

(Aus dem Institut für Gerichtl. Medizin an der Medizinischen Akademie Düsseldorf.)

Die Einwirkung einiger Arzneimittel auf den Verlauf der Blutalkoholkurve.

Von

Prof. Dr. K. Böhmer.

Mit 4 Textabbildungen.

Über die Einwirkung von Arzneimitteln auf die Resorption und Ausscheidung des Blutalkohols liegen im Verhältnis zu den Meinungen, welche in Laienkreisen darüber bestehen, nur wenige Beobachtungen vor. *Elbel* wies in seiner Monographie darauf hin, daß bezüglich der Einwirkung des Insulins auf den Blutalkoholspiegel die Arbeiten von *Bickel* Vorstellungen erzeugt haben, die nicht im Sinne von *Bickel* liegen. Sogar in der Tagespresse konnte man lesen, daß durch Insulininjektion eine im Blute vorhandene Alkoholkonzentration weitgehend gesenkt werden könne. Ähnliche Meinungen hört man über die Einwirkung antipyretischer Mittel. Wir haben in mehreren experimentellen Arbeiten die Einwirkung verschiedener Arzneimittel auf die Blutalkoholkonzentration geprüft und glauben in mancher Beziehung zu eindeutigen Ergebnissen gekommen zu sein. Über diese soll im folgenden kurz berichtet werden.

I. Aspirin.

Die Versuche wurden so ausgeführt, daß die Versuchsperson morgens nüchtern 200 g 33,8 proz. Kognak, also 67,6 g absoluten Alkohol gleich $1,023 \pm 0,027$ g pro Kilogramm Körpergewicht innerhalb einer Minute trank. Dabei wurden teils vorher, teils gleichzeitig, teils erst nach der 3. Blutentnahme wechselnde Mengen Aspirin, in 20 ccm Wasser aufgeschwemmt, genommen. Die benutzten Gegenstände wurden mit 30 ccm Wasser ausgespült und die Spülflüssigkeit getrunken. 5 Stunden nach Beginn des Versuches aß die Vp. 2 halbe belegte Brote. Die Blutentnahmen erfolgten durch Punktions der Ellenbeugenvenen, und zwar 20, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 160, 190, 240, 300, 360, 420, 480 und 540 Minuten nach beendetem Alkoholtrunk. Der Alkoholgehalt der einzelnen Blutproben wurde am gleichen Tage nach *Widmark* bestimmt, ferner wurde von der Vp. in 45, 90, 135, 180, 225, 300, 360, 420, 480 und 540 Minuten nach beendetem Alkoholaufnahme ausgeschiedener Urin untersucht. Jeweils wurde die Menge festgestellt und auf Eiweiß und Zucker und gegebenenfalls auf die Ausscheidung der Pharmaca hin geprüft. Die Bestimmung des Alkohols in den einzelnen Urinportionen konnte erst am folgenden Tage vorgenommen werden. Die Harnprobe wurde mit 2n-NaOH alkaliert und über Nacht in Capillaren auf Eis gelegt. In einem Vorversuch erreichte die Vp. mit 150 g 26,2 proz. Kognak nur eine Höchstkonzentration im Blute von $0,72\%$. Da erfahrungsgemäß bei niedrigem Alkoholgehalt die Bestimmungen ungenauer werden, wurde dieser Versuch nicht weiter verwertet, vielmehr wurde den folgenden Berechnungen ein *Normalversuch* zugrundegelegt, bei welchem die Vp. 200 g 33,8 proz. Kognak innerhalb einer Minute trank. Jetzt erreichte die Blutalkoholkonzentration bei 50 Min. einen Höchstwert von $1,43\%$.

Nach *Widmark* und *Jungmichel* kann für die Berechnung von β und c_0 nur der postresorptive Teile der Kurve verwendet werden, d. h. jener Abschnitt, in dem die Resorption bereits beendet und das Diffusionsgleichgewicht schon eingetreten ist. Da aber bei den folgenden Versuchen das Ende des resorptiven Teiles nicht mit genügender Sicherheit bestimmbar war, zudem die eingreifendsten Veränderungen bereits im ersten Teil der Kurve auftraten, mußte eine andere Vergleichsbasis genommen werden. Legt man der Berechnung der Abbaukonstanten zunächst alle Titrationswerte, dann die Werte des gesamten postresorptiven Kurventeiles zugrunde, so erhält man zwei β -Linien, die fast zusammenfallen und die Abszissenachse ungefähr in dem Punkte schneiden, wo die Alkoholkurve ihren Nullpunkt erreicht.

Berechnet man ferner β , indem man die Titrationswerte von der 2., 3., 4., 6. und 7. Bestimmung an benutzt, so sieht man, daß auch die aus den postresorptiven Teilen errechneten β -Linien keine genügende Übereinstimmung zeigen. Entsprechende Berechnungen nach Tabellen von *Jungmichel* zeigten ähnliche Differenzen. Es war also wohl berechtigt und zweckmäßig, für die folgenden Kurven

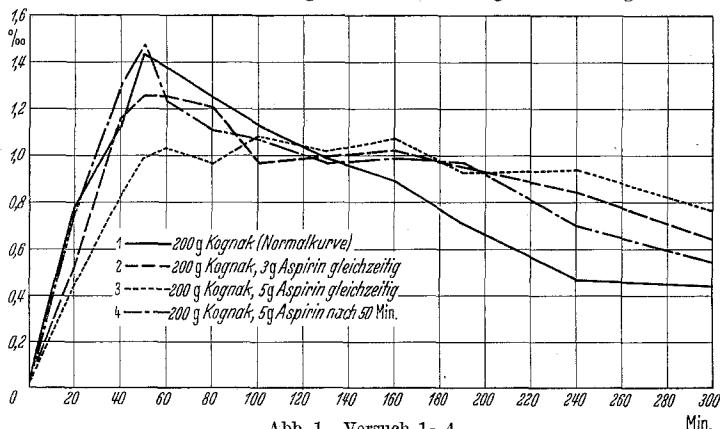


Abb. 1. Versuch 1-4.

