

Über die Wirkung von Alkohol auf experimentelle Gehirnhypoxie

A. POTONDI* und L. CSALAY

Institut für gerichtliche Medizin und Pathophysiologisches Institut der Medizinischen Semmelweis-Universität Budapest (Ungarn)

Eingegangen am 1. März 1971

The Effect of Alcohol on Experimentally Induced Cerebral Hypoxia

Summary. 1. The rise of cerebrospinal fluid pressure in cats produced by respiration of hypoxic air is decreased by intravenous injection of 1 g alcohol/kg body weight (blood alcohol level 2 to 2.5‰).

2. Administration to rats of 0.4 g alcohol/100 g body weight prolongs their survival time when subjected to hypoxic air. Chloralhydrate which acts on the cortex and nembutal which acts subcortically had no such effect.

The results indicate that the tolerance of the brain to hypoxia is increased following administration of alcohol. This effect is presumably related to the specific metabolic effect of alcohol, considering that hypnotics which act differently (chloralhydrate, nembutal) had no such effect.

Zusammenfassung. 1. I.v. verabreichter Alkohol in einer Dosierung von 1 g/kg/Blutalkoholwerte: 2—2,5‰ setzt bei Katzen das Ausmaß der durch Beatmung mit hypoxischer Luft ausgelösten Erhöhung des Liquordruckes herab.

2. 0,4 g Alkohol/100 g Körpergewicht verlängert die Überlebenszeit von Ratten in hypoxischer Luft. Eine ähnliche Wirkung entfalteten weder das cortical wirkende Chloralhydrat noch das subcortical wirkende Nembutal®.

Die Experimente sprechen dafür, daß nach Verabreichung mittelgroßer Alkoholdosen die Toleranz des Gehirns gegenüber Hypoxie ansteigt. Angesichts dessen, daß Hypnotika mit einem anderen Wirkungsmechanismus (Chloralhydrat, Nembutal®) über keine derartige Wirkung verfügen, dürfte angenommen werden, daß dieser Effekt mit der spezifischen, den Stoffwechsel betreffenden Wirkung von Alkohol zusammenhängt.

Key words: Hypoxie und Alkohol — Alkohol, Wirkung bei Hypoxie.

Da alkoholische Zustände und Gehirnhypoxie häufig zur gleichen Zeit vorzufinden sind, schien die Untersuchung der Frage lohnend, auf welche Weise der hypoxische Gehirnzustand durch Alkohol beeinflusst wird.

Die diesbezüglichen Schrifttumsdaten sind gering an der Zahl und in mancher Hinsicht widerspruchsvoll. Newmann u. Mitarb. [12] untersuchten die Einwirkung von Alkohol bei Versuchspersonen in der hypobarischen Kammer, in bezug auf die hypoxische Toleranz ließ

* Gegenwärtige Arbeitsstelle: Oto-Rhino-Laryngologische Klinik der Semmelweis-Universität Budapest.

sich aber kein entscheidender Unterschied nachweisen. Die experimentellen Ergebnisse von Fazekas u. Rengei [5], nach denen bei alkoholisierten und mit CO vergifteten Ratten ein erhöhter CO-Hämoglobinspiegel vorlag, d. h. daß die Tiere den toxischen Effekt von CO unter Alkoholwirkung besser vertrugen und später eingingen, sprechen indirekt für eine gesteigerte Toleranz. Emerson u. Mitarb. [4] untersuchten Mäuse in der Barokammer: Aus dem Umstand, daß sich das Verenden der mit Alkohol behandelten Tiere bei niedrigerem Luftdruck zahlenmäßig wesentlich verminderte, gelangten die Verfasser zu der Folgerung, daß der Alkohol gegenüber der Hypoxie eine Schutzwirkung ausübt. Die Inkongruenz der angeführten Angaben kann teils mit Speciesunterschieden, teils mit dem Umstand erklärt werden, daß in den einzelnen Versuchen sowohl die Alkoholdosis als auch die Hypoxie und Alkoholisationsdauer verschieden waren.

