

LITERATUURUITTREKSELS ONTNUCHTERINGSMIDDELEN

Verantwoording bij een literatuurstudie naar ontnuchteringsmiddelen
(SWOV-publicatie 1979-3N)

R-80-37

Drs. G. van den Brink & drs. J.J. de Gier, apothekers

Voorburg, juli 1980

Stichting Wetenschappelijk Onderzoek Verkeersveiligheid SWOV

INHOUD

<u>Inleiding</u>	6
<u>Literatuurverantwoording</u>	7
1. Alkana, R.L.; Parker, E.S.; Cohen, H.B.; Birch, H.; Noble, E.P. <u>Reversal of ethanol intoxication in humans: an assessment of the efficacy of propranolol</u> Psychopharmacology <u>51</u> : 29-37, 1976	11
2. Alkana, R.L.; Parker, E.S.; Cohen, H.B.; Birch, H.; Noble, E.P. <u>Reversal of ethanol intoxication in humans: an assessment of the efficacy of L-Dopa, aminophylline and efedrine</u> Psychopharmacology <u>55</u> : 203-212, 1977	14
3. Auty, R.M. & Branch, R.A. <u>Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ethanol, whiskey, and ethanol with n-propyl, n-butyl, and iso-amyl alcohols</u> Clin. Pharmacol. Ther. <u>22</u> : 242-249, 1977	19
4. Besserer, K. & Springer, E. <u>Zur Wirksamkeit des "Alkoholgegemittels" Sobaro</u> Blutalkohol <u>8</u> : 122-132, 1971	21
5. Carlsson, A.; Magnusson, T.; Svensson, T.H.; Waldeck, B. <u>Effect of ethanol on the metabolism of brain catecholamines</u> Psychopharmacologia <u>30</u> : 27-36, 1973	24
6. Estler, C.-J. & Lachmann, V. <u>Prevention by pyrazole of ethanol induced decrease of brain glycogen and coenzyme A</u> J. Neurochem. <u>26</u> : 653-654, 1976	27

7. Goldberg, L. 29
Effects of sugars on blood alcohol levels and CNS effects
in man and animal
Department of Alcohol Research, Karolinska Institutet,
Stockholm, 1974
8. Griffis, L.C. & Forney, R.B. 34
The antagonism of ethanol depression by 2 [(3,4-dichlorophenoxy)
methyl]-2-imidazoline hydrochloride
Toxicol. Appl. Pharmacol. 41: 167-168, 1977
9. Kraemer, R.; Mallach, H.J.; Raff, G.; Schulz, H. 36
Influence of Mobicletten^R on the effect of alcohol drinking
in man - first communication: influence on the pharmaco-
netics of ethanol
Int. J. Clin. Pharmacol. 15: 301-309, 1977
10. Luff, K.; Heiser, H.; Hubatsch, J.; Täschner, K.L. 38
Ueber den Einfluss von Sangrita auf die Alkoholresorption
und auf das Leistungsverhalten nach Aufnahme konzentrierter
alkoholischer Getränke
Z.f. Verkehrssicherheit 16: 53-61, 1970
11. Luff, K. & Raudonat, H.W. 41
Gewürzsäfte und Alkoholresorption
Blutalkohol 9: 338-345, 1972
12. MacDonald, E. 43
Effect of pyrazole, 4-methylpyrazole, 4-bromopyrazole and
4-iodopyrazole on brain noradrenaline levels of mice and
rats
Acta Pharmacol. et Toxicol. 39: 513-524, 1976
13. Mallach, H.J.; Raff, G.; Kraemer, R. 46
On the influence of Mobicletten^R on the effect of alcohol
in the human - second communication: influence on the
efficiency under alcohol stress
Int. J. Clin. Pharmacol. 15: 576-580, 1977

14. Noble, E.P. 48
Testing for a "sobering pill"
Orange County Medical Center, Orange, 1974
15. Osterhaus, E. 51
Die wesentlichen festgestellten und beobachteten pharmakokine-
tischen und pharmakodynamischen Parameter aus sieben Trink-
versuchen mit 102 Versuchspersonen
Blutalkohol 10: 226-235, 1973
16. Penn, N.W. 53
Ethanol antagonism by 5-hydroxymethyl cellular compounds
Life Sci. 17: 1055-1062, 1975
17. Prasad, C.; Matsui, T.; Peterkofsky, A. 56
Antagonism of ethanol narcosis by histidyl-proline
diketopiperazine
Nature 268: 142-144, 1977
18. Rauschke, J. 57
Ueber die Eignung von "Alkohol minus" (Almi) als Ernüchte-
rungsmittel
Blutalkohol 5: 221-228, 1968
19. Sedman, A.J.; Wilkinson, P.K.; Sakmar, E.; Weidler, D.J.; 59
Wagner, J.G.
Food effects on absorption and metabolism of alcohol
J. Stud. Alc. 37: 1197-1214, 1976
20. Spann, W.; Liebhardt, E.; Beier, G.; Eisenmenger, W.; 61
Schuck, M.
Wirkung einer Lösung von isomerisiertem Zucker (Alsaver) auf
die Blutalkoholkonzentration beim Menschen
Blutalkohol 14: 205-212, 1977

21. Strömbom, U.; Svensson, T.H.; Carlsson, A. 63
Antagonism of ethanol's central stimulation in mice by small
doses of catecholamine-receptor agonists
Psychopharmacology 51: 293-299, 1977
22. Svensson, T.H. & Waldeck, B. 65
Significance of acetaldehyde in ethanol-induced effects on
catecholamine metabolism and motor activity in the mouse
Psychopharmacologia 31: 229-238, 1973
23. Thieden, H.I.D.; Grunnet, N.; Damgaard, S.E.; Sestoft, L. 68
Effect of fructose and glyceraldehyde on ethanol
metabolism in human liver and in rat liver
Eur. J. Biochem. 30: 250-261, 1972
24. Wagner, J.G.; Wilkinson, P.K.; Sedman, A.J.; Kay, D.R.; 70
Weidler, D.J.
Elimination of alcohol from human blood
J. Pharm. Sci. 65: 152-154, 1976
25. Welling, P.G.; Lyons, L.L.; Elliott, R.; Amidon, G.L. 72
Pharmacokinetics of alcohol following single low doses to
fasted and nonfasted subjects
J. Clin. Pharmacol. 17: 199-206, 1977

INLEIDING

In opdracht van de Stichting Wetenschappelijk Onderzoek Verkeersveiligheid SWOV is door drs. G. van den Brink en drs. J.J. de Gier, apothekers, een literatuurstudie verricht naar de werkzaamheid en toepasbaarheid van diverse stoffen om de gevolgen van ethanolgebruik tegen te gaan. Beide onderzoekers zijn verbonden aan de sub-faculteit der Farmacie van de Rijksuniversiteit Utrecht.

De studie is uitgevoerd om na te gaan of verder onderzoek naar ontnuchteringsmiddelen een bijdrage zou kunnen leveren aan het beperken van het gevaar van alcohol in het verkeer. De resultaten van de literatuurstudie zijn weergegeven in de SWOV-publikatie "Otnuchteringsmiddelen".

Dit rapport geeft een verantwoording van de wijze waarop de literatuur voor het onderzoek geselecteerd is. Daarnaast bevat het uittreksels van de studies die het meest belangrijk werden geacht voor het beoordelen van de werking en de toepasbaarheid van ontnuchteringsmiddelen. Er zijn geen uittreksels opgenomen van de geraadpleegde farmacologische en farmacotherapeutische handboeken en evenmin van algemene artikelen over ethanol. Een volledig overzicht van de literatuur die bij het onderzoek gebruikt is, is te vinden in de al genoemde publikatie "Otnuchteringsmiddelen". De uittreksels zijn alfabetisch naar auteur opgenomen. Om praktische redenen is geen onderscheid gemaakt naar de mogelijke werkingssferen van ontnuchteringsmiddelen: vertragen van de opname van ethanol in de bloedbaan; rechtstreeks beïnvloeden van de effecten van ethanol op het centrale zenuwstelsel; bevorderen van de afbraak van ethanol.

De publikatie "Otnuchteringsmiddelen" (SWOV-publikatie 1979-3N) is, tegen vergoeding van druk- en verzendkosten, verkrijgbaar bij: Stichting Wetenschappelijk Onderzoek Verkeersveiligheid SWOV, Postbus 71, 2270 AB Voorburg. Of telefonisch: 070 - 694121.

LITERATUURVERANTWOORDING

Voor dit rapport zijn de volgende literatuurbestanden geraadpleegd:

1. International Road Research Documentation IRRD

Datum: 15 juni 1978

Periode: 1972 - 1978/4

Zoekprocedure: gezocht is naar referenties die geïndexeerd waren met één of meer trefwoorden uit de onderstaande groepen A en B:

A	B
1783 drunkenness	2154 medical aspects
1553 blood alcohol content	1670 prevention
7347 alcohol	9009 decrease
	7167 reduction (chem)
	7156 reaction (chem)
	7157 oxidation

De gevonden 125 referenties werden op basis van de titels (en indien nodig op basis van het referaat) beoordeeld op relevantie. Verder is gezocht naar alle referenties die geïndexeerd waren met één of meer van de trefwoorden uit groep A met één van de volgende (delen van) woorden in de titel:

absor
adsor
resor
erneucht
pil

2. National Technical Information Service NTIS

Datum: 21 juni 1978

Periode: 1970 - 1978/13

Zoekprocedure: gezocht is naar referenties die geïndexeerd waren met zowel één of meer (delen van) trefwoorden uit de volgende groepen A, B en C:

A	B	C
alcohol	brain	neutraliz
ethanol	human	block
drunken		sober
		pill
		resorp
		resorb
		absorp
		absorb
		adsorp
		adsorb

Datum: 1 augustus 1978

Periode: 1970 - 1978/16

A	B	C
alcohol	brain	neutraliz
ethanol	human	block
drunken	mental	sober
bac	psychol	resorp
	cns	resorb
	central nervous system	absorb
		adsorpt
		adsorbt
		metabolism
		reversal
		antagonism
		disappearance
		elimination
		reduction
		decrease

Er is ook gezocht op de woorden:

Alsaver

Sangrita

Almi

De gevonden referenties zijn off-line afgedrukt en door twee onderzoekers van de SWOV op relevantie beoordeeld.

De volgende literatuurbestanden zijn volgens vrijwel dezelfde zoek-procedure onderzocht:

3. Smithsonian Science Information Exchange (SSIE)

Datum: 21 juni 1978

Periode: 1974 - 1978/5

4. Biological Abstracts, Bio Research Index (Biosis Previews)

Datum: 21 juni 1978

Periode: 1974 - 1978/18

Datum: 1 augustus 1978

Periode: 1974 - 1978/23

5. Psychological Abstracts (Psychabs)

Datum: 21 juni 1978

Periode: 1967 - 1978/4

6. Food Science and Technology Abstracts (FSTA)

Datum: 21 juni 1978

Periode: 1969 - 1978/6

7. Chemical Abstracts (Chemcon)

Datum: 1 augustus 1978

Periode: 1972 - 1978/15

Behalve in deze on-line bestanden is manueel gezocht in de zgn. PB-serie van de SWOV-bibliotheek. De zoekprocedure was gelijk aan de zoekprocedure voor de IRRD, echter zonder het zgn. free-text gedeelte.

Bovendien zijn de volgende tijdschriften doorgenomen:

Blutalkohol Vol. 5 t/m 15 (1968 - 1978)

Journal of studies on alcohol Vol. 37 t/m 39 (1976 - 1978)

(Alleen de zgn. Original Articles afleveringen)

Trefwoorden uit Blutalkohol index:

Verlauf der BAK-Kurve

Isomerierter Zucker

Verzögerung der Resorption

Trinkversuch

Resorptionsverzögerung

Resorptionsphase

BAK-Kurve

Alkoholversuch

Alsaver

Wirkung von Alsaver

De literatuur die met de zojuist beschreven procedure gevonden werd, is aangevuld met een aantal farmacologische en farmacotherapeutische handboeken, alsmede enige algemene artikelen over ethanol. Op grond van bekendheid met het onderwerp is gesteld, dat deze literatuur de huidige kennis over het onderwerp ontzuuchteringsmiddelen voldoende weergeeft.