β aus sämtlichen Bestimmungen zu errechnen, da hierbei kein großer Fehler entsteht und die beste Vergleichsmöglichkeit bei der großen Schwankung der Resorptionszeit gegeben ist.

Abb. 1 zeigt den Verlauf der gewonnenen Normalkurve und drei weitere Kurven nach Einnahme von 3,0 g Aspirin gleichzeitig mit Alkohol, 5,0 g gleichzeitig und 5,0 g Aspirin 50 Minuten nach der Aufnahme von Alkohol.

In Versuch 2 wurden 200 g 33,8 proz. Kognak gleich 1,01 g absoluten Alkohols pro Kilogramm Körpergewicht in einer Minute getrunken und *sofort hinterher* 3,0 g Aspirin genommen. Die Kurve der Blutalkoholkonzentration unterscheidet sich im aufsteigenden Teile nicht wesentlich von der Blutkurve im Versuch 1. Auffallend ist nur die Abplattung des Gipfels, das Fehlen der „temporären Akkumulation“ (*Widmark*). Nach anfänglich geringem Abfall steigt die Kurve im „postresorptiven Teil“ erneut an und schneidet die Normalblutkurve ungefähr bei 130 Minuten. Von ihrem Schnittpunkte ab liegt sie, besonders deutlich bei 130—300 Minuten, erheblich über der Normalblutkurve und der dazugehörigen β -Linie. (Die β -Linien sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht eingezeichnet.) In der Urinkurve treten dieselben Abweichungen etwas später auf.

In Versuch 3 wurden 200 g 33,8 proz. Kognak gleich 0,993 g absoluten Alkohols pro Kilogramm Körpergewicht getrunken und sofort hinterher 5,0 g Aspirin genommen. Hierbei zeigte sich eine deutliche psychische Einwirkung insofern, als die Vp. nach einer Stunde schlaftrig wurde, und beim Rombergschen Versuch traten geringe Schwankungen auf. Bei der verschärften Rombergschen Probe war der Gang unsicher mit Abweichen nach links. Keine Auffassungsstörung, aber deutliches Nachlassen der Konzentrationsfähigkeit. Der Anstieg der Blutalkoholkurve war im Vergleich zur Normalblutkurve verlangsamt. Bei 50 Minuten erreichte sie 0,99%_{oo}, behielt unter leichten Schwankungen diese Höhe ungefähr bis 240 Minuten und fiel dann langsam bis auf 0,39%_{oo} bei 480 Minuten ab. Der weitere Verlauf der Kurve konnte nicht verfolgt werden. Bei ungefähr 120 Minuten überschnitt sie die Normalblutkurve und lag bis zur letzten Bestimmung über dieser.

Versuch 4. In diesem Versuch trank die Vp. 210 g 33,8 proz. Kognak gleich 1,048 g absoluten Alkohols pro Kilogramm Körpergewicht und nahm nach der dritten Blutentnahme, d. i. nach 50 Minuten 5,0 g Aspirin. Die Blutalkoholkurve verlief, abgesehen von ganz geringen Abweichungen, bis zum Kulminationspunkte wie die Normalblutkurve. Ihr Gipfel lag entsprechend der etwas größeren Alkoholaufnahme (1,048:1,005) etwas höher als derjenige der normalen Blutkurve (0,04%_{oo}).

II. Pyramidon.

In Versuch 5 wurden 200 g 33,8 proz. Kognak gleich 1,004 g absoluten Alkohols pro Kilogramm Körpergewicht innerhalb einer Minute getrunken und gleich hinterher 3,0 g Pyramidon genommen. Das Gefühl der Übelkeit, das sich in dem Versuch mit Aspirin eingestellt hatte, trat hierbei bis zum Brechreiz verstärkt auf. Im Verlauf des Versuchs bildete sich immer stärker ein dumpfer Druck im Kopf und das Gefühl der Benommenheit aus, das noch Tage nach dem Versuch anhielt. Die Vp. schlief während dieses Versuches längere Zeit mit Unterbrechungen. Die Blutalkoholkurve zeigte nach stark verlangsamtem Anstieg nach 50 Minuten nicht einmal die halbe Höhe der Normalblutkurve, stieg langsam weiter bis zu ihrem Höchstpunkte mit 0,89%_{oo} bei 190 Minuten, um dann mit leichten Schwankungen ganz allmählich abzusinken. Von ihrem Schnittpunkte mit der Normalblutkurve bei ungefähr 160 Minuten lag sie ununterbrochen höher als diese und auch höher als die zur Normalblutkurve gehörende β -Linie. Auch hier unterstützt die Urinkurve die Blutalkoholkurve als getreues Abbild.

Weiter wurden Versuche unternommen mit kleineren Mengen Pyramidon. Der Verlauf der Kurven erlaubte aber keine einwandfreien Rückschlüsse auf die Einwirkung des Pyramidons.

In den Versuchen, bei denen Aspirin oder Pyramidon gleichzeitig mit Alkohol genommen wurden, erreichten die Blutalkoholkurven nicht die Höhe der Normalblutkurven. Die senkende Wirkung steigerte sich bei höheren Dosen. Alle Kurven, in denen Alkohol und ein Medikament genommen wurde, überschnitten die Normalblutkurve zwischen 100 und 160 Minuten und lagen höher als diese in ihrem weiteren Verlauf. Für das Zustandekommen dieser Erscheinungen sind mehrere Möglichkeiten denkbar:

1. wäre eine chemische Reaktion des Aspirins bzw. Pyramidons mit dem Alkohol und ein Einfluß der Medikamente auf das Titrationsergebnis zu erwägen. Um diese Möglichkeit auszuschalten, wurde fol-

gender Versuch ausgeführt: Zu einer von zwei gleichen Mengen Kognak wurde 0,3 g Pyramidon zugesetzt. Dann wurden beide Alkoholmengen auf das Hundertfache verdünnt. Die Titration ergab für beide Proben fast gleiche Werte, nämlich 3,25% und 3,28%. Dieses deckt sich mit den Feststellungen von *Widmark*, wonach nichtflüchtige Medikamente diese angedeutete Rolle nicht spielen sollen.