In unseren Experimenten wurde die Einwirkung akuter und mittlerer Alkoholdosen auf die hypoxische Toleranz und auf den durch niedrigen Sauerstoffdruck bedingten Anstieg des Liquordruckes bei Ratten untersucht. Der letzterwähnte Parameter kann bei Katzen im Kontrollversuch gemessen werden und ist ein entsprechender Indicator des hypoxischen Zustandes. Des weiteren wollten wir uns von der Spezifität der Alkoholwirkung durch Anwendung von Schlafmitteln mit verschiedenem Angriffspunkt überzeugen.

Methodik

Die Experimente fanden an 26 Katzen statt; die Tiere wurden mit 40 mg/kg Körpergewicht Nembutal® = Natriumsalz der 5-Aethyl-5-(1-methyl-butyl)-barbitursäure narkotisiert. Zwecks Herbeiführung der Hypoxie wurden die Tiere mit Hilfe der Mayerschen Pumpe mit 6% Sauerstoff enthaltendem Stickstoffgas beatmet. Die Blutdruckmessung erfolgte in der A. femoralis, der Liquordruck wurde durch eine in die Cysterna cerebello-medullaris eingeführte Nadel mittels eines Wassermanometers gemessen. Zuerst wurde mit hypoxischer Luft eine Liquordruckerhöhung ausgelöst, sodann auf normale Luft umgeschaltet und nach vollkommener Normalisierung von Blut- und Liquordruck den Tieren intravenös 1 g Alkohol pro Kilogramm Körpergewicht bzw. den Kontrolltieren dieselbe Dosis physiologischer Kochsalzlösung verabfolgt. Darauf folgte die Beatmung mit hypoxischer Luft. Die Bewertung der Alkoholwirkung erfolgte an Hand des Unterdrucks der Liquordruckerhöhung in der ersten und zweiten Periode¹.

Die hypoxischen Toleranzuntersuchungen wurden bei Ratten vorgenommen. In einem luftdicht verschließbaren Gefäß (Kubikinhalt 3 l) wurden je 4 Tiere (2 behandelte und 2 Kontrollratten) untergebracht. Die Kontrolltiere hatten den Sauerstoff im Durchschnitt im Verlauf von 20 min verbraucht und gingen ein. Die Absorption des ausgeatmeten CO₂ besorgte das am Boden des Gefäßes befindliche Ba(OH)₂. Um die Einwirkung von Alkohol, Nembutal® und Chloralhydrat auf die Überlebenszeit untersuchen zu können, wurden die erwähnten Verbindungen den Tieren in folgenden Dosierungen verabreicht: Alkohol: 0,40 g/100 g Körpergewicht i. p. 30%ige Lösung; Nembutal: 2 mg/100 g Körpergewicht; Chloralhydrat: 20 mg/100 g Körpergewicht. Die Experimente wurden 15 min nach Verabfolgung der Injektion begonnen.

¹ Wiederholte Hypoxie verursacht unserer früheren Untersuchungen gemäß eine ähnliche Liquordruckerhöhung [2, 3].

Experimenteller Teil

Im ersten Teil der Experimente wurde die Wirkung von Alkohol auf den Anstieg des hypoxischen Liquordrucks untersucht. Bei Katzen wurde in Nembutalnarkose in die Trachea eine Kanüle eingeführt und maschinelle Beatmung angewandt. Zur Messung des Liquordruckes diente ein in die Zysterne eingeführter Wassermanometer, während der Blutdruck durch die rechte A.femoralis laufend registriert wurde. Um die Alkoholzufuhr zu ermöglichen, wurde auch die rechte V.femoralis kanüliert.