1. Alkana, R.L.; Parker, E.S.; Cohen, H.B.; Birch, H.; Noble, E.P.
Reversal of ethanol intoxication in humans: an assessment of the
efficacy of propranolol
Psychopharmacology 51: 29-37, 1976

Onderwerp

Onderzoekingen naar het effect van propranolol op de ethanolspiegel en een aantal door ethanol beïnvloede psychologische, fysiologische en gedragstests.

Onderzoeksmateriaal

13 betaalde mnl. vrijwilligers (21-23 jaar).

Onderzoekopzet

Het onderzoek is cross-over en onder dubbelblinde condities uitgevoerd.

Ruim vier uur na een licht ontbijt werden eerst de te meten parameters in nuchtere toestand bepaald; vervolgens dronk de proefpersoon 0,8 gram ethanol per kg (gelijke delen whisky en sodawater) en werden dezelfde tests nog eens uitgevoerd.

Aan het einde van deze serie tests dronk de proefpersoon 0,3 gram ethanol/kg, teneinde de ethanolconcentratie in het bloed op ongeveer 1 o/oo te houden.

15 minuten hierna werd óf placebo óf 2 x 40 mg propranolol (Inderal^R) in capsulevorm ingenomen.

Weer 15 minuten na de propranolol begon de testbatterij opnieuw.

Op deze manier kon, door vergelijking van de nuchtere waarde met de eerste ethanolwaarde, bepaald worden of de test geschikt was om bij ethanolonderzoek gebruikt te worden.

Uit de vergelijking van placebo en propranolol kon het effect van laatstgenoemde stof worden bepaald.

De volgende proeven, die ook door Alkana et al. (2) en Noble (14) worden genoemd, zijn uitgevoerd:

- bepaling ethanolconcentratie in het bloed; gemeten werd de ethanolconcentratie in uitademingslucht met een "Breathalyzer";
- elektroëncefalogram;
- over een lijn lopen;
- woordherinnering (free recall memory);
- verdeelde aandacht;
- stemmingsbeoordeling;
- vrije associatie (uitgewerkt naar grootheid "angst");
- dronkenschapsgraad, zowel subjectief als objectief.

Conclusies van de auteurs

Propranolol versterkte nog het effect van ethanol wat betreft de "verdeelde aandacht" en de objectieve en subjectieve dronkenschapsgraad.

Ook het EEG toonde sterkere veranderingen o.i.v. propranolol/ethanol. De ethanolconcentraties in het bloed werden niet beïnvloed.

Resultaten en bespreking

Bij de meeste tests zijn geen duidelijke effecten van het bèta-sympathicolyticum propranolol waargenomen. Bij de verdeelde-aandachttest wel: het bevreemdt, bij het bekijken van de resultaten hiervan, dat er tussen de ethanol- en de placeboperiode zo'n groot verschil is, terwijl toch de gemiddelde ethanolconcentraties in het bloed ongeveer gelijk zijn.

Het lijkt alsof de proefpersonen steeds slechtere prestaties leverden; deze tendens maakt de gevonden verschillen tussen placebo en propranolol minder betrouwbaar.

De propranololdosering was, zeker voor een incidentele gift, vrij laag.

De gegevens over de dronkenschapsbeoordeling vertonen een grote onderlinge spreiding. Van de in totaal 18 gemeten verschillen zijn er drie significant; deze matige score lijkt onvoldoende om daaruit te concluderen dat propranolol de dronkenschap o.i.v. ethanol versterkt.

Voor gebruik als ontspanningsmiddel komt propranolol niet in aanmerking. Mocht deze stof al enige invloed hebben op de door ethanol veroorzaakte effecten, dan is het een versterkende.

2. Alkana, R.L.; Parker, E.S.; Cohen, H.B.; Birch, H.; Noble, E.P.
Reversal of ethanol intoxication in humans: an assessment of the
efficacy of L-Dopa, aminophylline and efedrine
Psychopharmacology 55: 203-212, 1977

Onderwerp

Onderzoek naar het effect van L-Dopa, aminofylline, efedrine en aminofylline/efedrine op een aantal psychologische en gedragsgrootheden, het elektroëncefalogram en de ethanolconcentratie in de uitademingslucht na ethanolgebruik.

Onderzoeksmateriaal

a. 14 gezonde mnl. vrijwilligers, 21-36 jaar, bescheiden drinkers; 11 personen doorliepen het hele onderzoek.

Voor toelating werd een vragenlijst over geneesmiddelgebruik afgenomen (met welk doel wordt niet vermeld); er werd een medisch, een psychologisch en een biochemisch onderzoek uitgevoerd.

Enige voedsel: licht ontbijt 4.15 uur voor het begin van het onderzoek.

b. 8 gezonde mnl. vrijwilligers, 21-24 jaar. Verder als onder a.

Onderzoeksopzet

Ethanol: 0,8 g/kg in de vorm van gin/pepermuntlimonade; gedurende 2 x 15 minuten werden twee glazen, gelijkelijk over het half uur verdeeld, leeggedronken.

a. 45 min. na het begin van het drinken werd óf 1,5 gram L-Dopa (Dopar^R) óf placebo ingenomen.

b. Elk van de proefpersonen kreeg, dubbelblind, 50 mg efedrine, 200 mg aminofylline, beide of placebo.

Het cross-over onderzoek (elke proefpersoon fungeerde als zijn eigen controle) werd dubbelblind uitgevoerd.

De testbatterij bestond uit een aantal opstellingen waarvan bekend was dat de te meten grootheden voor ethanol gevoelig waren:

1. platformbalanstest (2x): 20 seconden balanceren op een instabiel platform; de aanpassingen van het lichaam werden elektronisch geregistreerd;

2. elektroëncefalogram;
3. woordherinnering (free recall memory);
4. verdeelde-aandachttest: aan het ene oor een toon tegen een achtergrond van ruis, die gedetecteerd moest worden; aan het andere oor zes cijfers die herhaald moesten worden;
5. lijst om stemming te bepalen;
6. dronkenschapsbeoordeling (2x); beoordeling zowel door de persoon zelf (subjectief) als door de onderzoeker (objectief);
7. ethanolconcentratie in het bloed: gemeten werd (5x) de ethanolconcentratie in de uitademingslucht.

Conclusies van de auteurs

Behandeling met L-Dopa vermindert het effect van ethanol op het EEG, de bewegingscoördinatie en de prestaties bij de verdeelde-aandachttest.

Behandeling met aminofylline en/of efedrine vermindert het effect van ethanol op het EEG en de bewegingscoördinatie.

Resultaten en bespreking

1. Platformbalanstest:

a. 30 minuten na inname gaf L-Dopa een significante verbetering van de prestaties op het platform; na 105 minuten was de situatie juist andersom, zij het niet significant: de L-Dopa groep vertoonde toen een verslechtering van de prestaties die aanzienlijk beneden de placebowaarde kwamen.

b. Na 30 minuten verbeterden efedrine en aminofylline/efedrine de prestaties significant. Na 105 minuten was de stijging bij aminofylline aanzienlijk, en ondertussen ook significant; deze stof werkt blijkbaar pas geleidelijk. Onder invloed van efedrine neigden de prestaties tot stijgen, echter zonder significant te zijn.

Bij de combinatie trad merkwaardig genoeg geen enkele stijging op na 105 minuten: het lijkt alsof de beide stoffen elkaars werking hebben uitgedoofd. De door de auteurs genoemde verklaring (verandering van opname door de combinatie) is onbevredigend.

De prestaties op het platform als maat voor de bewegingscoördinatie komen over als een nogal grillige grootheid; de resultaten dienen met enige schroom benaderd te worden.

2. Elektroëncefalogram:

- a. L-Dopa neigt ertoe de langzame activiteit te verminderen en de snelle activiteit te vergroten; slechts bij twee van de twintig metingen werd een significant verschil geconstateerd ($p < 0,05$).
- b. Beide stoffen onderdrukten m.n. de lagere frequenties; de combinatie had wat minder effect, bij de hogere frequenties werd hier een neiging tot hogere activiteit gezien.

3. Woordherinnering:

- a. Geen verschillen geconstateerd.
- b. Geen verschillen geconstateerd.

4. Verdeelde aandacht:

- a. Het totaal aantal correcte antwoorden leek wat te stijgen ($p < 0,1$).
- b. Geen verschillen geconstateerd.

5. Stemming:

- a. Geen verschillen gesignaleerd.
- b. Enige significante verschil betreft de positieve score bij efedrine voor scepsis.

6. Dronkenschapsbeoordeling:

- a. Geen verschillen geconstateerd.
- b. Bij de subjectieve beoordeling werden geen verschillen geconstateerd; bij de "objectieve" beoordeling zag men minder duizeligheid bij aminofylline en minder loopproblemen bij efedrine (dit is in overeenstemming met de platformbalanstest).

7. Ethanolconcentratie in het bloed:

- a. Onder invloed van L-Dopa waren de ethanolconcentraties significant lager; de verschillen waren echter minimaal en waarschijnlijk nauwelijks relevant.
- b. Bij aminofylline, efedrine en de combinatie van beide middelen werden geen significante verschillen gevonden.

Dit artikel van Alkana et al. is gebaseerd op dezelfde gegevens als het rapport van Noble (14). In de cijfermatige gegevens zijn enkele verschillen die bij de bespreking van dat rapport genoemd worden.

Het werkingsmechanisme van de drie onderzochte stoffen is niet met zekerheid bekend. L-Dopa zou via de opgewekte misselijkheid kunnen

werken: 3 van de 14 proefpersonen moesten wegens misselijkheid het onderzoek voortijdig verlaten! zij zijn niet bij de resultaten meegeteld. (Misselijkheid remt de maaglediging en vertraagt daarvoor de ethanolopname.) Aminofylline en efedrine vertonen eenzelfde soort effecten op de symptomen van ethanolvergiftiging als L-Dopa, echter zonder misselijkheid.

De overeenkomst tussen deze drie stoffen is, dat zij de werking van de centrale catecholamines versterken.

Dopamine (de actieve vorm van L-Dopa) en noradrenaline zouden centraal tegengestelde effecten hebben: dopamine (en ook apomorfine) versterkt het sederende effect van ethanol bij muizen (ook bij de mens is onderzoek gedaan); daarentegen gaat stimulering van de noradrenerge werking (met amfetamine) dempende effecten van ethanol tegen.

De dubbelblindheid van de onderzoeken is niet gecontroleerd; de twee placebo's bestonden uit lactose/talk en mannitol.

L-Dopa is smaakloos, efedrinesulfaat en aminofylline smaken echter bitter, zodat de proefpersonen het verschil tussen verum en placebo hadden kunnen proeven.

Het artikel biedt een grondige bespreking van de relatie ethanol-catecholamines, met veel literatuurverwijzingen.

Bij het overzien van de onderzoeksresultaten m.b.t. L-Dopa blijken bij drie metingen significante verschillen opgetreden te zijn:

- na 30 minuten waren de prestaties bij de platformbalanstest beter;
- bij twee van de twintig hersengolffrequenties werd een verschil in intensiteit gemeten;
- de ethanolconcentraties waren in de L-Dopagroep lager.

De lagere ethanolconcentraties kunnen worden verklaard uit een remmend effect van de door L-Dopa veroorzaakte misselijkheid op de maaglediging; mogelijk remt levodopa ook direct, via dopaminerge stimulatie, de maaglediging. De veranderingen in het EEG zijn niet groot en de consequenties voor de praktijk zijn niet duidelijk. De platformbalanstest blijkt een grillige meetmethode te zijn, waarvan de praktische consequenties ook niet direct te overzien zijn.

Er moet altijd worden uitgegaan van de hypothese dat een middel niets doet totdat het tegendeel aannemelijk is gemaakt. Een effect van L-Dopa op de centrale werkingen van ethanol is niet overtuigend aangetoond. Hetzelfde geldt mutatis mutandis voor efedrine, aminofylline en de combinatie van beide middelen.

Behalve door het zeer twijfelachtige effect wordt de toepassing als ontzuuchteringsmiddel ook nog beperkt door de kans op bijwerkingen van deze sterkwerkende geneesmiddelen.