2. könnte der beschriebene Effekt durch eine verstärkte *Elimination des Alkohols* erreicht werden. Auch diese Annahme ist zu widerlegen. Aus der Betrachtung der Kurven läßt sich nämlich folgern, daß, wie noch zu erläutern sein wird, eine *verlangsame Umsetzung* unter der Wirkung der Medikamente erfolgen muß.

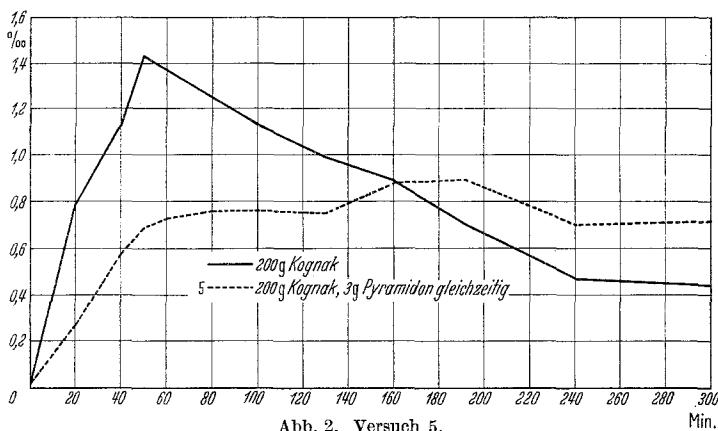


Abb. 2. Versuch 5.

3. kann nach Ausschluß der beiden erstgenannten Möglichkeiten die Wirkung der beiden Antipyretica nur so erklärt werden, daß sie eine *Resorptionssperre* in dem Sinne bewirken, daß der getrunkene Alkohol verlangsamt und unvollständig resorbiert wird. Eine Speicherung des Alkohols in einem Organe soll ja nach *Widmark* unmöglich sein. Für die *Verlangsamung der Resorption* spricht der Umstand, daß noch nach 120 Minuten, d. h. nach einer Zeit, in der normalerweise sicher die Alkoholresorption beendet ist, die Kurven erneut ansteigen. Daß *nicht der gesamte getrunkene Alkohol resorbiert wird*, möchten wir aus folgenden Erwägungen schließen: Errechnet man r aus der von *Widmark* angegebenen Formel $r = \frac{A}{c_0 \cdot p}$ für die Versuche 2—5 unter der Annahme, daß die getrunkene Menge auch resorbiert wird, so ergeben sich für die *Reduktionskonstante* Werte, die zwischen 1,307 (5) und 0,8198 (4) schwanken. Besonders bemerkenswert ist dabei, daß die Schwankungen dieses Faktors nicht gleichsinnig mit den geringen Schwankungen des Körpergewichts verlaufen, sondern daß gerade

im Versuch 5, wo das Körpergewicht dem des Versuchs 1 am nächsten kommt, die Reduktionskonstante viel größer ist als diejenige, welche sich aus Versuch 1 ergibt und mit 1,307 eine bisher nicht beobachtete Größe erreicht. So große Schwankungen des Faktors r sind unwahrscheinlich. Viel näher liegt die Annahme, daß die Veränderungen bei einem anderen Faktor der Formel zu suchen sind. p kann genau gemessen, c_0 mit genügender Annäherung berechnet werden. Es ist daher wahrscheinlich, daß der Fehler durch Annahme eines falschen Wertes A zustande gekommen ist. Es ist also wohl richtig, bei einmal einwandfrei errechnetem r diesen Faktor als konstant anzunehmen. Dann läßt sich aus der Formel $A = r \cdot p \cdot c_0$ errechnen, daß in Versuch 2—5 die resorbierte Alkoholmenge A bis zu 26,2 g kleiner ist, als die eingenommene Alkoholmenge $A' = 67,6$ g. Der Wert für $r = 0,80071$ ist für diese Berechnungen dem Versuch 1 entnommen. Auch die Annahme so wahrscheinlich verschiedener Werte für r bei derselben Person in den Arbeiten von Schwarz und Schwagmeyer ließe sich mit der eher einleuchtenden Annahme einer unvollständigen Resorption des getrunkenen Alkohols vermeiden.

Die unter Punkt 2 erwähnten Beobachtungen lassen sich nur so erklären, daß der Faktor β in den Versuchen mit Medikamenten kleiner ist als in Versuch 1. Diese Annahme stützt sich auf folgende Erwägungen: Wenn bei einem der Versuche 2—5 die im Körper vorhandene Menge resorbierten Alkohols zu irgendeiner Zeit gleich der des Versuches 1 ist ($a_x t = a_1 t$), d. h. wenn die beiden Blutalkoholkurven sich schneiden, so müßten von diesem Punkte aus bei gleichem β die beiden Kurven gleichmäßig verlaufen. Da nun in Versuch 1 zur Zeit der Schnittpunkte der Kurven mit der Normalblutkurve aller Alkohol sicher resorbiert ist ($t > 120$), müßte auch in allen anderen Versuchen nach dieser Zeit t der Alkohol vollständig resorbiert sein. Denn bei gleichem β müßte zu der Zeit t in beiden Fällen auch gleich viel Alkohol verbrannt sein ($b_x t = b_1 t$). Da weiter gleich viel Alkohol getrunken wurde, könnte kein noch zu resorbierender Alkohol, der den Verlauf der Kurven beeinflussen könnte, mehr vorhanden sein ($A = a_t + b_t$). Ein erneuter Anstieg der Kurve wäre also unmöglich. Da ferner, wie oben nachgewiesen, in allen folgenden Versuchen weniger Alkohol resorbiert wurde als in Versuch 1 ($A_x < A_1$), die Kurven sich aber trotzdem schneiden und von ihrem Schnittpunkt mit der Normalblutkurve an über dieser liegen, so ist das nur möglich, wenn die Ausscheidung verlangsamt ist ($\beta_x < \beta_1$). Ferner erreichen die Kurven trotz geringerer Alkoholresorption nicht früher den Nullwert als die Normalblutkurve.