In Abb. 1 sind die Ergebnisse eines dieser Experimente dargestellt. Auf die Abszisse wurden die Zeit- und auf die Ordinate die Blutdruckwerte in mm Hg bzw. Liquordruckwerte in mm H₂O eingetragen. Wie ersichtlich, kommt es nach Beatmung mit 6% sauerstoffhaltigem Stickstoff zur steilen Erhöhung des Liquordruckes, sodann zur Entwicklung eines Plateaus. Der Blutdruck erhöht sich ebenfalls; bis zum Ende des Experiments sind aber wieder Normalwerte zu registrieren. Nach Umschaltung auf Normalluft-Beatmung stellen sich die normalen Druckverhältnisse wieder her. Die Zufuhr von 1 g/kg Körpergewicht 30%iger Alkohollösung allein hatte weder Liquor- noch Blutdruckänderungen zur Folge. Nach Alkoholverabreichung war die mittels hypoxischer Luft ausgelöste Liquordruck-erhöhung von kleinerem Ausmaß. Als Wirkung der angewandten Alkoholdosen waren bei den Tieren Blutalkoholspiegelwerte von 2—2,5‰ zu registrieren. Die Blutalkoholbestimmungen erfolgten mit der Methode nach Widmark.

Abb. 2 veranschaulicht die Ergebnisse bei 16 Kontrolltieren und 10 mit Alkohol behandelten Tieren. Die durch die erste Hypoxie verursachte Liquordruck-erhöhung wurde als 100% und in der Abbildung als Null-Linie betrachtet und die zweite hypoxische Reaktion — bei den Kontrolltieren nach Verabreichung physiologischer Kochsalzlösung und bei den Versuchstieren nach i.v.-Alkoholinjektion —

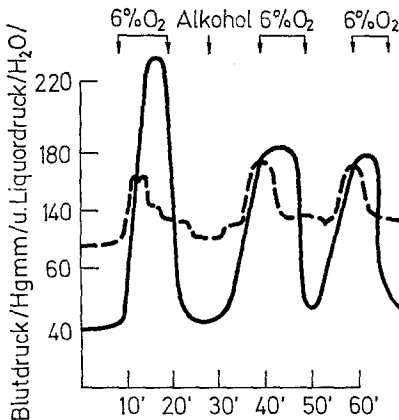


Abb. 1

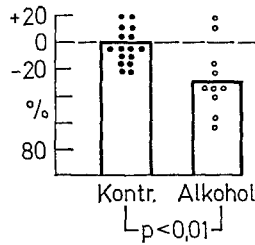


Abb. 2

Abb. 1. Verhalten von Blutdruck und Liquordruck bei O₂-Mangel nach Alkoholgabe (Tier-
versuche an Katzen). Blutdruck -----; Liquordruck ———

Abb. 2. Die durch die erste Hypoxie verursachte Liquordruckerhöhung wurde als Null-Linie
aufgenommen. Die zweite hypoxische Reaktion gab nach Verabreichung von Kochsalzlösung
ähnliche Werte. Nach Alkohol bekommen wir umg. 30%ige Verminderung

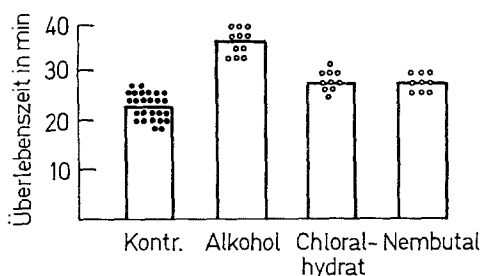


Abb. 3. Rattenversuche. Bei 60 Versuchstieren war bei O₂-Mangel die Überlebenszeit nach Alkoholgaben am längsten

im Prozentsatz dieser Zahl ausgedrückt. Wie die Abbildung zeigt, betrug bei den Kontrolltieren die Differenz zwischen den beiden Werten $\pm 15\%$. Bei 8 der 10 Versuchstiere ließ sich nach Alkoholverabreichung eine Verminderung der Reaktion um mehr als 30% verzeichnen, in 2 Fällen zeigte sich keine Änderung. Unsere Ergebnisse sprechen dafür, daß Alkohol in einem bedeutenden Teil der Fälle den hypoxischen Liquordruckanstieg herabsetzt.