3. Auty, R.M. & Branch, R.A.

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ethanol, whiskey, and ethanol with n-propyl, n-butyl, and iso-amyl alcohols

Clin. Pharmacol. Ther. 22: 242-249, 1977

Onderwerp

De vraagstelling is of de hogere alcoholen die zich in whisky bevinden de oorzaak zijn van eventuele verschillen in farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen tussen de ethanol uit whisky en ethanol zonder meer.

Onderzocht is het effect van alleen ethanol, whisky, en ethanol plus sporen n-propanol, n-butanol en isoamylalcohol op de maximale ethanolconcentraties in het bloed, de tijd waarin deze werden bereikt, de halfwaardetijd, de oppervlakte onder de curve, de reactietijd en het elektroëncefalogram.

Onderzoeksmateriaal

Bij zes jonge, gezonde, vrijwilligers die 12 uur gevast hadden, werden metingen verricht.

Onderzoeksopzet

De proefpersonen kregen, in een dubbelblinde cross-over proefopzet, 1 gram ethanol per kg lichaamsgewicht in één van de drie onder "onderwerp" genoemde vormen. Er werd tot 600 ml verdund met sinaasappelsap.

Deze drank werd met gelijkmatige snelheid in 20 minuten opgedronken.

Conclusie van de auteurs

De aanwezigheid van hogere alcoholen in whisky is niet verantwoordelijk voor de gevonden verschillen tussen deze drank en ethanol.

Resultaten en bespreking

Whisky bevat naast ethanol een aantal hogere alcoholen in geringe concentraties. De invloed van deze begeleidende stoffen op de manier waarop het lichaam ethanol verwerkt en erop reageert, was niet bekend; vandaar dit onderzoek.

De testvloeistof met de hogere alcoholen bevatte deze alcoholen in ongeveer twee keer zo grote hoeveelheden als whisky (nl. n-propanol: 0,76 mg/1000 mg ethanol; n-butanol: 4,46 mg/1000 mg ethanol; isoamylalcohol: 3,54 mg/1000 mg ethanol).

De hoogte van de maximale ethanolconcentraties in het bloed verschilde niet bij de drie vormen. Wel kwam de piek bij whisky $1\frac{1}{2}$ x later dan bij de beide andere alcoholische dranken.

De halfwaardetijd van ethanol was in het alcoholenmengsel verlengd (82,6 versus 52,6 en 51,4 min.). Waarschijnlijk werd dit veroorzaakt door competitie voor dezelfde enzymen. De oppervlakte onder de curve (area under curve, AUC) was voor alle drie gelijk. Deze grootte is een maat voor de biologische beschikbaarheid van een stof; het gebruik van de AUC hier is weinig zinvol, omdat de eliminatie niet volgens een eerste-ordeproces verloopt.

Whisky veroorzaakte een niet verklaarde kleinere stijging van de reactietijd dan de beide andere alcoholische dranken.

Tussen de drie vormen werden geen verschillen in effect op het EEG geconstateerd.

De dubbelblindheid is na afloop onderzocht: de proefpersonen konden geen onderscheid maken tussen de verschillende dranken.

Met name voor de farmacodynamische grootheden lijkt het aantal proefpersonen nogal klein.

4. Besserer, K. & Springer, E.

Zur Wirksamkeit des "Alkoholgegenmittels" Sobaro

Blutalkohol 8: 122-132, 1971

Onderwerp

Onderzoek naar de werking van het "ontnuchteringsmiddel" Sobaro.

Eén capsule Sobaro bevat 500 mg houtskool, 100 mg kaoline (= gehydrateerd aluminiumsilicaat) en 100 mg ascorbinezuur (= vitamine C).

Per drinkeenheid (+ 250 ml wijn met 7,68% ethanol) werd één capsule Sobaro gegeven.

Onderzoeksmateriaal

10 mnl. proefpersonen (gemiddelde leeftijd 26 jaar).

Onderzoeksopzet

De proefpersonen kregen bij twee gelegenheden 0,75 gram ethanol per kg lichaamsgewicht toegediend, één keer met en één keer zonder Sobaro.

De ethanol werd toegediend in de vorm van witte wijn. De hoeveelheid werd gelijkmatig verdeeld over 1 uur opgedronken. De proefpersonen hadden ongeveer vier uur vóór het begin van het onderzoek voor het laatst iets gegeten.

Gemeten zijn:

- ethanol in uitademingslucht (gaschromatograaf, blaaspijp);
- ethanol in urine;
- ethanol in bloed;
- subjectieve waardering proefpersonen.

Conclusie van de auteurs

Sobaro heeft geen invloed op de ethanolconcentratie in bloed, urine en uitademingslucht.

Resultaten en bespreking

Het artikel begint met een historisch overzicht van in totaal 13 als ontnuchteringsmiddel aangeprezen preparaten; ook wordt verwezen naar de literatuur waarin van elk van die middelen de onwerkzaamheid is aangetoond.

Aan de auteurs, medewerkers van het Instituut voor Gerechtelijke Geneeskunde van de Universiteit van Tübingen, is een nieuw, uit Engeland afkomstig, preparaat ter onderzoek aangeboden.

Van dit combinatiepreparaat, Sobaro, zou volgens de bijsluiter van de fabrikant de vitamine C de ethanolafbraak bevorderen, terwijl de beide andere ingrediënten ethanoldampen zouden opnemen. De "alcoholwerking" zou met 75% worden verminderd, terwijl ook de ethanolwalm zou worden voorkomen.

Het artikel toont aan dat van Sobaro geen effect te verwachten is, althans niet op de farmacokinetische grootheden.

Het meest overtuigend is figuur 3, waaruit blijkt dat het verloop van de ethanolconcentraties in het bloed totaal niet door Sobaro wordt beïnvloed: de beide curven overlappen elkaar vrijwel.

Het onderzoek vertoont nogal wat schoonheidsfoutjes.

In plaats van 10 proefpersonen die 1 capsule Sobaro per drinkeenheid kregen, bestond de Sobarogroep uit 5 personen met 1 capsule (Duits fabrikaat) per drinkeenheid en 5 personen met 2 capsules (Engels fabrikaat) per drinkeenheid, waarbij dan bij de ene capsule de vitamine C, bij de andere de kaoline en de kool zijn weggelaten. Dit wordt niet beargumenteerd en men komt er ook niet op terug. De ethanolconcentratie werd steeds 5x bepaald: 2x met de ene en 3x met de andere analytische methode; de uitkomsten werden gemiddeld. Deze handelwijze is in strijd met gezonde analytisch-chemische principes.

Er worden conclusies getrokken m.b.t. de ethanolconcentratie in uitademingslucht op grond van gegevens die ternauwernood semi-kwantitatief mogen heten (vergelijking piekhoogten op het gaschromatogram; geen interne standaard).

De auteurs concluderen dat Sobaro gelukkig geen psychologisch effect heeft op grond van de volgende gegevens: 5 proefpersonen voelden zich met Sobaro minder onder invloed, 4 personen bemerkten geen verschil, terwijl 1 persoon onder invloed van Sobaro een sterkere werking van ethanol ervoer.

Het oordeel van de proefpersonen bleek niet te correleren met de hoogte van de ethanolpiek.

Ondanks de bovengenoemde punten van kritiek zou een eventueel effect van Sobaro op de farmacokinetiek van ethanol bij de mens vermoedelijk wel naar voren gekomen zijn.

5. Carlsson, A.; Magnusson, T.; Svensson, T.H.; Waldeck, B.
Effect of ethanol on the metabolism of brain catecholamines
Psychopharmacologia 30: 27-36, 1973

Onderwerp

Onderzoek naar de invloed van een hoge dosis ethanol op de biosynthese en het metabolisme van noradrenaline en dopamine in de hersenen van de muis.

Onderzoeksmateriaal

De onderzoekingen zijn verricht met witte vrouwelijke muizen van + 20 gram.

Elke experimentele groep bestond uit 6 muizen.

Via intubatie kregen de muizen 7 gram ethanol per kg lichaamsgewicht toegediend.

Ter bepaling van de centrale catecholaminespiegels werden de muizen gedecapiteerd en de hersenen geëxtraheerd.

Onderzoeksopzet

Onder verschillende omstandigheden zijn vijf onderzoekingen verricht:

a. Naar gedrag: bij enkele van de navolgende onderzoekingen werden de proefdieren in twee groepen (A en B) verdeeld op grond van hun reactie op de hoge dosis ethanol; de A-groep bestond uit de meest geïntoxiceerde muizen, de B-groep uit de minder beïnvloede exemplaren.

b. Naar de accumulatie van noradrenaline en dopamine, gevormd uit radioactief tyrosine (³H-tyrosine).

³H-tyrosine, 5 µg/kg, werd intraveneus toegediend. Ethanol of glucose werd een kwartier vóór ³H-tyrosine toegediend. 30 minuten na de toediening van ³H-tyrosine werd gemeten.

c. Naar effecten van ethanol en glucose op de hoeveelheden tyrosine en radioactief tyrosine.

Vier uur vóór de intraveneuze toediening van ³H-tyrosine werd ethanol gegeven. Er waren twee vergelijkingsgroepen: een groep die glucose i.p.v. ethanol kreeg, en een groep die alleen maar ³H-tyrosine kreeg.

d. Naar het effect van de monoamine oxidase remmer (MAO-remmer) nialamide op de accumulatie van ^3H -noradrenaline en ^3H -dopamine.

e. Naar het effect van ethanol op endogene centrale noradrenaline- en dopaminespiegels met en zonder synthesesremming.

Twee stoffen die op verschillende plaatsen de vorming van noradrenaline uit tyrosine remmen werden twee uur na inname van ethanol toegediend: FLA-63 (dopamine-hydroxylaseremmer) en H 44/68 (tyrosine-hydroxylaseremmer).

Conclusie van de auteurs

Ethanol bevordert zowel de vorming van catecholamines uit tyrosine als de afbraak van deze stoffen.

Resultaten en bespreking

a. De ethanolconcentratie in het bloed bleek in de A-groep significant hoger te zijn.

b. Ethanol een kwartier vóór ^3H -tyrosine veroorzaakte (30 min. na ^3H -tyrosine) een daling van ^3H -noradrenaline vergeleken met de controlegroep die glucose i.p.v. ethanol kreeg.

Bij ethanoltoediening 2 of 4 uur vóór ^3H -tyrosine bleek de hoeveelheid ^3H -noradrenaline ca. 40% te zijn gestegen in de A-groep, echter niet in de B-groep.

De ^3H -dopaminespiegel werd niet beïnvloed door ethanoltoediening een kwartier vóór ^3H -tyrosine. In de A-groep steeg de concentratie met + 90% wanneer ethanol 2 of 4 uur voor ^3H -tyrosine werd gegeven. De waarden bij de B-groepen veranderden niet significant.

De verhouding ^3H -dopamine/ ^3H -noradrenaline werd door ethanol verhoogd in beide groepen.

c. Glucose veroorzaakte een 50%-stijging van tyrosine in de hersenen, na ethanol was er geen verandering. De concentratie tyrosine in het bloed werd door ethanol met 30% verlaagd.

d. MAO-remmers remmen, waarschijnlijk via een feedbackmechanisme, de synthese van catecholamines. Ethanol bleek deze remming niet te doorbreken.

e. Zoals te verwachten was verlaagde FLA-63 slechts de concentratie van noradrenaline, H 44/68 ook die van dopamine.

Ethanol versterkte de noradrenalineverlaging na H 44/68 enigszins. De combinatie ethanol-syntheseremmer bleek hypothermie te veroorzaken.

Ethanol verlaagde de endogene centrale noradrenalinespiegel; de dopaminespiegel werd nauwelijks beïnvloed.

De verschillende catecholamines worden uit tyrosine gevormd:

tyrosine → dopa → dopamine → noradrenaline → adrenaline

Wanneer extra tyrosine (in dit onderzoek radioactief) wordt aangeboden, blijkt onder invloed van ethanol meer dopamine en noradrenaline gevormd te worden.

Wanneer geen extra tyrosine wordt gegeven, blijkt ethanol de hoeveelheid noradrenaline in de hersenen te verlagen.

Een aannemelijke verklaring voor deze twee verschijnselen is dat zowel de synthese als de afbraak van de catecholamines in de hersenen wordt versneld onder invloed van ethanol.

De gegeven hoeveelheid ethanol is subletaal; of de beschreven biochemische effecten ook bij minder extreme doses optreden staat niet vast.