Wenn eines der beiden Medikamente *nach vollständig abgeschlossener Alkoholresorption* genommen wird, so muß die Blutkurve vom Moment der Einwirkung des Pharmakons an langsamer abfallen als die Normalblutkurve. Mit einem solchen Versuch könnte man die Verlangsamung

des Konzentrationsabfalles sowohl an Hand der Kurve als auch rein rechnerisch bestimmen. Wir haben diese Versuche nicht unternommen, weil sie nurmehr von theoretischer Bedeutung sein können.

Mit den gemachten Feststellungen erklären sich aber alle durch die beiden Medikamente hervorgerufenen Besonderheiten mit der Normalblutkurve. Bei einem Vergleich der Kurve 4 mit der Normalblutkurve zeigte sich mit besonderer Deutlichkeit, daß mit Erreichen der Höchstkonzentration die Resorption allgemein noch nicht abgeschlossen ist und daß der Kurvengipfel durch eine Alkoholüberladung des Blutes gegenüber den anderen Geweben zustande kommt. (Temporäre Akkumulation.) Bei der Normalblutkurve wird der jäh Konzentrationsabfall im Bereich des Kurvengipfels infolge der Herstellung des Diffusionsgleichgewichts gemildert durch die noch erfolgende Resorption. Die weitere Resorption ist in Versuch 4 durch die hohe Aspiringabe offenbar so stark gehemmt, daß ein viel steilerer Abfall zustande kommen muß.

Vergleicht man die Kurven nach Aspirin- und Pyramidoneinnahme einerseits und die Kurven bei größeren und kleineren Dosen der Pharamaca andererseits, so zeigt sich, daß die beiden Medikamente *gleichsinnig* wirken, und man geht wohl nicht fehl mit der Annahme, daß die Intensität der Giftwirkung, die wahrscheinlich weitgehend unspezifisch ist, ausschlaggebend ist für den Effekt. Es liegt die Vermutung nahe, daß die Resorptionsbehinderung durch direkte Einwirkung der Mittel auf die Schleimhaut des Magen-Darmkanals zustande kommt. Wie weit die Verzögerung des Konzentrationsabfalls nach Verabreichung der Medikamente durch Verlangsamung der Verbrennung und inwieweit sie durch Behinderung der Ausscheidung bedingt ist, muß hier offen gelassen werden. Jedenfalls läßt sich diese Verzögerung wohl im Sinne der Ergebnisse von *Girndt* und *Huhn* mit einer — wiederum unspezifischen — Überbelastung der Ausscheidung erklären. Diese beiden Autoren fanden bei ihren Untersuchungen über die Einwirkung antipyretischer Mittel auf die Narkose, daß Antipyretica in gewissen Kombinationen antagonistisch den Eintritt der Narkose hemmen und andererseits die völlige Erholung zu verzögern pflegen.

Die Ergebnisse ihrer Untersuchungen lassen weitgehende Übereinstimmung mit den unsrigen erkennen. Danach entsprechen sich:

a) der verzögerte Eintritt der Narkose und die verzögerte Resorption des Alkohols unter der Einwirkung der Antipyretica;

b) die Abschwächung der Narkosenwirkung und die Herabsetzung des Maximums der Alkoholkonzentration, hervorgerufen durch die verminderte und verlangsame Resorption;

c) die Verzögerung der Erholung von der Narkose und die Verkleinerung des Wertes.

Man geht wohl nicht fehl in der Annahme, daß sowohl bei der gleichzeitigen Anwendung von Antipyretica und Schlafmitteln, wie auch bei der gleichzeitigen Anwendung von Antipyretica und Alkohol die gleichen Mechanismen wirksam werden, und daß die 3 genannten Wirkungskomponenten nicht spezifisch sind, sondern allgemeineren physiologisch-toxikologischen Gesetzen entsprechen.

Nach unseren Untersuchungen also bewirken *Aspirin und Pyramidon*:

1. eine Verminderung der Resorption,
2. eine Verlangsamung der Resorption,
3. eine Verzögerung des Abbaus.

Beide Antipyretica wirken in den angewandten Dosen gleichsinnig. Die Wirkung steigert sich mit der Höhe der Dosis. Es liegt nahe anzunehmen, daß die Wirkung eine unspezifische ist.

Für die gerichtliche Medizin sind die Versuche insofern von Bedeutung, als diese krassen Fälle die Gesetzmäßigkeiten klarer aufzeigen. So große Mengen werden in der Praxis wohl kaum verwendet werden. Die forensisch wichtigen Folgerungen leiten sich zwangsläufig von den beschriebenen Veränderungen des normalen Resorptions- und Abbau-modus des Alkohols unter der Wirkung von Aspirin und Pyramidon her.