Im Laufe der folgenden Experimente wurde die Einwirkung von Alkohol auf die hypoxische Toleranz untersucht. Das Versuchsmaterial bestand aus 60 Ratten. In eine luftdicht verschließbare Kammer wurden je 4 Ratten mit identischem Körpergewicht eingeschlossen; 2 dieser Tiere erhielten jeweils intraperitoneal 0,4 g/100 g Körpergewicht Alkohol. Nach Luftabschluß verbrauchten die Tiere den Sauerstoffgehalt der Kammer und gingen ein. Das ausgeatmete CO₂ wurde durch das am Boden der Kammer befindliche Ba(OH)₂ absorbiert. Die Ergebnisse veranschaulicht Abb. 3.

Wie ersichtlich, haben die mit Alkohol behandelten Tiere die Kontrollratten um mehr als 10 min überlebt. Um die Spezifität des Effektes zu kontrollieren, wurde des weiteren die Wirkung von Chloralhydrat und Nembutal untersucht; die erst erwähnte Verbindung verfügt über einen corticalen und die zweite über einen subcorticalen Angriffspunkt. Wie Abb. 3 zeigt, vermochten die genannten Medikamente die hypoxische Toleranz nicht wesentlich zu beeinflussen.

Besprechung

Unsere Versuchsergebnisse führten zur Feststellung, daß durch i.v. verabreichten Alkohol die Überlebenszeit der Tiere in hypoxischer Luft verlängert und der durch die niedrige Sauerstofftension bedingte Liquordruckanstieg gemäßigt wird. Angesichts dessen, daß für die sich in hypoxischer Luft abspielenden Erscheinungen — Verenden der Tiere und Anstieg des Liquordrucks — der Sauerstoffmangel des Zentralnervensystems verantwortlich ist, entfaltet Alkohol seine Schutzwirkung wahrscheinlich ebenfalls auf diesem Gebiet.

Im Einklang mit anderen Verfassern [11] vertreten wir an Hand früherer Untersuchungen [2, 3] die Ansicht, daß in der Entwicklung der hypoxischen Liquordruckerhöhung mehrere Faktoren eine Rolle spielen. Forbes [6] beobachtete, daß sich die Gefäße der hypoxischen Tiere im eröffneten Schädel merkbar erweitern und wies damit im Zusammenhang auf die Bedeutung

der Vasodilatation hin. Diese Beobachtung haben auch unsere vorangehenden histologischen Untersuchungen unterstützt [2]. Die hypoxiebedingte Gefäßerweiterung ließ sich mit der Benzidin-Gefäßfärbungsmethode von Slominski-Gunge, unter denselben Versuchsbedingungen wie in vorliegenden Experimenten, ebenfalls nachweisen. Maurer [11] berichtete über die Vermehrung der interstitiellen Flüssigkeit; seine Experimente ergaben, daß nach Beatmung von 6% sauerstoffhaltigem Stickstoffgas der Lymphdruck ansteigt. Mittels physiko-chemischer Untersuchungen wurde auch die Vermehrung des Flüssigkeitsgehaltes der Nervenzellen nachgewiesen [16]. In unseren vorangehenden Versuchen haben wir nebst der Gefäßerweiterung auch auf die Bedeutung der auf die Hypoxie folgenden Histaminliberation hingewiesen; wir fanden nämlich, daß durch verschiedene Antihistaminica der hypoxische Liquordruckanstieg herabgesetzt wird. Nach unseren tierexperimentellen Ergebnissen kommt es unter Einwirkung der mittels Hypothermie erzielten Herabsetzung des cerebralen Sauerstoffbedarfs zur Mäßigung der Liquordruckerhöhung; hieraus folgt, daß in der Entwicklung dieser Erscheinung der gesteigerte Sauerstoffbedarf der Hirnzellen von entscheidender Bedeutung ist [2]. Angesichts dessen, daß durch die Sympatholytica, Chlorpromazin, Calcium bzw. Rutin der Anstieg des hypoxischen Liquordrucks nicht beeinflußt wird, spielt in diesem Mechanismus der gesteigerte Reizzustand des sympathischen Nervensystems keine Rolle. Das Wegbleiben der Schutzwirkung von Calcium und Rutin hängt wahrscheinlich damit zusammen, daß der in diesen Fällen vorliegende beträchtliche Sauerstoffbedarf der Hirnzellen durch spezifisch wirkende, die Permeabilität herabsetzende Mittel nicht beeinflußt werden kann.

