbH, Biochem. Abt., Mannheim*: Enzymatische Bestimmung von Brenztraubensäure. Mitteilung im Rahmen der Aussendungen des Jahres 1956. — BRAHM-VOGELSANGER, A., u. H. J. WAGNER: Modifizierte enzymatische Bestimmung von Acetaldehyd im Blutserum (unter Verwendung von ADH und DPN—H-Boehringer). *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **46**, 66—69 (1957). — BURBRIDGE, TH. N., 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). — EXER, B.: Über die Wirkung von Phenylbutazon auf den Tricarbonsäurecyclus und andere Fermentsysteme. *Experientia (Basel)* **12**, 294 (1956). — FRIEDBERG, V., u. K. DIEMER: Untersuchungen der Brenztraubensäure in der Schwangerschaft. *Gynaecologia (Basel)* **138**, 413—424 (1954). — GASTALDI, F.: Sul comportamento degli acidi piruvica ed chetoglutarico nel sangue di epatopatici. *Policlinico, Sez. med.* **62**, 294—305 (1955). — HALD (1), J., E. JACOBSEN u. 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). — HALD (2), J., E. JACOBSEN u. V. LARSEN: Acetaldehyde metabolism during antabuse treatment. *Acta pharmacol. (Københ.)* **5**, 285—308 (1949). — HILLER, J., u. E. STRAUSS: Zur Frage der Stoffwechselwirksamkeit von Pyrazolonderivaten. *Medizinische* **1954**, 613—615. — KJELDGAARD, N. O.: Inhibition of aldehyde oxidase from liver by tetraethylthiuramdisulphide. *Acta pharmacol. (Københ.)* **4**, 397—403 (1949). — LANG, K.: Der intermediäre Stoffwechsel. In *Lehrbuch der Physiologie*, herausgeg. von TRENDELENBURG † u. E. SCHÜTZ, S. 95. Berlin u. Göttingen 1952. — LASCH, F.: Brenztraubensäure und Cocarboxylase. *Dtsch. med. Wschr.* **1953**, 975f., 985f. — LODIGIANI, E.: Ricerche

sul significato dell'iperpiruvicemia degli epatici. *Minerva med.* (Torino) **1955**, 560 bis 564. — MARKEES, S.: Stoffwechselgrundlagen und Indikationsgebiete für eine Therapie mit Cocarboxylase. *Dtsch. med. Wschr.* **1953**, 971—975. — RICCI, G., e F. MINGRINO: Il ricambio dell'acido piruvico in alcune condizioni morbose. Nota II. La piruvemia e la piruvorrachia nell'infezione tetanica. *Aggiorn. pediatr.* (Roma) **1954**, 25—32. — STOTZ, E.: *J. of Biol Chem.* **148**, 585 (1943). Zit. nach K. DIMROTH, Aldehyde und Ketone in Hoppe-Seyler/Thierfelders 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. — STROHMAYER, G., G. A. MARTINI u. V. KLINGMÜLLER: Veränderungen der  $\alpha$ -Ketoglutarsäure, Brenztraubensäure und Diphosphopyridinnucleotid bei chronischen Leberkranken. *Klin. Wschr.* **1957**, 385—390. — STUHLFAUTH, K., A. ENGELHARDT-GÖLKEL u. J. SCHAFFRY: Untersuchungen über den enzymatischen Alkoholabbau beim Menschen unter besonderer Berücksichtigung des Intermediärstoffwechsels. *Klin. Wschr.* **1955**, 888—894. — VITACCA, L., e R. PAGANO: Comportamento dell'acido piruvico nell'ossicarbonismo. *Fol. med.* (Napoli) **1955**, 383—391. — WAGNER, H. J.: Einfluß von Medikamenten auf den Acetaldehydspiegel im Blut nach Alkoholzufuhr (enzymatische Bestimmung des Acetaldehyds). *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **46**, 70—78 (1957).

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