Wird eines der beiden Antipyretica in genügend großer Menge von einer Person bei einem Verkehrsunfall zu einem Zeitpunkt genommen, wo der getrunkene *Alkohol noch nicht resorbiert* ist (z. B. bei 30 Minuten in unserem Versuch 1), so wird sich 1. die resorptionsverhindernde Wirkung des Pharmakons bemerkbar machen, und zwar um so stärker, je mehr noch nicht resorbierter Alkohol vorhanden ist, d. h. je *früher* nach der Alkoholzufuhr das Medikament genommen wurde. Gleichzeitig aber werden 2. die zwei sich ergänzenden Folgen der Medikament-einnahme die verlangsamte, d. i. noch später als normal erfolgende Resorption und der verlangsamte Abbau sich im Sinne einer Verlangsamung des Abfalles der Alkoholkonzentration auswirken, die um so größer ist, je *mehr Zeit* nach dem Wirkungseintritt des Pharmakons vergangen ist. Die erstgenannte Wirkung wird *günstig* für den Untersuchten sein; denn eine Blutentnahme wird zeigen, daß die Alkoholkonzentration nicht so hoch ist, wie sie es ohne das Medikament geworden wäre. *Aufgehoben* wird aber die günstige Bedingung, wenn die Blutabnahme sehr viel später nach der Medikamenteinnahme erfolgt, da die senkende Wirkung übertroffen wird durch den verlangsamten Abbau und die noch erfolgende Resorption, so daß zu einem späteren Zeitpunkt eine Blutabnahme einen höheren Blutalkoholgehalt ergeben wird, als eine Abnahme ohne vorhergehende Medikamenteinwirkung.

Noch ungünstiger als diese *tatsächliche* Erhöhung des Blutspiegels wird sich eine meist notwendige *Rückrechnung der Alkoholkonzentration*

auswirken. Die Blutentnahme erfolgt fast immer geraume Zeit nach dem Unfall; denn die Rechnung wird unter der Annahme eines normalen, für diesen Fall also zu hohen Abbaufaktors β erfolgen, so daß sie einen weit höheren Alkoholgehalt für die Zeit des Unfalles ergeben wird, als tatsächlich vorhanden war.

Wird das Medikament erst *nach Abschluß der Resorption* genommen, so ist für den Untersuchten das Ergebnis doppelt ungünstig, weil jetzt nur die abbauhemmenden Einflüsse des Pharmakons wirksam sind. Und es wird 1. die tatsächliche Alkoholkonzentration im Blut höher bleiben als ohne Medikament, 2. eine Rückrechnung immer einen zu hohen Wert ergeben.

In der Mehrzahl der Fälle wird also die Einnahme von Aspirin oder Pyramidon sich *zuungunsten des Untersuchten* auswirken, weil praktisch die Einnahme eines Medikaments wohl stets erst erfolgen wird, wenn ein Unfall sich schon ereignet hat oder wenn jemand nach einer Alkoholaufnahme als Kraftfahrer tätig sein soll, d. h. zu einer Zeit, da die Resorption schon beendet ist, und ferner die Blutabnahme geraume Zeit nach dem Unfall erfolgen wird.

Es wäre denkbar, daß jemand sich, auf diese Ergebnisse stützend, in geeignetem Falle darauf berufen könnte, er hätte eines der Medikamente genommen. Die Wahrheit dieser Behauptung wäre dann durch Untersuchung des Urins auf das entsprechende Pharmakon zu untersuchen. Die entsprechenden Proben waren noch lange Zeit nachher positiv (bis zu 50 Stunden).

Um in der Praxis einer Täuschung durch den Kraftfahrer vorzubeugen, empfiehlt es sich daher, falls die entnommene Blutprobe früh erfolgte, eine zweite Entnahme etwa 90 Minuten nach der ersten zu veranlassen. In den Fällen, in denen der Kraftfahrer durch rechtzeitiges Einnehmen größerer Mengen Aspirin oder Pyramidon erreicht hat, daß zur Zeit des Unfalles ein niederer Alkoholspiegel vorhanden war, als der getrunkenen Alkoholmenge entsprechen müßte, wird der Kraftfahrer sich nach unseren Erfahrungen nicht auf seine Verkehrssicherheit auf Grund der Blutprobe berufen können, da in diesen Fällen zu der *reinen Alkoholwirkung die toxische des Pharmakons hinzukommt*, so daß sich bei sorgfältiger *klinischer* Untersuchung im Anschluß an die Blutentnahme die *Verkehrsunsicherheit* feststellen lassen wird. Daß diese Verkehrsunsicherheit in den Fällen gemeinsamer Alkohol-Pharmakonwirkung tatsächlich gegeben ist, erscheint uns nach den gemachten Selbstbeobachtungen unzweifelhaft.

III. Chinin.

Die Untersuchungen mit Chinin wurden in ähnlicher Weise ausgeführt. Die Vp. trank früh morgens nüchtern 725 g Kornbranntwein mit einem titrierten

Alkoholgehalt von 34 g % innerhalb einer Minute. Die getrunkene Menge entsprach 93,5 g absolutem Alkohol, d. i. $1,11547 \pm 0,0086$ g pro Kilogramm Körpergewicht. Daraus wurde die Normalblutkurve (6) errechnet. In den Versuchen 7—9 wurde außerdem Chinin genommen, und zwar 1,0 g Chinin. hydrochlor. Merck. in Versuch 7 gleichzeitig mit dem Alkohol, bei 8 eine halbe Stunde vorher, bei 9 eine halbe Stunde nachher. Das Chinin wurde in 50 ccm Wasser aufgeschwemmt und das Glas anschließend mit der gleichen Menge Wasser ausgespült, die Spülflüssigkeit getrunken. 6—7 Stunden nach Versuchsbeginn wurde jedesmal das gleiche Mittagessen genommen, bestehend aus 8 Reibekuchen und 75/80 g kaltem Fleisch. Die Blutentnahmen erfolgten von 20—540 Minuten, die Urinuntersuchung von 45—550 Minuten. Die Bestimmung des Chinin, dessen Ausscheidung im Urin kontrolliert wurde, erfolgte nach den Angaben von Autenrieth mit der Quecksilber-Jodid-Jodkali-Methode, die Chinin noch in einer Verdünnung von 1:200 erfaßt. Abb. 3 zeigt typische Kurven zusammengefaßt. Nr. 6 ist die für die Vp. gewonnene Normalblutkurve.