Aus dem bisher Gesagten folgt, daß im Mechanismus der hypoxischen Liquordruckerhöhung folgende Faktoren von Wichtigkeit sind: Gefäßerweiterung, durch Permeabilitätssteigerung bedingte Ausweitung des extracellulären Raumes und wahrscheinlich durch Stoffwechselprozesse verursachte Vermehrung der intracellulären Flüssigkeit. Das Maß des Liquordruckanstiegs wird durch den Sauerstoffbedarf des Gehirns wesentlich beeinflußt. Es läßt sich mit großer Wahrscheinlichkeit feststellen, daß Alkohol seine Schutzwirkung gegenüber der erwähnten Reaktion im Rahmen dieser Mechanismen entfaltet.

Bezüglich der Wirkung des Alkohols auf den Hirnkreislauf sind zahlreiche Literaturdaten bekannt. Während Knott [10] und auch andere Forscher [6] Gefäßerweiterung beobachteten, vermochten einige Verfasser diese Erscheinung nicht vorzufinden. Die Erklärung dieses Widerspruchs ergibt sich annehmbar aus den Forschungsergebnissen von Battey u. Mitarb. [1], die nachgewiesen haben, daß Alkohol in einer Trunkenheit verursachenden Dosis die cerebrale Durchblutung nur in geringem Maße steigert und die arteriovenöse Differenz etwas herabsetzt, während bei schwerer Intoxikation die cerebrale Durchblutung ansteigt und die vasculäre Differenz sich vermindert. In diesen Fällen zeigte auch das EEG ein hypoxisches Bild. Da unsere Versuche bei einer Trunkenheit entsprechenden Blutalkoholwerten stattfanden, lassen sich die ermittelten Ergebnisse mit der Durchblutungssteigerung wohl nicht in befriedigender Weise erklären.

Auf Grund der Feststellung, daß die ebenfalls über einen narkotischen Effekt verfügenden Verbindungen — Chloralhydrat und Nembutal — gegenüber der Hypoxie keinen alkoholähnlichen Schutz bieten, erhebt sich die Möglichkeit, daß es sich, was den Wirkungsmechanismus von Alkohol anbelangt, um spezifisch, biochemische Mechanismen handelt. Unter Alkoholwirkung ändern sich bekanntlich der Zuckerstoffwechsel, der Energieumsatz und der γ -Aminobuttersäuregehalt des Gehirns.

Laut Westerfeld u. Schulman [15] ist im Falle von Alkoholintoxikation die Glucoseverwertung des Gehirns normal. Die im folgenden geschilderten Untersuchungen von Roach u. Williams [17] führten dagegen zu abweichenden Ergebnissen: Nachdem der Gehirn-Glucose-