Ook de relevantie van hersenonderzoek bij muizen is, in het kader van een oordeelsvorming over "ontnuchteringsmiddelen" niet duidelijk.

6. Estler, C.-J. & Lachmann, V.

Prevention by pyrazole of ethanol induced decrease of brain glycogen and coenzyme A

J. Neurochem. 26: 653-654, 1976

Onderwerp

Vraagstelling: worden de glycogenolyse en de verminderde hoeveelheid co-enzym A in de hersenen door ethanol zelf of door acetaldehyde veroorzaakt?

Onderzoeksmateriaal

Mannelijke MNRJ muizen. De muizen kregen toegediend:

- óf 4 mg ethanol per gram lichaamsgewicht, intraveneus;
- óf 340 µg pyrazol per gram lichaamsgewicht, in het buikvlies; 15 minuten later gevolgd door 4 mg ethanol per gram lichaamsgewicht, intraveneus.

Glycogeengehalte: N = 7

Co-enzym A bepaling: N = 6

Adrenalinetest: N = 6

Onderzoeksopzet

a. Er waren vier groepen:

- C = alleen zout;
- E = alleen ethanol;
- E + P = pyrazol en 15 minuten later ethanol;
- P = pyrazol en 15 minuten later zout

60 minuten na ethanol of zout werden de muizen gedood door onderdompeling in vloeibare lucht. De hersenen werden verwijderd en de hoeveelheden glycogeen en co-enzym A bepaald.

b. Muizen met ethanol of ethanol/pyrazol voorbehandeld (doseringen als boven) kregen 30 minuten na de ethanol 0,1 µg adrenaline per gram lichaamsgewicht intraveneus toegediend. Het glycogeengehalte van de hersenen werd bepaald.

Conclusie van de auteurs

Ethanol verlaagt de hoeveelheden co-enzym A en glycogeen niet direct, maar via aceetaldehyde.

Resultaten en bespreking

a. De concentratie co-enzym A in de hersenen wordt door ethanol verlaagd; de combinatie van ethanol met pyrazol, dat de omzetting van ethanol in aceetaldehyde tegengaat, voorkomt deze verlaging. Hieruit kan worden geconcludeerd dat deze verlaging niet door ethanol zelf, maar door zijn metaboliet aceetaldehyde geschiedt. Ethanol veroorzaakt, in tegenstelling tot de meeste centraal dempende stoffen, een afname van de hoeveelheid glycogeen in de hersenen. Gecombineerd met pyrazol verlaagt ethanol het glycoegehalte niet; er wordt zelfs een neiging tot stijgen gezien. Het is daarom zeer aannemelijk dat de verlaagde glycoegeenspiegel niet door ethanol zelf, maar door aceetaldehyde wordt veroorzaakt.

Aceetaldehyde kan dit effect veroorzaken door adrenaline uit de bijnier vrij te maken, of door de barrière tussen het bloed en de hersenen doordringbaar te maken voor catecholamines.

b. Adrenaline-inspuiting verlaagt de glycoegeenspiegel in de hersenen alleen in redelijke mate, wanneer de afbraak van ethanol ongestoord is. Injectie na de combinatie ethanol/pyrazol heeft weinig effect op het hersenglycogeen, waarschijnlijk omdat er geen aceetaldehyde is om de barrière tussen het bloed en de hersenen voor adrenaline doordringbaar te maken.

Dit artikel geeft zinvolle informatie over de farmacologie van aceetaldehyde.

Voor het onderwerp "ontnuchteringsmiddelen" is de geboden informatie, voor zover op het moment te overzien valt, van secundair belang.

7. Goldberg, L.

Effects of sugars on blood alcohol levels and CNS effects in man and animal

Department of Alcohol Research, Karolinska Institutet, Stockholm, 1974

Onderwerp

Onderzoekingen naar het effect van de suiker bevattende drank Alsaver op de opname, eliminatie en effecten op het centrale zenuwstelsel van ethanol bij ratten en mensen.

Onderzoeksmateriaal

Ratten: mnl. exemplaren van een uniforme stam Sprague-Dawley ratten.

Mensen: gezonde mannen (20-30 jaar).

Onderzoeksopzet

Toegediend werden:

- ethanol mensen: 0,70 - 0,72 gram ethanol per kg lichaamsgewicht in de vorm van whisky (n = 8) of tot 10% (g/v) verdund (n = 8);
- ethanol ratten: 2,5 - 3 of 3,5 gram per kg lichaamsgewicht door middel van intubatie;
- Alsaversiroop (71% droog materiaal, waarvan 79% glucose en fructose en 21% andere suikers); dosering (tenzij anders vermeld): 2,57 ml siroop per gram ethanol (d.i. voor man van 70 kg: 126 ml)
- doorgaans 1 : 3,33 verdund;
- Alsaverpoeder: 1 gram poeder komt overeen met 1,08 ml siroop (= 1,41 gram).

Bij de verschillende onderzoekingen is een aantal grootheden bepaald:

- a. Ethanolconcentratie in het bloed: enzymatisch, gebaseerd op de afbraak van ethanol door alcoholdehydrogenase uit gist.
- b. Ethanol in uitademingslucht met behulp van "Breathalyzer" of "Alcolmeter". De reden van twee afwisselende bepalingen is niet aangegeven; evenmin is aangegeven welke van de twee bepalingen is gebruikt voor de figuren.
- c. Handvastheid: proefpersoon moet 40 sec. een naald in een opening van 2,5 mm houden.

- d. Stemming: als door proefpersoon aangegeven.
- e. Hellend vlak (alleen bij de ratten): een plateau wordt gekanteld, de hoek waarbij de ratten eraf vallen is een maat voor de coördinatie.

Conclusie van de auteur

- Alsaver vertraagt de opname van ethanol;
- Alsaver versnelt de afbraak van ethanol;
- Alsaver vermindert het effect van ethanol op het centrale zenuwstelsel.

Resultaten onderzoek bij ratten

a. Effect van Alsaver op de ethanolconcentratie in het bloed:
2 x 11 ratten zijn onderzocht. De onderzoeksgroep kreeg tegelijk met 3 gram ethanol per kg lichaamsgewicht (10%-oplossing) tevens Alsaver toegediend; de controlegroep kreeg alleen de ethanol (als 20%-oplossing).

Niet duidelijk is of bij de dierexperimenten ook van een "suikerloze Alsaver" gebruik is gemaakt.

Alsavertoediening resulteerde in een lagere ethanolpiek (1,24 o/oo versus 1,74 o/oo) na ongeveer dezelfde tijd (ca. 2 uur).

De eliminatiesnelheid werd niet verlengd (0,328 o/oo per uur versus 0,324 o/oo per uur); dit beeld zou echter geflatteerd zijn door de langer durende opname onder invloed van Alsaver: de Alsavergroep zou een hogere omzettingssnelheid van ethanol hebben.

b. Effect van Alsaver op de eliminatie van ethanol:

2 x 8 ratten zijn onderzocht. De condities waren als onder a.; de Alsaver of de suikervrije oplosvloei-stof werd echter 3 uur na de ethanol toegediend.

De eliminatiesnelheid van ethanol nam 30% toe onder invloed van Alsaver. Of de waarden voor de ethanolconcentraties in het bloed significant verschilden, is niet vermeld.

c. Effect van Alsaver op de ethanolcurves na verschillende doses ethanol:

3 x 6 ratten kregen resp, 2,5, 3 en 3,5 gram ethanol per kg lichaamsgewicht toegediend. Alsaver verlaagde bij alle drie de doses de ethanolconcentraties in het bloed.

d. Effect van Alsaverpoeder op de ethanolcurve:

1 gram poeder (= 42% van de gebruikelijke hoeveelheid siroop) per 1 gram ethanol werd toegediend. Ook het poeder bleek de ethanolopname te vertragen en de ethanolpiek te verlagen.

e. Effect van Alsaver op de coördinatieverslechtering o.i.v. ethanol:

De coördinatiebeïnvloeding verliep, globaal gezien, parallel aan de ethanolconcentraties in het bloed. Bij de Alsavergroep werd de coördinatie significant (!) minder door ethanol beïnvloed.

De condities waren gelijk aan die onder a.

f. Effect van Alsaver op de coördinatie na verschillende doses ethanol:

Alsaver veroorzaakte bij alle doses een geringere beïnvloeding van de coördinatie door ethanol.

De condities waren gelijk aan die onder c.

g. Effect van Alsaverpoeder op de coördinatie:

Ook hier liep de invloed van Alsaver op de coördinatie ongeveer parallel aan de ethanolconcentraties in het bloed.

De condities waren gelijk aan die onder d.

Resultaten onderzoek bij mensen

a. Effect van Alsaver op de ethanolcurves:

In dit dubbelblinde cross-over onderzoek werd de Alsaver gelijktijdig met de ethanol ingenomen. De doseringen waren als vermeld onder "onderzoeksmateriaal".

8 proefpersonen kregen ethanol als whisky, 8 als ethanol 10% g/v.

De controlegroep kreeg i.p.v. de Alsaver het oplosmiddel van deze drank zonder suiker.

Aan de proefpersonen is niet verteld wat voor effecten te verwachten waren.

In de Alsavergroep werd iets later een lagere ethanolpiek bereikt (0,55 versus 0,78 o/oo).

De resorptie bleek te worden vertraagd; de eliminatiesnelheid werd niet beïnvloed (0,12 o/oo per uur).

b. Effect van Alsaver op de handvastheid en de subjectieve dronkenschapsgraad na ethanolgebruik:

Deze effecten zijn bij 4 personen cross-over onderzocht.

De combinatie van Alsaver en ethanol veroorzaakte t.o.v. ethanol een verbetering van de handvastheid.

De controlegroep kreeg waarschijnlijk geen "suikerloze Alsaver".

De betere prestaties in de Alsavergroep zullen dan ook, behalve op het effect van de suikers, voor een deel op een tragere opname door een verdunningseffect terug te voeren zijn.

Opmerkelijk is dat de Alsavercurve door de nulwaarde heen breekt.

Dit wijst er waarschijnlijk op dat de proefpersonen door oefening steeds betere resultaten bereikten.

Betrouwbaarder resultaten zouden verkregen zijn als de resultaten aan een werkelijke blanco waren gerelateerd (dus een groep die geen ethanol krijgt, maar wel op de aangegeven tijden de test uitvoert).

De subjectief aangegeven graad van dronkenschap liep globaal parallel aan de ethanolconcentraties in het bloed.

De piek in de "dronkenschapscurve" bleek iets vroeger te vallen dan de ethanolpiek.

Van de meeste verschillen wordt in dit rapport geen significantie vermeld, waardoor niet duidelijk is wat de waarde ervan is.

Bespreking

De hier gepresenteerde onderzoeken, en dan met name het onderzoek naar het effect van Alsaver op de ethanolcurves bij mensen, maken zeer aannemelijk dat de absorptie van ethanol door gelijktijdige inname van Alsaver wordt vertraagd. Dit resulteert in een doorgaans wat latere maar vooral lagere ethanolpiek. De meest voor de hand liggende verklaring is dat door de suikers de lediging van de maag wordt geremd.

Het metabolisme van ethanol lijkt, althans bij ratten, enigszins versneld te worden. Bij de mens blijkt een dergelijk effect niet duidelijk aanwezig te zijn; de rat krijgt per kg lichaamsgewicht dan ook ruim vier maal zo veel Alsaver.

De effecten op het centrale zenuwstelsel blijken grofweg parallel te lopen aan de ethanolconcentraties in het bloed. Dat Alsaver een eigen effect op het centrale zenuwstelsel heeft, zoals de auteur

suggereert, wordt door de onderzoeksresultaten niet bevestigd. De verhandeling over een grotere invloed van Alsaver op de centrale effecten van ethanol dan op de ethanolconcentraties in het bloed zou alleen correct zijn als tussen beide een lineair verband was aangetoond.

Het rapport wordt afgesloten met de mededeling dat dit alles slechts een "pilot-study" was, dat de significante verschillen via grotere aantallen proefdieren en -personen nog zullen komen.

8. Griffis, L.C. & Forney, R.B.

The antagonism of ethanol depression by 2 [(3,4-dichlorophenoxy)methyl]-2-imidazoline hydrochloride

Toxicol. Appl. Pharmacol. 41: 167-168, 1977

Onderwerp

Onderzoek naar het effect van DL-524 op de slaaptijd en verminderde beweeglijkheid onder invloed van ethanol.