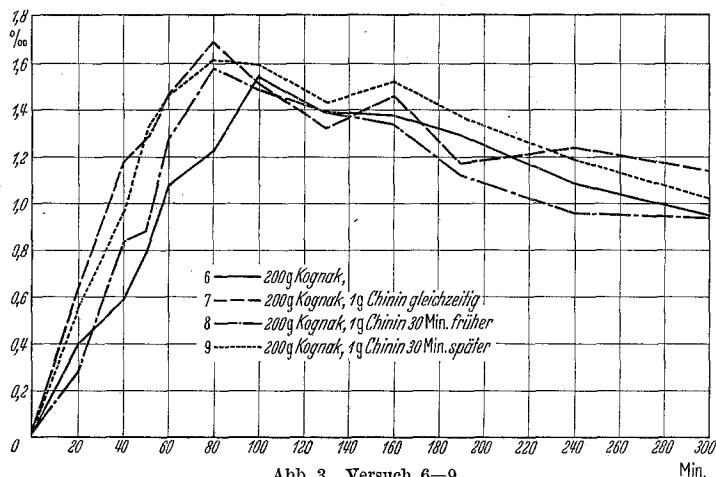


Abb. 3. Versuch 6—9.

In Versuch 7 wurde 1,0 g Chinin gleichzeitig mit dem Alkohol genommen. Nach 40 Minuten keine merkwürdigen subjektiven Erscheinungen, nach 110 Minuten ausgesprochene Euphorie und erschwerte Akkumulation, Gang unsicher, verschärft Rombergsche Probe nicht ausführbar. Die Vp. stand leicht unter Alkoholwirkung. Nach 200 Minuten schien es, als ob die Alkoholwirkung langsamer abklinge als in Versuch 6. Nach etwa 7 Stunden machte sich Ohrensausen bemerkbar. Bei der Beendigung des Versuchs, 11 Stunden nach der Einnahme des Medikaments, war eine Alkoholebeeinflussung nicht mehr festzustellen, wohl aber Müdigkeit und stärkerer Durst. Chinin war außer in der ersten in allen Urinproben nachgewiesen, d. h. von 45 Min. an. Die stärkste Trübung fand sich zwischen 225 und 480 Min.

In Versuch 8 wurde 30 Minuten nach der Alkoholeinnahme 1,0 g Chinin. hydrochlor. in Wasser gelöst genommen. Nach 60 Minuten trat leichte Benommenheit ein, nach 90 Minuten zunächst eine gehobene Stimmung, dann Schlafbedürfnis, nach 240 Minuten Kopfschmerz und Ohrensausen. Chinin im Urin war nachweisbar nach 90 Minuten, am stärksten zwischen 225—360 Minuten, in deutlichen Spuren noch nach 26 Stunden.

In Versuch 9 wurde 30 Minuten vor Alkoholeinnahme 1,0 g Chinin. hydrochlor. in Wasser gelöst genommen. Jetzt konnte der Alkohol nur mit großer

Mühe und unter Brechreiz getrunken werden. Nach 90 Minuten trat wieder leichte Benommenheit ein, sonst aber keine bemerkenswerten subjektiven Erscheinungen. Chinin fand sich im Urin nach 75 Minuten, in stärkster Ausscheidung zwischen 225—360 Minuten und war noch in Spuren nachweisbar nach 26 Stunden.

Die rechnerische Auswertung erfolgte nach *Widmark*. Das bei der Untersuchung von Aspirin und Pyramidon angewandte Verfahren, sämtliche 15 gefundenen Titrationswerte zur Berechnung zu benutzen, wurde in dieser Versuchsreihe nicht durchgeführt. Hier wurde β zunächst aus allen 15 Titrationen bestimmt, d. h. aus der 1. bis 15. Blutprobe, dann aus 14 Titrationen, d. h. aus der 2. bis 12. und so fort bis zu 8 Titrationen, d. h. aus der 8. bis 15. Blutprobe. Übereinstimmende Werte für β wurden nur gefunden, wenn 8, 9 oder 10 Titrationen benutzt wurden. Da nun im allgemeinen bei den Kurven 10 Titrationen in die postresorptive Phase fallen, wurden für alle Tabellen = 10 genommen. Die genannte Erscheinung dürfte so zu erklären sein, daß bei der Vp. die Resorption des Alkohols verhältnismäßig langsam erfolgt. Daher ist die resorpitive Phase ungewöhnlich lang mit relativ niedrigen Konzentrationen. Genaue Ergebnisse aus $n = 15$ sind hier also nur zu erwarten, wenn die resorpitive Phase nach 50 oder weniger Minuten beendet ist.

Alle drei nach Zufuhr von *Chinin* gewonnenen Kurven zeigten im Vergleich zur Normalblutkurve einen *schnelleren Anstieg der Alkoholkonzentration* und einen 20 Minuten früher auftretenden Höchstwert. Die Chininkurven lagen im Durchschnitt nach 40 Minuten 0,41%, nach 60 Minuten 0,29%, nach 80 Minuten 0,41% über der Normalblutkurve. In der *postresorptiven Phase* zeigte die Kurve 7 2mal und die Kurve 8 1mal einen deutlichen Wiederanstieg. Der Abfall der Kurve 9 dagegen war ziemlich regelmäßig. Die Urinkurven lagen mit ihren Höchstwerten bei Chinineinnahme unter der Normalurinkurve der Vp. Die Durchschnittsdifferenz betrug 0,24%.