spiegel des Probanden mittels markierter Glucose bestimmt worden war, erfolgte eine intravenöse Verabreichung von 30- bzw. 50%iger Alkohollösung: Bei den Alkoholisierten ließ sich eine Erhöhung der Glucosekonzentration im Gehirn feststellen. Die Verfasser nahmen an, daß bei akutem Alkoholismus der Glucosestoffwechsel des Gehirns inadäquat und geschädigt ist. Diese Feststellung wurde auch durch die Untersuchungen von Higgins [9] bestätigt. Nach Auffassung des erwähnten Verfassers beruht die zwischen Gehirn und Alkohol bestehende Wechselwirkung vornehmlich auf der Schädigung des veränderten intracellulären Energie-transfers. Die wichtigste Energiequelle des Gehirns ist die freie Glucose, durch Alkohol wird aber die Glucoseoxydation des Gehirns herabgesetzt. Glucose wird im Gehirn nach dem Embden-Myerhoffischen Schema bis zur Brenztraubensäure abgebaut, welche im Citratcyclus verbrennt. Im Gehirngewebe lassen sich aber auch die Enzyme der direkten Oxydation von Glucosephosphat vorfinden, welche unter gewissen Verhältnissen am Gehirnmobilismus teilnehmen. Glucose wird durch den Phosphogluconsäure-Shunt oxydiert, wobei CO_2 und H_2O entstehen, ohne daß sich Brenztraubensäure bilden würde. Die Oxydation geht mit der Abspaltung des ersten Kohlenstoffatoms von Glucose-6-phosphat einher. Außer den entsprechenden Enzymen ist zum Prozeß anstatt NAD die Anwesenheit von NADP erforderlich. Die Registrierung dieses Stoffwechselwegs ist auch deshalb schwierig, weil durch das im Gehirn ebenfalls anwesende Glutathion Reduktase NADPH_2 reoxydiert wird. In den Rattenexperimenten von Higgins war auf Wirkung des i.p. verabfolgten Alkohols (3 g/kg Körpergewicht) das Freiwerden von C^{14}O_2 aus C-1-Glucose bedeutender als aus C-6-Glucose. Unter Alkoholwirkung setzte sich die Oxydation von C-1 und C-6 herab, die Verminderung von C-6 war aber ausgeprägter, so daß sich der C-1:C-6-Quotient erhöhte. Daraufhin weist auch der Umstand, daß bei Alkoholintoxikation Glucose größtenteils durch den Phosphogluconsäure-Shunt oxydiert wird.

Nach den Untersuchungen von Battay u. Mitarb. [1] kommt der den Energieumsatz betreffende Effekt von Alkohol in der Verschiebung des ATP/ADP-Quotienten zugunsten von ATP zur Geltung. Diese Erscheinung ist aber keine spezifische Alkoholwirkung, da der Stoffwechsel auch durch andere, hypnotisch wirkende Pharmaka ähnlich beeinflusst wird.

Laut Orten u. Mitarb. [13] kommt es unter Alkoholwirkung zum Anstieg des cerebralen γ -Aminobuttersäure (GABA)spiegels. GABA entfaltet auf die Funktion der Nervenzellen eine Hemmwirkung. Die Reizbarkeit steht zum GABA-Spiegel im umgekehrten Verhältnis. Nach den Angaben von Sytinskii u. Priyatkina [15] erhöhte sich auf Wirkung von 164 mg/100 g Alkohol der GABA-Spiegel um 20%. Die alkoholbedingte Erhöhung der GABA-Konzentration vermochte auch Hagen [7] — allerdings nur nach vorangehendem 24stündigem Hungern — zu beobachten; es wurde angenommen, daß der Prädispositionsstand der Tiere, in dem die die GABA-Spiegel steigernde Wirkung von Alkohol zur Geltung kommt, durch das Hungern herbeigeführt wird. Über ähnliche Ergebnisse haben auch Häkkinen u. Kulonen [8] berichtet.

Unter den oben geschilderten Verhältnissen ist die Schutzwirkung des Alkohols gegenüber der Hypoxie unseres Erachtens durch die biochemischen Veränderungen zu erklären. Unter Alkoholwirkung erhöht sich die ATP/ADP-Proportion, während sich der NAD/NADH₂-Quotient vermindert. Dies bedeutet, daß Alkohol den Metabolismus in Richtung der gesteigerten ATP-Synthese verschiebt, worauf sich die ADP-Menge verringert; dieser Prozeß wirkt auf die Oxydationskette zurück und hemmt den Elektronentransport. Demzufolge bindet sich das Hydrogen von NADH₂ anstatt an das FAD an NADP, d. h. an eine Verbindung mit kleinerem Redoxpotential. Der Anstieg des NADH₂-Spiegels im Gehirn verschiebt den Glucoseabbau in Richtung des Phosphogluconsäure-Shunts, welcher vom energetischen Standpunkt aus einen wertloseren Stoffwechselweg darstellt. In der Initialphase der akuten Intoxikation kann somit das Gehirn dem Anstieg des ATP-Spiegels zufolge die Hypoxie besser vertragen.