Onderzoeksmateriaal

Muizen.

Onderzoeksopzet

Groepen muizen kregen 0, 5, 10 of 20 mg DL-524 per kg lichaamsgewicht, in het buikvlies; 10 minuten later 4,5 g ethanol per kg lichaamsgewicht, in het buikvlies. De slaaptijd werd gemeten aan de afwezigheid van de "righting reflex". Na terugkeren van deze reflex werd het dier gedood, en de ethanolconcentratie in de hersenen bepaald.

16 groepen muizen werden in 4 opstellingen gedurende vier achtereenvolgende dagen getest op hun beweeglijkheid. De beweeglijkheid werd over een periode van 3 uur om het half uur gemeten. Dezelfde doseringen als boven werden gebruikt.

Conclusies van de auteur

De slaaptijd onder invloed van ethanol wordt door DL-524 significant verlaagd.

DL-524 heeft geen effect op de beweeglijkheid onder invloed van ethanol.

Resultaten en bespreking

Niet duidelijk wordt tot welke farmacologische groep DL-524 behoort (de structuurformule vertoont enige verwantschap met de α -sympathicomimetica), wat wel belangrijk is om tot een waardebeoordeling van het gesignaleerde effect op de slaaptijd onder invloed van ethanol te komen.

De auteurs namen waar dat de ethanolconcentratie in de hersenen hoger was bij met DL-524 behandelde dieren en concluderen daaruit dat DL-524 waarschijnlijk centraal zal werken. Een merkwaardige conclusie; misschien werd bedoeld dat het effect in elk geval niet veroorzaakt is door verlaging van de ethanolconcentratie in het bloed.

Aantallen muizen worden niet genoemd evenmin als meetresultaten. Om tot een indruk te komen of deze stof in aanmerking komt om als "ontnuchteringsmiddel" bij de mens te worden geprobeerd, is eerst nog veel dierfarmacologisch onderzoek nodig.

9. Kraemer, R.; Mallach, H.J.; Raff, G.; Schulz, H.
Influence of Mobiletten^R on the effect of alcohol drinking in man -
first communication: influence on the pharmacokinetics of ethanol
Int. J. Clin. Pharmacol. 15: 301-309, 1977

Onderwerp

Onderzoek naar het effect van Mobiletten op de ethanolconcentratie in bloed, urine-uitscheiding en uitademingslucht.

Onderzoeksmateriaal

15 mnl. studenten (20-35 jaar).

Onderzoeksopzet

De proefpersonen kregen toegediend:

- ethanol: 0,75 gram per kg lichaamsgewicht, in de vorm van wodka (40 vol. %);
- Mobiletten: 2 x 20 gram in mineraal water.

De wodka werd over 10 minuten verdeeld opgedronken. Vijf minuten vóór en onmiddellijk na de ethanolinname dronk elke proefpersoon 150 ml mineraalwater, al dan niet met 1 zakje (= 20 gram) Mobiletten daarin gesuspendeerd. De drinktijd hiervan was steeds vijf minuten. Elke proefpersoon fungeerde als zijn eigen controle, het onderzoek was dus cross-over.

Tot zes uur na het begin van het drinken werd de ethanolconcentratie in het bloed gemeten. Elk uur werd de hoeveelheid urine en de ethanolconcentratie daarin gemeten. Door middel van een grove aanduiding op een alcoholblaaspijpje (Dräger tube CH 237) werd de ethanolconcentratie in de uitademingslucht bepaald, zeven keer op een aantal tijden na elke wodka dronk.

Conclusie van de auteurs

Mobiletten remt de opname van ethanol, waardoor een lagere en latere ethanolpiek in het bloed wordt bereikt.

De eliminatiesnelheid van ethanol wordt door Mobiletten niet beïnvloed.

Resultaten en bespreking

Mobiletten bestaat uit met melkzuur behandelde, gefermenteerde biet-suiker ("L(+)-lactic acid fermented beetroots"), eiwit en fructose. De kwantitatieve samenstelling is niet bekend.

De gemiddelde ethanolconcentraties in het bloed blijken onder invloed van Mobiletten een significant lagere en latere piek te vertonen: 0,425 o/oo na 120 minuten tegen 0,630 o/oo na 90 minuten. De afname van de ethanolconcentratie per uur (β 60) blijkt niet te veranderen.

Mobiletten blijkt de hoeveelheid urine te verminderen, vooral gedurende de eerste twee uur na inname. De hoeveelheid ethanol die met de urine wordt uitgescheiden wordt ook verminderd.

Aan de groenkleuring van de inhoud van de blaaspijpjes wordt geen duidelijk verschil gezien tussen wel of geen Mobiletten (alleen na 30 minuten is er een significant verschil ten gunste van de Mobiletten-groep).

Er blijkt een slechte correlatie te bestaan tussen de ethanolconcentratie in uitademingslucht en die in het bloed; de met het blaaspijpje gemeten ethanolpiek treedt eerder op.

In de discussie van dit artikel wordt, gelardeerd met literatuurverwijzingen, de beïnvloeding van de ethanolopname besproken.

Met name op het effect van fructose wordt ingegaan.

Mobiletten lijkt, ongeveer tegelijk met de ethanol ingenomen, inderdaad in staat de ethanolconcentratie in het bloed te verlagen, en zelfs in een mate die waarschijnlijk relevant is voor gebruik als "ontnuchteringsmiddel"; zie ook Mallach et al. (13).

10. Luff, K.; Heiser, H.; Hubatsch, J.; Täschner, K.L.

Ueber den Einfluss von Sangrita auf die Alkoholresorption und auf das Leistungsverhalten nach Aufnahme konzentrierter alkoholischer Getränke

Z.f. Verkehrssicherheit 16: 53-61, 1970

Onderwerp

Onderzoek naar het effect van Sangrita op de ethanolconcentratie in het bloed, de reactietijd, het rij-simulatiegedrag, de boomtest en de subjectieve graad van dronkenschap na ethanolgebruik.

Onderzoeksmateriaal

20 mnl. proefpersonen (20 - 40 jaar, gemiddeld 27,5 jaar).

Onderzoeksopzet

De proefpersonen kregen toegediend:

- ethanol: 0,95 gram per kg lichaamsgewicht, in de vorm van brandewijn (38 vol. %);
- Sangrita picante (de scherpste van de twee in de handel zijnde preparaten): het dubbele volume van de brandewijn.

De drinktijd bedroeg 1 uur.

Het onderzoek was cross-over.

Conclusie van de auteurs

Sangrita remt de opnamesnelheid van ethanol, waardoor lagere ethanolconcentraties in het bloed worden bereikt en de proefpersoon betere prestaties levert.

Resultaten en bespreking

Gewezen wordt op enkele volksgebruiken waarbij scherpe spijzen met alcoholische drank worden gecombineerd (goulashsoep, "Bloody Mary", "prairie oyster").

De Mexicaanse kruidendrank Sangrita bevat de volgende bestanddelen: spaanse peper, zwarte peper, azijn en een aantal kruiden (o.a. dille, gember, knoflook, koriander, nootmuskaat, mosterd en kaneel).

De gemiddelde waarden voor de ethanolconcentraties in het bloed waren:

15 min. na einde drinktijd: 0,71 o/oo zonder Sangrita en 0,32 o/oo met Sangrita;

50 min. na einde drinktijd: 0,74 o/oo zonder Sangrita en 0,41 o/oo met Sangrita;

85 min. na einde drinktijd: 0,70 o/oo zonder Sangrita en 0,45 o/oo met Sangrita;

120 min. na einde drinktijd: 0,65 o/oo zonder Sangrita en 0,45 o/oo met Sangrita.

De verschillen tussen wel of niet Sangrita zijn alle significant ($p < 0,001$). Sangrita bewerkstelligt een latere, lagere en flauwere ethanolpiek.

De verlenging van de reactietijd onder invloed van ethanol werd, 20 minuten na het einde van de drinktijd, door Sangrita gedeeltelijk teniet gedaan. Na 90 minuten was dezelfde trend aanwezig, echter zonder dat de verschillen significant waren.

Ethanol veroorzaakte, 25 minuten na het einde van de drinktijd, een verslechtering van het rij-simulatiegedrag. De combinatie Sangrita-ethanol bleek, t.o.v. de nuchtere waarden, een verbetering van de prestaties te bewerkstelligen (...?). 95 minuten na het einde van de drinktijd was dezelfde tendens aanwezig, maar de verschillen waren nu niet significant.

Elke proefpersoon moest elke 10 minuten op een 24-puntsschaal aangeven hoe dronken hij zich voelde.

De gemiddelde waarden laten grote verschillen zien tussen wel of geen Sangrita. Het feit dat de proefpersonen wisten wanneer ze de te onderzoeken drank kregen en dat ze waarschijnlijk van de te verwachten werking op de hoogte waren, vermindert de waarde van deze verschillen aanzienlijk: het verwachtingspatroon van de proefpersonen zal het oordeel van hun graad van dronkenschap zeker beïnvloeden hebben. Volgens de boomtest zou ethanol zonder Sangrita een wat sterkere persoonlijkheidsveranderende werking hebben dan de combinatie van ethanol met Sangrita.

De grote hoeveelheid Sangrita (400 à 500 ml) werd door de meeste proefpersonen niet als hinderlijk ervaren, de meesten vonden Sangrita "angenehm und wohlschmeckend".

Sangrita is niet vergeleken met een placebo, de gevonden verschillen zullen voor een niet onbelangrijk deel op een specifiek verdunningseffect berusten.

11. Luff, K. & Raudonat, H.W.

Gewürzsäfte und Alkoholresorption

Blutalkohol 9: 338-345, 1972

Onderwerp

Onderzoek naar het effect van de kruidendrank "Sangrita" met en zonder kruiden op de ethanolconcentratie in het bloed.

Onderzoeksmateriaal

20 proefpersonen, 14 mnl. en 6 vrl. (21-33 jaar).

Onderzoeksopzet

De proefpersonen kregen toegediend:

- ethanol: 1 gram per kg lichaamsgewicht, in de vorm van brandewijn (38 vol. %);
- Sangrita picante óf Sangrita zonder kruiden: het dubbele volume van de brandewijn.

De ethanol werd gelijkmatig over 1 uur ingenomen, al dan niet samen met het dubbele volume Sangrita picante of Sangrita zonder kruiden. 30 minuten vóór het begin van de drinktijd werden een belegd broodje en vruchtensap genuttigd.

In de vier uur na het einde van de drinktijd werd zes keer bloed afgenomen ter bepaling van het ethanolgehalte.

De proefpersonen gaven op geregelde tijden aan hoe dronken zij zich voelden.

Conclusie van de auteurs

De kruidendrank Sangrita remt de ethanolopname en de subjectieve dronkenschap.

Resultaten en bespreking

In tegenstelling tot Luff et al. (10) onderzochten Luff & Raudonat het effect van Sangrita in vergelijking met een vloeistof zonder "werkzame bestanddelen".

De ethanolconcentratie-tijd curve bleek het hoogst te liggen na louter brandewijn, lager bij Sangrita zonder kruiden en nog onge-

veer 0,1 o/oo lager wanneer de brandewijn samen met de Sangrita picante werd ingenomen. Bij de zes vrouwelijke proefpersonen bleek weglaten van de kruiden uit Sangrita nauwelijks effect op de ethanolcurven te hebben. Voor deze waarneming is geen bevredigende verklaring.

De toegediende dosis Sangrita, al dan niet met kruiden, komt voor iemand van 75 kg neer op ongeveer 500 ml vloeistof. Volgens de samenvatting is Sangrita zonder kruiden hetzelfde als tomatensap. Voor het lager liggen van de "tomatensap-curve" lijken verdunnings-effecten een redelijke verklaring. Interessanter was het geweest wanneer de ethanolgroep brandewijn met een dubbele hoeveelheid water had gekregen.

Blijft over het verschil tussen tomatensap met en zonder kruiden. Het lijkt erop alsof de kruiden de ethanolconcentratie in het bloed nog wat extra verlagen. Hoewel de tendens naar verlaging duidelijk is, wordt niet aangegeven of het verschil statistisch significant is.

De resultaten van de test waarbij de proefpersonen zelf hun graad van dronkenschap aangaven, hebben weinig waarde omdat het onderzoek niet dubbelblind was.