Bemerkenswert ist, daß der Wert β zwischen 0,0027311 und 0,0029989 in den Versuchen 1—4 schwankte. Diese Übereinstimmung mit den Ergebnissen von *Jungmichel* sehen wir in den zur Zeit der Versuche verschiedenen Alkoholverbrennungsvermögen des Körpers. Es spricht nichts dafür, daß das Chinin die Veränderung von β hervorgerufen hat, zumal in den 3 Versuchen mit Chinin der Wert für β 1mal höher und 2mal niedriger ist als im Leerversuch. Die Werte für r weisen eine deutliche Übereinstimmung auf.

In den Chininversuchen fand sich *übereinstimmend eine Beschleunigung der Alkoholresorption*. Wenn diese Beschleunigung durch Chinin verursacht wäre, müßte auch eine Abhängigkeit der Beschleunigung vom Zeitpunkt der Chinineinnahme bemerkbar sein. Vergleicht man aber die einzelnen Kurven miteinander, so müßte bei der Richtigkeit dieser Vorstellung die Kurve 9 schneller und steiler ansteigen als die Kurve 8. Dies trifft aber nicht zu. Danach besteht kein Anlaß anzunehmen, daß die gefundene Beschleunigung der Alkoholresorption auf Chinin zurückzuführen sei. Es dürfte sich in dieser Versuchsreihe wohl eher um eine nach mehrmaliger Alkoholzufuhr gesteigerte Resorptions-

fähigkeit des Körpers handeln. Die in den Versuchen in Kapitel I und II gefundene Verzögerung und Verminderung der Alkoholresorption ließ sich also für Chinin nicht nachweisen. Vielleicht tritt diese Wirkung erst bei toxischen Dosen auf. Darüber wurden keine Untersuchungen angestellt. Andererseits muß aber berücksichtigt werden, daß sich Chinin von Aspirin und Pyramidon insbesondere in der Richtung unterscheidet, daß es als allgemein wirksames Zellgift die gesamten Lebensprozesse zu verlangsamen geeignet ist.

Als Ergebnis läßt sich also feststellen, daß Chinin in den angewandten Dosen keine eindeutige Wirkung auf die Alkoholkonzentration des Blutes ausübt. Sollte ein Verkehrsteilnehmer versuchen, eine bei ihm zunächst gefundene hohe Blutalkoholkonzentration einer vorhergehenden Chinineinnahme zuzuschreiben, so braucht dies nicht anerkannt zu werden, wenn die angewandten Dosen sich in den therapeutisch üblichen Grenzen bewegt haben. Im übrigen sind solche Angaben leicht auf den Wahrheitsgehalt zu prüfen, da Chinin in den genommenen Mengen bis zum 6. Tage im Urin nachweisbar ist.

IV. Insulin.

Auf Grund der Literatur verneinte *Elbel* die Frage, ob die Beurteilung von Blutwerten bei nachträglicher Zufuhr von Insulin einer Korrektur bedürfe. Er wies hin auf die Untersuchungen von *Schlichting*, welcher bei gleichzeitiger Insulingabe eine Erniedrigung der Blutalkoholkurve fand. *Junge* kam in seinen im Kieler Institut durchgeführten Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß gleichzeitige Insulingabe mit der Alkoholdarreichung die normale Resorption verhindere und die Ausscheidung erheblich verzögere. Hohe Insulindosen, in der Resorptionsphase gegeben, verhinderten eine normale Aufnahme des Alkohols und beschleunigten die Ausscheidung. Insulingaben in der Ausscheidungsphase hatten keinen Einfluß auf die Höhe der Blutalkoholwerte. Die alkoholsenkende Wirkung verpuffte innerhalb von wenigen Minuten, wie auch Insulin nur für kurze Zeit eine Ernüchterung herbeizuführen imstande war. Auch *Siegmund* und *Flohr* kamen zu dem Ergebnis, das der Blutalkoholspiegel zwar im ganzen durch Insulin eine beschleunigte Senkung erfahre, aber vielfach auch eine Resorptionsverzögerung eintrat mit Blutalkoholwerten, die noch über denen der normalen Kurve lagen. Sie warnten vor dem Gebrauch des Insulins als Ernüchterungsmittel oder als Mittel zur Senkung des Blutalkoholspiegels, insbesondere auch wegen der dabei auftretenden rapiden und starken Blutzuckersenkung. Abb. 4 zeigt das Ergebnis von Versuchen, die in gleicher Weise wie die vorher beschriebenen ausgeführt wurden. Auch jetzt trank die Vp. ausreichend viel Alkohol, um bis etwa 1,2% zu konzentrieren. Die Normalblutkurve zeigte gewöhnlichen Verlauf.

In Versuch 11 wurden 30 Einheiten Insulin 30 Minuten vor dem Alkoholtrunk gespritzt, in Versuch 12 30 Einheiten Insulin gleichzeitig beim Alkoholtrunk und in Versuch 13 30 Einheiten Insulin 30 Minuten nach dem Alkoholtrunk. Bei vorheriger Insulinzuführung (Versuch 11) fand sich eine verminderte Konzentrationsfähigkeit bei einer verhältnismäßig unauffälligen Elimination. In den Versuchen 12 und 13 waren die Ergebnisse aber auffällig. Gleichzeitige Insulinzufuhr bewirkte eine geringere Höchstkonzentration, einen verhältnismäßig schnellen Abfall der Kurve und bei 130 Minuten einen neuen Anstieg, der wohl auf die Abnahme einer spezifischen Insulinwirkung zurückzuführen ist. Daß diese Wirkung sich bemerkbar macht, ergibt sich aus Versuch 13. Hier war sie nicht mehr imstande, sich rechtzeitig zur Geltung zu bringen, so daß noch eine verhältnismäßig hohe Alkoholkonzentration von fast 1,1% erreicht wurde. Nun aber verlief die Kurve waagerecht, d. h. bei gleichzeitiger Ausscheidung fand eine nachträgliche Resorption von Alkohol ins Blut statt.