In der späteren Periode der alkoholischen Intoxikation dürfte sich die hypoxische Toleranz wegen der Einengung der energetischen Verhältnisse eventuell auch anders gestalten als unter den von uns untersuchten experimentellen Be-

dingungen. Unsere Angaben beziehen sich somit ausschließlich auf die Initialphase der alkoholischen Intoxikation. Hinsichtlich größerer Dosen bzw. späterer Perioden der alkoholischen Intoxikation vermögen nur weitere Untersuchungen entsprechende Aufklärungen zu liefern.

Literatur

1. Battey, L. L., Heyman, A., Patterson, J. L.: Effects of ethylalcohol on cerebral blood flow and metabolism. *J. Amer. med. Ass.* **152**, 6—10 (1953).
2. Csalyay, L., Ludány, G., Orthmayr, A.: Die Wirkung der Hypothermie und der pharmakologischen Hibernation auf die hypoxische Liquordrucksteigerung. *Acta med. Acad. Sci. hung.* **10**, 415—420 (1957).
3. — Fényes, I., Kelentei, B., Ludány, G.: Untersuchungen über den Pathomechanismus der hypoxischen Liquordrucksteigerung. *Acta med. Acad. Sci. hung.* **10**, 397—404 (1957).
4. Emerson, G. A., Liere, E. J. van, Morrison L. J.: Drug prophylaxis against lethal effects of severe anoxia. II. Alcohol, Amytal and Pentobarbital. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **49**, 376—379 (1942).
5. Fazekas, I. Gy., Rengei, B.: Alkohol und CO-Vergiftung in Menschen und in Tierversuchen. *Orv. Hetil.* **108**, 1503—1506 (1967).
6. Forbes, H. S., Cobb, S., Fremont-Smith, F.: Cerebral edema and headache following carbon monoxid asphyxia. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **11**, 264—281 (1924).
7. Hagen, Q. Q.: GABA levels in rat brain after chronic ingestion of ethanol. *Quart. J. Stud. Alcohol* **28**, 613—617 (1967).
8. Häkkinen, H. M., Kulonen, E.: Increase in the gamma amino butyric acid content of rat brain after ingestion of ethanol. *Nature (Lond.)* **184**, 726 (1959).
9. Higgins, E. S.: Stimulation of phosphogluconate pathway in rat brain mince by ethanol. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **114**, 591—595 (1963).
10. Knott, H. D., Barlow, G., Beard, J. D.: Effects of alcohol ingestion on the production of and response to experimental haemorrhagic stress. *New Engl. J. Med.* **269**, 292—295 (1963).
11. Maurer, F. W.: The effects of anoxemia due to carbon monoxid and low oxygen on cerebrospinal fluid pressure. *Amer. J. Physiol.* **133**, 180—188 (1941).
12. Newman, H. W., Wilson, R. H. L., Newman, E. J.: Direct determination of maximal daily metabolism of alcohol. *Science* **116**, 328—329 (1952).
13. Orten, M. J., Sally, A., Doerr, H., Clifton, B., Johnson, H., Pappas, A.: Urinary excretion of porphyrins and porphyrin intermediates in human alcoholism. *Quart. J. Stud. Alcohol* **26**, 598—601 (1965).
14. Systinskii, A. I., Pryatkina, T. N.: Effect of certain drugs on GABA content of CNS. *Fed. Proc., Transsuppl.* **23**, 879—880 (1964).
15. Westerfeld, W. W., Schulman, M. P.: Metabolism and caloric value of alcohol. *J. Amer. med. Ass.* **170**, 197—203 (1959).
16. White, J. C., Verlot, M., Selverstone, B., Beecher, H. K.: Changes in brain volume during anesthesia: the effects of anoxia and hypercapnia. *Arch. Surg.* **44**, 1—21 (1942).
17. Williams, R. J., Roach, M. K.: Zit. nach Higgins.

Dr. A. Potondi
Oto-Rhino-Laryngologische Klinik
der Semmelweis-Universität
Budapest V III, Szigony-u. 36. Ungarn