De resultaten van dit onderzoek suggereren dat Sangrita picante de ethanolconcentratie in het bloed enigszins verlaagt en dat dit effect berust op een ander mechanisme dan louter verdunning.

12. MacDonald, E.

Effect of pyrazole, 4-methylpyrazole, 4-bromopyrazole and 4-iodopyrazole on brain noradrenaline levels of mice and rats

Acta Pharmacol. et Toxicol. 39: 513-524, 1976

Onderwerp

Onderzoek naar het effect van pyrazol en drie derivaten (4-methyl-, 4-broom- en 4-joodpyrazol) op de hersencatecholaminespiegels en een aantal fysiologische parameters van muizen en ratten.

Onderzoeksmateriaal

Als proefdieren werden in eerste instantie mnl. Wistar ratten gebruikt.

Onder meer vanwege de beperkt beschikbare hoeveelheden pyrazolderivaten is na de eerste proef overgeschakeld op mnl. muizen van de NMRI/BOM-stam.

Onderzoeksopzet

a. De ratten kregen éénmaal daags, op vier achtereenvolgende dagen, een injectie in het buikvlies van pyrazol, methyl- of joodpyrazol; 24 uur na de laatste injectie werden de ratten door decapitatie gedood en de catecholaminespiegels in hart en hersenen bepaald. De controlegroep bestond uit 10, de onderzoeksgroepen uit slechts 5 dieren.

b. Muizen kregen, op dezelfde wijze als de ratten, één van de vier pyrazolen toegediend; 24 uur later werden de catecholaminespiegels in de hersenen bepaald.

De controlegroep bestond uit 20 dieren, de groepen ingespoten muizen meestal uit 5, soms uit 10 dieren.

c. Acute toediening: muizen kregen éénmaal één van de vier pyrazolen toegediend, via een injectie in het buikvlies. Verschillende doseringen werden gebruikt. Zes uur na de injectie werden de muizen gede-capiteerd en de catecholaminespiegels in de hersenen bepaald.

De controlegroep, die niet werd ingespoten, bestond uit 30 muizen, de andere groepen meestal uit 10 dieren.

Conclusie van de auteur

Het noradrenalineverlagend effect van pyrazol is onafhankelijk van de remming van het enzym alcoholdehydrogenase.

Resultaten en bespreking

- a. Bij de ratten veroorzaakte alleen pyrazol een verandering t.o.v. de controlegroep, en wel een daling van de noradrenalineconcentratie in de hersenen.
- b. Bij de muizen werd 24 uur na toediening van pyrazol (vanaf 50 mg per kg lichaamsgewicht) een significante daling van de noradrenalineconcentratie in de hersenen geconstateerd.
- c. Zes uur na de acute toediening werd bij de muizen niet alleen onder invloed van pyrazol, maar ook onder invloed van 4-methylpyrazol een verlaging van de noradrenalineconcentratie in de hersenen waargenomen.

Pyrazol en zijn derivaten remmen de alcoholdehydrogenase in de lever en worden uit hoofde van die eigenschap gebruikt bij onderzoekingen naar het effect van ethanol.

Pyrazol en 4-methylpyrazol blijken, evenals ethanol, het gehalte aan noradrenaline in de hersenen te kunnen verlagen; na zes uur blijken beide stoffen dit effect te kunnen veroorzaken, na 24 uur alleen pyrazol nog. Waarschijnlijk is de kortere halfwaardetijd van 4-methylpyrazol hiervan de oorzaak.

Eerder is aangetoond dat enzymen die ethanol afbreken, ook bij de afbraak van catecholamines een rol spelen. 4-broom- en 4-joodpyrazol hadden geen effect op de centrale catecholaminespiegels; deze stoffen zijn echter wel sterke remmers van de alcoholdehydrogenase. Aangezien pyrazol en 4-methylpyrazol wel beide eigenschappen in zich hebben (nl. dehydrogenaseremming en verlaging van de noradrenalineconcentratie), wordt geconcludeerd dat dit twee van elkaar onafhankelijke effecten zijn.

Broom- en joodpyrazol zouden door hun selectieve werking meer geschikt zijn voor ethanolonderzoek dan pyrazol. Nadeel van beide stoffen is de dempende werking op het centrale zenuwstelsel.

De onderzoeken, in dit artikel gepresenteerd, hebben slechts zijdelings met het onderwerp "ontnuchteringsmiddelen" te maken.

13. Mallach, H.J.; Raff, G.; Kraemer, R.

On the influence of Mobicetten^R on the effect of alcohol in the human - second communication: influence on the efficiency under alcohol stress
Int. J. Clin. Pharmacol. 15: 576-580, 1977

Onderwerp

Onderzoek naar de invloed van ethanol, Mobicetten en ethanol + Mobicetten op een aantal psychologische en fysieke grootheden.

Onderzoeksmateriaal en -opzet

Zie Kraemer et al. (9)

Testbatterij:

- R-device: meting reactiesnelheid bij optische stimulus;
- D-device: meting reactievaardigheid op zeven verschillende signalen;
- efficiëntie: snelheid en correctheid van optellen en aftrekken van ééncijferige getallen;
- stabiliteit: gedurende 32 seconden een pen in een opening houden zonder de wanden te raken;
- lijn volgen: een groef met een pen natrekken zonder de binnenkant ervan te raken;
- richten: raken van 20 aangegeven contactpunten op een metalen plaat;
- subjectief welbevinden: m.b.v. een vragenlijst.

Elke serie tests duurde 15 minuten.

Conclusie van de auteurs

Mobicetten verbetert de prestaties onder invloed van ethanol, doordat de opnamesnelheid van ethanol wordt verlaagd.

Resultaten en bespreking

15 minuten na het begin van het drinken (= 5 minuten na het einde) werd de eerste serie tests uitgevoerd.

Ethanol alleen bleek, vergeleken met alleen Mobicetten, bij een aantal testprocedures een significante verslechtering van de prestaties te bewerkstelligen.

Mobiletten veroorzaakte bij drie tests een significant verminderd effect van ethanol.

60 en 120 minuten na het begin van de drinktijd werd nog slechts één testresultaat positief door Mobiletten beïnvloed (nl. de R-device, de reactiesnelheidsmeting na een optische prikkel). Dit ondanks het feit dat de ethanolconcentraties in het bloed significant en vrij aanzienlijk verschilden.

Na 240 en 300 minuten waren er geen significante verschillen meer waarneembaar tussen ethanol met en zonder Mobiletten.

Uit de publikatie van Kraemer et al. (9) blijkt dat Mobiletten met name de opnamesnelheid van ethanol verlaagt.

Het lijkt erop, gezien de onderzoeksresultaten, dat niet alleen de absolute hoogte, maar ook de snelheid waarmee de ethanolconcentratie toeneemt van belang is voor de beïnvloeding van lichamelijke functies.

De auteurs beëindigen hun artikel met de volgende waarschuwing:

"An increased rate as reduced as that may, however, lead to a dangerous underestimate of the effect of alcohol. Thus it would be easily possible to assume that the intake of such a "sobering substance" might, because of lesser subjective symptoms, be a stimulus for drinking larger amounts of alcohol".

14. Noble, E.P.

Testing for a "sobering pill"

Orange County Medical Center, Orange, 1974

Onderwerp

Onderzoek naar het effect van L-Dopa, aminofylline, efedrine, aminofylline/efedrine, nikethamide, pipradrol, ammoniumchloride en Sted-eze op een aantal psychologische en gedragsgrootheden, het elektroëncefalogram en de ethanolconcentratie in de uitademingslucht na ethanolgebruik.

Onderzoeksmateriaal

40 mnl. betaalde vrijwilligers (21-36 jaar) deden mee in de 4 proefopzetten. Allen waren bescheiden drinkers; de selectiecriteria waren dezelfde als beschreven bij Alkana et al. (2).

Bij optellen van de proefpersonen die in elk onderzoekje hebben meegedaan, komt men slechts tot 35 (13 + 6 + 8 + 8); wat er met de andere vijf gebeurd is (weggelaten wegens incomplete gegevens?) wordt niet vermeld.

Onderzoeksofzet

a. Dubbelblind cross-over onderzoek naar de invloed van 1,5 gram L-Dopa op ethanoleffecten.

13 proefpersonen deden mee, waarvan er 2 wegens misselijkheidverschijnselen afvielen. Na de ethanol namen zij in: óf de inhoud van drie Dopar^R 500 mg-capsules, óf 1,7 gram placebo (een mengsel van lactose en talk), beide gesuspenderd in 100 ml limonade.

Zie verder Alkana et al. (2).

b. Dubbelblind cross-over onderzoek naar Sted-eze: 4 tabletten versus 4 placebo tabletten. 4 tabletten Sted-eze bevatten: 160 mg vitamine B1 (thiamine), 160 mg vitamine B2 (riboflavine), 45 mg niacine (nicotinezuur) en 1000 mg gist.

6 proefpersonen namen aan dit onderzoek deel.

c. Dubbelblind cross-over onderzoek naar efedrine, aminofylline en efedrine/aminofylline. Doseringen etc. als bij Alkana et al. (2) opgegeven.

De middelen en placebo werden in capsulevorm toegediend.

d. Dubbelblind cross-over onderzoek naar nikethamide, pipradrol en ammoniumchloride. Doseringen:

- nikethamide: 1 g mannitol in capsule + 5 ml 25% nikethamide
- pipradrol: 2,5 mg in capsule + 5 ml kininewater
- ammoniumchloride: 1 gram in capsule + 5 ml kininewater
- placebo: 1 gram mannitol in capsule + 5 ml kininewater.

Acht proefpersonen kregen elk alle vier de middelen.

Conclusies van de auteur

L-Dopa heeft een significant antagonistisch effect t.o.v. ethanol. Aminofylline vertoont ook enige activiteit, in de gegeven dosering echter te weinig om als ontzuuchteringsmiddel dienst te kunnen doen. Efedrine, efedrine/aminofylline, nikethamide, ammoniumchloride en pipradrol vertonen bij bepaalde tests antagonisme t.o.v. ethanol; de effecten zijn echter niet sterk genoeg om de stoffen als effectief ontzuuchteringsmiddel te kunnen gebruiken.

Sted-eze heeft geen enkel effect.

Resultaten en bespreking

Voor een uitgebreide bespreking zij verwezen naar de samenvatting van Alkana et al. (2).

a. In dit rapport is bij het onderzoek naar L-Dopa sprake van 13 proefpersonen, bij het artikel van Alkana et al. (2) van 14. Bij beiden blijven 11 personen over. Waar de extra man vandaan komt, is niet duidelijk.

Bij de verdeelde-aandachttest worden in dit rapport deels andere getallen genoemd dan in het artikel; voor de fouten in toonperceptie geeft dit een andere significantie ($p < 0,05$ i.p.v. $< 0,025$).

In welke relatie de gegevens in het artikel tot de (uitgebreidere) in het rapport staan is niet duidelijk.

b. Sted-eze bleek geen antagonisme t.o.v. ethanol te vertonen; als er al enig effect was, was het synergistisch.

Welke voorzorgen precies genomen zijn om het middel niet door de geur te laten herkennen wordt niet vermeld.

c. Ook bij het onderzoek naar efedrine enz. worden in rapport en artikel verschillende getalwaarden gevonden als resultaat van de verdeelde-aandachttest.

De kritiek op het artikel van Alkana et al. (2) m.b.t. de dubbelblindheid wordt door de extra gegevens over de manier van inname grotendeels ontkracht.

d. Opmerkelijk is dat nikethamide het EEG niet activeerde, zoals van dit stimulans verwacht kon worden.

Pipradrol verlaagde de ethanolconcentratie na 105 minuten significant ($p < 0,001$); deze daling is waarschijnlijk weinig relevant (0,071 versus 0,082 o/oo).

Ammoniumchloride had geen duidelijk effect op de symptomen van ethanolintoxicatie.

De gevonden verschillen tussen dit rapport en het op dezelfde onderzoeken gebaseerde artikel van Alkana et al. (2) doen een onnauwkeurigheid bij de verwerking van de resultaten vermoeden.

De auteur geeft zelf aan dat, wat de platformbalanstest aangaat, hij niet weet wat de relevantie ervan is. Niettemin wordt aan de bij deze proef gevonden verschillen groot belang gehecht.