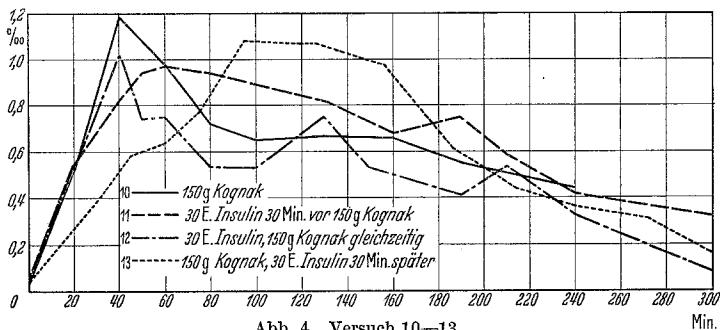


Abb. 4. Versuch 10—13.

Unsere Versuchsbedingungen unterschieden sich von denen *Junges* insofern, als wir wesentlich mehr Insulin nahmen, nämlich 30 Einheiten spritzten. Vielleicht liegt es daran, daß die von uns erzielten Kurven mehr ins Auge fallende Ergebnisse zeigten. Insbesondere bei einer Verabfolgung von 30 Einheiten Insulin gleichzeitig mit dem Alkoholtrunk fiel ein späterer zweimaliger Wiederanstieg der Alkoholkurve auf, und zwar von 130 und 210 Minuten. Dies muß man sich wohl doch so erklären, daß man ein Nachlassen der akuten Insulinwirkung nach etwa 2—3 Stunden annimmt.

Der Wirkungsmechanismus des Insulins ist auch heute nicht recht geklärt. Geht man von der Wirkungsweise des Insulins beim schweren Diabetes aus, so muß man die Vorstellung zugrunde legen, daß das Insulin erhebliche Mengen Gewebswasser zurückzuhalten imstande ist. Diese Wasserzurückhaltung kommt daher, daß das Insulin entweder den Hydratationsgrad gewisser Kolloide erhöht, oder aber daß die Gewebe nach Wiedererlangung ihres Glykogenspeicherungsvermögens ein höheres Wasserbindungsvermögen als normal erhalten. Die Leber scheint diesen Vorgang chemisch zu regeln, während das Muskelfleisch eine ähnliche Aufgabe wie die Leber gegenüber dem Wasser hat: Im strömenden Blute des Diabetikers ist mit zunehmender Verschlechterung der

Stoffwechselleage der Blutzucker immer mehr angestiegen, braucht also auch mehr Lösungswasser, das er dann bei dem baldigen Abschub durch die Niere mitnimmt. Auf die Dauer kann der Kranke durch das Trinken die gewaltigen Flüssigkeitsverluste nicht wettmachen. Die Gewebe müssen Wasser hergeben, es kommt am Ende zu einer ausgesprochenen Austrocknung. Wird nun Insulin zugeführt, so wird der Traubenzucker ins Gewebe gedrückt, wobei er auch aus dem Harn verschwindet und im Gewebe zu dem Vorrats- und Kraftstoff-Glykogen umgebaut wird. Dabei ist die Erfahrung gemacht worden, daß diese Einlagerung nur bei gleichzeitiger Bindung der 2—4fachen Wassermenge vonstatten geht.

Wir müssen also mit großartigen Verschiebungen in den Flüssigkeiten des Körpers rechnen, die nachzuprüfen wir bei den Blutalkoholuntersuchungen kaum imstande sind.

Die gerichtsmedizinische Bedeutung liegt in dem Verlauf der Blutalkoholkurven. Diese zeigten, um ihre rein praktische Brauchbarkeit herauszustellen, bei Gaben größerer Insulindosen (30 Einheiten) eine Senkung im resorptiven Teil und einen ungewöhnlichen Neuanstieg in der postresorptiven Phase.

Die praktische Bedeutung für die Untersuchung der Verkehrsteilnehmer ergibt sich daraus ohne weiteres. Wer Insulin spritzt, um seine Verkehrstüchtigkeit durch Verminderung des Blutalkoholspiegels vorzutäuschen, muß damit rechnen, daß die Rückrechnung des für den Zeitpunkt des Unfalles meist in Frage kommenden Anfangswertes für ihn dann wesentlich ungünstigere Ergebnisse liefert, wenn diese Rückrechnung von irgendeinem Punkte der postresorptiven Phase aus erfolgt.

In Ergänzung der Ergebnisse von Junge kann daher darauf hingewiesen werden, daß Insulin auch in größeren Mengen die normale Resorption verhindert und die Ausscheidung erheblich verzögert, insbesondere dann, wenn es gleichzeitig mit Alkohol gespritzt wird. Die Rückrechnung von jedem Punkte der postresorptiven Phase aus kann für den Verkehrsteilnehmer nur ungünstig sein.

Literaturverzeichnis.

- Autenrieth*, Die Auffindung der Gifte. Dresden 1923. S. 513. — *Bickel*, Biologische Wirkungen des Alkohols auf den Stoffwechsel. Leipzig 1936. — *Elbel*, Die wissenschaftlichen Grundlagen der Beurteilung von Blutalkoholbefunden. Leipzig 1937. — *Girndt u. Huhn*, Arch. f. exper. Path. **183**, 236 (1936). — *Junge*, Dtsch. Z. gerichtl. Med. **29**, 1 (1937). — *Kuhlen*, Die Wirkung von Chinin auf die Alkoholkonzentration des Blutes. Diss. Düsseldorf 1938. — *Nostiz*, Die Wirkung von Chinin auf die Alkoholkonzentration des Blutes. Diss. Düsseldorf 1938. — *Siegmund u. Flohr*, Klin. Wschr. **1937 II**, 1718. — *Schlungs*, Die Wirkung von Aspirin und Pyramidon auf die Alkoholkonzentration des Blutes. Diss. Düsseldorf 1937. — *Schwagmeyer*, Arch. f. exper. Path. **185**, 102 (1937).