Na beoordeling van beide verslagen van dit onderzoek is de verwachting over een mogelijk nut van L-Dopa als ontzuuchteringsmiddel nog minder hoog gespannen dan na het beoordelen van alleen het artikel van Alkana et al. (2). Niettemin lijkt nader onderzoek op zijn plaats.

15. Osterhaus, E.

Die wesentlichen festgestellten und beobachteten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parameter aus sieben Trinkversuchen mit 102 Versuchspersonen

Blutalkohol 10: 226-235, 1973

Onderwerp

Een aantal onderzoeken naar farmacokinetische en farmacodynamische grootheden na ethanolgebruik.

Onderzoeksmateriaal

In totaal deden 102 proefpersonen mee: 97 mnl., 5 vrl. (20-70 jaar). Bij de verschillende onderzoeken worden slechts de aantallen proefpersonen vermeld, geen verdere gegevens.

Onderzoekopzet, conclusies, resultaten en bespreking

Het artikel bestaat o.a. uit de nogal rommelige presentatie van een groot aantal onderzoeken:

- a. Onderzoek naar het effect van voedsel op de resorptie van ethanol. Conclusie auteur: voedsel (niet nader gespecificeerd) beïnvloedt de opname van ethanol minder, naarmate het tijdstip van drinken later na de maaltijd valt. Het aantal proefpersonen wordt niet vermeld.
- b. Onderzoek naar het effect van drie geneesmiddelen op de opname- en eliminatiesnelheid van ethanol.

Telkens voor het begin van een dranktest namen 6 proefpersonen één tablet Preludin (= fenmetrazine, eetlustremmer), drie personen Optalidon en drie Dolviran (bevat o.a. fenobarbital).

Deze farmaca hadden geen invloed op de opname- of de eliminatiesnelheid van ethanol. Hoe dit vastgesteld is, wordt zelfs niet gesuggereerd.

De reactietijden van deze mensen vielen binnen de spreiding van de rest; een wat kwantitatiever aangeven zou ook hier zinvol zijn.

- c. Onderzoekje naar het effect van Sangrita op de ethanolcurve in het bloed.

Negen proefpersonen kregen 150 - 200 ml van de kruidendrank Sangrita. De totaal opgenomen hoeveelheid ethanol werd niet verminderd, wel

was de opname trager (vergeleken met 11 personen die niet de Sangrita, maar wel een eveneens niet aangegeven hoeveelheid ethanol hadden gedronken).

Met de Bourdon streeptest werd geen verschil tussen wel of geen Sangrita gevonden.

d. Onderzoek naar het effect van Systral op de ethanolconcentraties in het bloed.

Tien proefpersonen dronken in 20 minuten zoveel als ze verdragen konden (= hoeveel?). De ethanolconcentraties in het bloed bereikten waarden van 1,2 - 2,1 o/oo (na hoeveel tijd?). 2 personen gebruikten het antihistaminicum Systral (= chloorfenoxamine): één van hen kreeg plots een circulatoire collaps met braken, vlakke ademhaling, verminderd bewustzijn en retrograde amnesie.

De auteur concludeert dat de opname van ethanol niet door Systral wordt beïnvloed. Hoe deze uitspraak ooit op grond van waarnemingen bij slechts 2 personen gedaan kan worden, is een raadsel.

Bij 43 personen werd een getallentest uitgevoerd: onder invloed van ethanol maakten zij hetzelfde aantal fouten, maar hun tempo was lager.

De schrijver hecht veel waarde aan het handschrift als maat voor de graad van dronkenschap.

Grootste manco van dit artikel is dat nergens onderzoeksresultaten worden genoemd. Ook de onderzoeksopzet en de precieze uitvoering blijven in het duister. De conclusies van de auteur zijn hierdoor niet toetsbaar.

De pretentie van de titel van dit artikel wordt totaal niet waargemaakt.

In z'n slotbeschouwing zegt de auteur de voorkeur te geven aan het subjectief oordeel van een ervaren arts boven allerlei meetgegevens, wanneer het gaat om de bepaling van de mate van dronkenschap. Als de manier waarop de auteur in dit artikel zijn resultaten presenteert maatgevend is voor zijn manier van werken, dan lijkt het inderdaad beter dat hij zich tot subjectief beoordelen beperkt.

16. Penn, N.W.

Ethanol antagonism by 5-hydroxymethyl cellular compounds

Life Sci. 17: 1055-1062, 1975

Onderwerp

Onderzoek naar het effect van de combinatie van 5-hydroxymethylcytosine (5-HMC) en pyridoxal-hydrochloride (Py) op de duur van de door ethanol veroorzaakte narcose bij ratten en op de ethanolconcentraties in het bloed en de hersenen.

Onderzoeksmateriaal

Mnl. zwitserse albinomuizen van 20-25 gram, twee stammen:

- instituutsstam;
- Buckberg laboratories.

Per proef werden muizen van slechts één herkomst gebruikt, aangezien de gevoeligheid voor ethanol per groep verschilde.

Onderzoeksopzet

De muizen kregen in het buikvlies 0,4 ml ethanol (33% in zoutoplossing) toegediend per 20 gram lichaamsgewicht; dit is ruim 5 gram per kg lichaamsgewicht.

De als ethanolantagonisten te onderzoeken stoffen werden gegeven bij het intreden van de slaaptijd (in 0,6 ml zoutoplossing per 20 gram lichaamsgewicht).

De controlegroep kreeg dezelfde hoeveelheid zoutoplossing.

40, 80 en 160 minuten na de ethanoltoediening is bloed afgenomen ter bepaling van de ethanolconcentratie. Elk meetpunt hierbij vertegenwoordigde drie muizen.

2 x 10 muizen (10 uit de controlegroep en 10 uit de onderzoeksgroep) werden gedood bij het ontwaken, waarna de ethanolconcentraties in de hersenen werden bepaald.

Conclusie van de auteur

De combinatie 5-hydroxymethylcytosine/pyridoxal-hydrochloride verkort bij muizen de door ethanol veroorzaakte slaaptijd.

Resultaten en bespreking

In het laboratorium waar de auteur werkt, is een barbituraat-antagonist ontwikkeld die structuurverwantschap vertoont met DNA-bestanddelen. Aangezien tussen barbituraten en ethanol kruistolerantie kan optreden wilde men een dergelijke antagonist (de hier gebruikte antagonistcombinatie is bij barbituraten onwerkzaam) bij ethanol-intoxicatie proberen. Het werkingsmechanisme van ethanol zou zijn dat reacties aan de hydroxymethylkant van fysiologisch 5-HMC en Py door ethanol vertraagd worden. Extra toediening van deze celbestanddelen remt dan het effect van ethanol hierop. Als werkingsmechanisme voor de pyridoxal wordt gedacht aan een co-factorrol in een enzym.

De combinatie 5-HMC/Py (zowel 2,76 mg/1,02 mg als 5,52 mg/2,04 mg) verkort de slaaptijd significant t.o.v. de controlegroep.

Py als zodanig veroorzaakt geen verkorting, 5-HMC alleen in de hoogste dosering.

Andere kernzuren bleken, in equimolaire concentratie als 5-HMC (0,033 M), gecombineerd met Py, geen effect op de slaaptijd te hebben.

Pyridoxalhydrochloride bleek, in de combinatie 5-HMC/Py, vervangbaar te zijn door verschillende pyridoxine-afgeleiden zoals pyridoxamine of pyridoxalfosfaat, echter niet door pyridoxine zelf.

Uit de waarneming dat van de kernzuren slechts 5-HMC werkzaam was, terwijl van de vitamines slechts pyridoxine zelf niet werkte, wordt afgeleid dat de hydroxymethylgroep voor het effect wezenlijk is (de omzetting van pyridoxine in de werkzame vorm pyridoxal wordt door ethanol geremd).

De ethanolconcentraties werden niet door 5-HMC beïnvloed, zoals bleek uit de op vaste tijden bepaalde ethanolconcentraties in het bloed.

Na ontwaken bleken de concentraties in de 5-HMC groep hoger t.g.v. de kortere slaaptijd.

Opmerkelijk is dat er drie verschillende controlegroepen zijn (tabel 1), terwijl er maar twee stammen muizen worden beschreven. Temeer

daar de verschillen tussen de groepen niet gering zijn, was een nadere uitleg noodzakelijk geweest.

Het mortaliteitscijfer is hoog in de controlegroep (32%), veel lager in de behandelde groepen (< 2%).

Van Py worden geen mortaliteitscijfers vermeld.

De gegeven dosis ethanol resulteert in een hoge sterfte, en is ook hoger dan de 4 à 4,5 gram per kg lichaamsgewicht die bij dit soort onderzoeken gebruikelijk is.

Of onderzoek naar effecten van stoffen bij zulke extreme doses relevant is in het kader van het zoeken naar "ontnuchteringsmiddelen" is zeer de vraag.

De onduidelijkheid omtrent de drie controlegroepen maakt de onderzoeksresultaten minder betrouwbaar. Niettemin lijkt de combinatie 5-HMC/Py de moeite van verder onderzoek waard.

17. Prasad, C.; Matsui, T.; Peterkofsky, A.

Antagonism of ethanol narcosis by histidyl-proline diketopiperazine

Nature 268: 142-144, 1977

Onderwerp

Beschouwing over thyrotropin releasing hormone (= TRH), zijn metabolisme en de activiteit van m.n. één van zijn metabolieten: histidyl-proline diketopiperazine (His-Pro).

Conclusie van de auteurs

Een aantal van de effecten van TRH wordt veroorzaakt door His-Pro, onder andere het verkorten van de slaaptijd bij muizen onder invloed van ethanol.

Resultaten en bespreking

De meest bekende functie van het hypothalamushormoon TRH is het vrijmaken van thyrothropine uit de hypofyse. Dit thyrothropine zet de schildklier aan tot afscheiding van schildklierhormonen.

His-Pro blijkt ongeveer 50 x zo actief te zijn als TRH wanneer het gaat om het antagoneren van ethanolnarcose bij muizen.

Een vermindering van de slaaptijd met 50% kan worden bewerkstelligd door de intraventriculaire injectie van 1 μ mol His-Pro per kg lichaamsgewicht.

His-Pro blijkt TRH niet te kunnen vervangen bij het antagoneren van door pentobarbital geïnduceerde slaap.

Als ontnuchteringsmiddel bij de mens is His-Pro niet bruikbaar, omdat het in de hersenen ingespoten zal moeten worden.

18. Rauschke, J.

Ueber die Eignung von "Alkohol minus" (Almi) als Ernüchterungsmittel
Blutalkohol 5: 221-228, 1968

Onderwerp

Onderzoek naar het effect van Almi op de ethanolconcentraties in het bloed.

Onderzoeksmateriaal

14 proefpersonen, 12 mnl. en 2 vrl. (23-54 jaar).

Onderzoeksopzet

Bij de 14 proefpersonen zijn de ethanolconcentraties zonder middel vergeleken met die met: Almi; een mengsel van honing, water en citroensap; "hohes C".

Binnen deze laatste drie groepen is nog een onderverdeling gemaakt: 3 van de 5 (of 2 van de 4) personen gebruikten het middel vóór, de anderen tijdens de ethanolname.

De drinktijd bedroeg twee uur (indeling van deze tijd werd aan de proefpersoon overgelaten).

Almi (Alkohol Minus) bleek na onderzoek te bestaan uit:

- 174 g/l suikers (= + 20% honing) waarvan 80 g/l fructose en 80 g/l glucose;
- 1,8 g/l azijnzuur;
- 3,1 g/l andere zuren (geen ascorbinezuur).

Van het gedeclareerde "rijk zijn aan vitamines" werd niets teruggevonden.

Van Almi werd, evenals van de vergelijkingsdranken, steeds 2 x 0,33 liter gedronken.

De hoeveelheid en soort alcoholische drank werd aan de voorkeur van de proefpersoon overgelaten; wel werd beide keren evenveel van hetzelfde gebruikt.

Conclusie van de auteur

Almi remt de ethanolopname enigszins, echter niet meer dan een veel goedkoper mengsel van honing, water en citroensap.

Resultaten en bespreking

Het artikel begint met een literatuuroverzicht van als ontnuchteringsmiddel aangeprezen preparaten.

Vervolgens wordt geresumeerd op welke manier Almi aan het Duitse publiek is aangekondigd. Almi zou volgens de fabrikant de ethanolverbranding versnellen en lagere promillages geven ("Trink Almi, denk an morgen, klarer Kopf und keine Sorgen").

De auteur is duidelijk vooringenomen tegen Almi, dat blijkt uit de hele teneur van het artikel.

Wat de onderzoeksresultaten betreft: met name door de opsplitsing van de 14 proefpersonen in 3 x 2 groepen zijn geen duidelijke conclusies uit het onderzoeksmateriaal te trekken. Het lijkt erop dat Almi en de honingdrank lagere ethanolconcentraties in het bloed veroorzaken dan louter ethanolhoudende drank. Over een invloed op de eliminatiesnelheid van ethanol valt helemaal niets te zeggen.

Van enig belang is nog wel de waarneming dat bij Almi de azijnsmaak overheerst en dat de honingdrank de smaak van de alcoholica negatief beïnvloedt.

Al met al een weinig zinvol artikel.

19. Sedman, A.J.; Wilkinson, P.K.; Sakmar, E.; Weidler, D.J.; Wagner, J.G.

Food effects on absorption and metabolism of alcohol

J. Stud. Alc. 37: 1197-1214, 1976

Onderwerp

Onderzoek naar de invloed van zeven verschillende voedselregimes op de opname- en metabolisatiesnelheid van ethanol.

Onderzoeksmateriaal

14 gezonde jonge mannen.

Onderzoeksopzet

De proefpersonen kregen elk drie van de zeven te onderzoeken regimes; elk regime werd door 6 proefpersonen gebruikt.

De zeven regimes waren:

- a. 200 ml water.
- b. 200 ml lichte room (vet).
- c. 20 gram Somagen (eiwit) in 200 ml water.
- d. 200 ml glucoseoplossing (= 80 gram glucose) (koolhydraat).
- e. 45 ml 95%-ethanol in water tot 750 ml.
- f. 45 ml 95%-ethanol + 50 gram glucose in water tot 750 ml.
- g. 45 ml 95%-ethanol + 100 gram glucose in water tot 750 ml.

Bij de vier eerstgenoemde regimes werd de ethanol 10 minuten na het voedsel gegeven (45 ml 95%-ethanol in sinaasappelsap tot 150 ml).

Bij de drie laatste regimes was de ethanol met het voedsel gemengd.

Via frequente bepalingen werd het verloop van de ethanolconcentraties in het bloed vastgesteld.

De resultaten worden zowel in een grote onoverzichtelijke tabel weergegeven als in figuren; van die figuren is eigenlijk alleen de 5e, waarin de gemiddelde waarden uitgezet zijn, van belang.

Conclusie van de auteurs

Gelijktijdige toediening van voedsel en ethanol verkleint de oppervlakte onder de curve (AUC) van ethanol; de ethanolpiek in het bloed treedt later op en is lager.

De snelheid waarmee ethanol wordt afgebroken, is kleiner na inname van koolhydraten of vetten.

Resultaten en bespreking

Opvallend in de onderzoeksresultaten is het effect van glucose: ethanol samen met 80 resp. 100 gram glucose (d resp. g) levert een minder hoge, minder scherpe en later optredende ethanolpiek dan de "blanco" regimes (a en e) en ook dan de andere regimes.

De waarden voor de ethanolconcentraties in het bloed zijn met een computer verwerkt; daaruit bleek dat het verloop van de ethanolconcentraties met de vergelijking van Michaëlis-Menten te beschrijven is. Ook bleek dat de beide parameters uit deze vergelijking, V_m en K_m , bij de regimes b en d (vet en koolhydraat) afweken. Ethanol werd, gecombineerd met deze regimes, trager gemetaboliseerd.

Een poging om te verklaren waarom wel b en d, maar niet b en f noch b en g afweken, is niet gedaan.

In de discussie wordt ingegaan op mogelijke mechanismen waarmee de vertraagde opname na voedsel kan worden verklaard.

Een vertraging van de maaglediging onder invloed van met name glucose lijkt waarschijnlijk. Met een computersimulatie werden curves verkregen die erg leken op de experimenteel verkregen figuren wanneer verschillende opnamesnelheidscoëfficiënten werden ingebracht.

Het onderzoek lijkt cross-over maar is het niet: elke punt is weliswaar het gemiddelde van zes waarnemingen, maar punten van twee regimes zijn niet gebaseerd op waarnemingen bij dezelfde zes personen.

20. Spann, W.; Liebhardt, E.; Beier, G.; Eisenmenger, W.; Schuck, M.
Wirkung einer Lösung von isomerisiertem Zucker (Alsaver) auf die
Blutalkoholkonzentration beim Menschen

Blutalkohol 14: 205-212, 1977

Onderwerp

Onderzoek naar het effect van Alsaver op de ethanolconcentratie in het bloed bij gelijktijdige inname van ethanol en Alsaver.

Onderzoeksmateriaal

40 jonge mnl. proefpersonen (18-22 jaar); van de oorspronkelijke 40 zijn er 6 afgevallen.

Onderzoeksopzet

De proefpersonen kregen toegediend:

- 200 ml Alsaver of placebo (koolzuurarm mineraalwater, gekleurd met methyleenblauw);
- ethanol: er is gepoogd om, via berekeningen met de Widmarkformule, dusdanige hoeveelheden te geven dat maximale concentraties van 1,1 o/oo zouden worden bereikt; er is whisky (43% v/v) gebruikt; de berekende hoeveelheid werd in vijf gelijke porties over drie kwartier verspreid ingenomen, direct na de Alsaver of placebo.

Een half uur vóór het begin van de drinkperiode werd een complete gestandaardiseerde maaltijd (1000 kcal) genuttigd.

Het onderzoek was enkelblind: aan alle proefpersonen werd verteld dat de te onderzoeken vloeistof de ethanolconcentratie in het bloed verlaagt.

Het onderzoek was cross-over: de proefpersonen werden willekeurig in twee groepen ingedeeld waarin ze of Alsaver of placebo kregen. Na één week werd van groep gewisseld.

Conclusie van de auteurs

Alsaver verlaagt de ethanolconcentratie in het bloed significant, waarschijnlijk door de opnamesnelheid te verlagen.

Resultaten en bespreking

Alle vijf gemiddelde ethanolconcentraties bleken in de Alsavergroep lager te zijn (4-15%).

De piek kwam in de placebogroep na $1\frac{3}{4}$ uur: 1,025 o/oo (Alsaver: 0,930 o/oo). Na $2\frac{3}{4}$ uur werd in de Alsavergroep de hoogste waarde gemeten: 0,954 o/oo (placebo: 0,995 o/oo).

De genuttigde maaltijd zal de opname van ethanol al geremd hebben; daaroverheen blijkt Alsaver dan nog zijn opnamevertragend effect te kunnen uitoefenen.

Een effect van Alsaver op de eliminatiesnelheid kon niet worden aangetoond. Hiermee is niet gezegd dat een dergelijk effect dan ook niet bestaat: om dit uit te maken zijn meer meetpunten na de ethanolpieken nodig.

21. Strömbom, U.; Svensson, T.H.; Carlsson, A.

Antagonism of ethanol's central stimulation in mice by small doses of catecholamine-receptor agonists

Psychopharmacology 51: 293-299, 1977

Onderwerp

Onderzoek naar het effect van lage doseringen clonidine en apomorfine op de centraal stimulerende werking van ethanol bij muizen.

Onderzoeksmateriaal

Vrouwelijke muizen van de NMRI/stam, 20-23 gram.

Onderzoeksopzet

Alle stoffen werden in het buikvlies toegediend. De volgende onderzoeken zijn uitgevoerd:

a. Gedragsstudies: metingen met een elektronische beweeglijkheidsmeter (3 muizen tegelijk). Steeds 7 minuten vóór de registratie (duur: 5 minuten) werd 2,36 gram ethanol of zout per kg lichaamsgewicht toegediend.

Apomorfine werd 5 minuten, MSD 1015 10 minuten en clonidine 30 minuten vóór de registratie gegeven.

Elk in de figuren aangegeven punt is samengesteld uit metingen bij 4 x 3 muizen.

b. Temperatuurmetingen: rectaal met een "telethermometer".

c. Biochemische studies: ethanol werd 10 minuten voor MSD 1015 gegeven (MSD 1015: 150 mg per kg lichaamsgewicht).

Apomorfine werd 5 minuten en clonidine 30 minuten vóór MSD 1015 gegeven. (Als controle werd steeds op de aangegeven tijd ook een groep slechts met zout ingespoten i.p.v. clonidine, apomorfine, MSD 1015, ethanol).

30 minuten na MSD 1015 werden de muizen onthoofd, de hersenen uitgenomen en met zes tegelijk verder behandeld (bepaling tyrosinehydroxylatiesnelheid in vivo; extractie na homogenisatie).

Conclusie van de auteurs

Het stimulerende effect van ethanol bij muizen kan door apomorfine en clonidine worden tegengegaan.

Resultaten en bespreking

Kleine doses ethanol werken stimulerend, zowel bij ratten en muizen als bij mensen. Door voorbehandeling met α -methyltyrosine, een stof die de vorming van catecholamines uit tyrosine remt, kan dat stimulerende en euforiserende effect worden voorkomen. Ethanol stimuleert nl. juist deze omzetting van tyrosine in actieve stoffen.

Apomorfine is een stof die activerend werkt op dopaminerge receptoren, maar in lage doses vooral op de preganglionaire remmende.

Clonidine werkt remmend op de prikkeloverdracht door noradrenerge neuronen (stimulatie presynaptische receptoren).

De stimulerende werking van ethanol op het gedrag van muizen wordt door beide stoffen tegengegaan.

Opvallend is dat bij hogere doses apomorfine de blokkade van het ethanoleffect later optreedt; mogelijk wordt dit door de bij hogere doses optredende activatie van postganglionaire hersenen veroorzaakt. NSD remt de omzetting van dopa in dopamine (dopadecarboxylaseremmer); de beweeglijkheid van muizen, met of zonder ethanol, wordt erdoor geremd.

Zowel clonidine als apomorfine verlagen de hoeveelheid dopa die in bepaalde hersendelen cumuleert bij blokkade met NSD 1015. Dit effect wordt bij apomorfine nog versterkt door ethanol.

NSD 1015 blokkeert grotendeels de temperatuurdaling die optreedt na ethanol en/of apomorfine.

De verlaagde lichaamstemperatuur zou niet de oorzaak zijn van de veranderde catecholaminespiegels.

Resumerend kan gesteld worden dat het stimulerend effect van ethanol tot stand komt via een verhoging van de activiteit van dopaminerge en noradrenerge centrale systemen.

22. Svensson, T.H. & Waldeck, B.

Significance of acetaldehyde in ethanol-induced effects on catechol-amine metabolism and motor activity in the mouse

Psychopharmacologia 31: 229-238, 1973

Onderwerp

Vraagstelling: is acetaldehyde verantwoordelijk voor een deel van de effecten van ethanol op het metabolisme van catecholamines en de beweeglijkheid van muizen?

Onderzoeksmateriaal

Vr1. muizen, stam NMRI, \pm 20 gram.

Bij stoffen die oraal werden toegediend (intubatie), hadden de muizen eerst 16 uur gevast.

Onderzoeksopzet

a. Onderzoek naar het effect van acetaldehyde en nialamide op de accumulatie van ^3H -catecholamines.

De onderzoeksmuizen kregen:

- acetaldehyde: 0,7 gram per kg lichaamsgewicht, oraal; 10 minuten later: 5 μg ^3H -tyrosine, intraveneus; weer 30 minuten later werden ze gedecapiteerd;

- nialamide: 100 mg per kg lichaamsgewicht, in het buikvlies; 2 uur later: ^3H -tyrosine.

De controlegroep kreeg alleen ^3H -tyrosine.

Elke groep bestond uit 6 muizen.

b. Onderzoek naar het effect van ethanol en 4-methylpyrazol op de accumulatie van ^3H -catecholamines.

Toegediend werden:

- ethanol: 7 gram per kg lichaamsgewicht, oraal; 2 uur later: 5 μg ^3H -tyrosine, intraveneus; weer 10 of 20 minuten later werden de muizen gedecapiteerd;

- 4-methylpyrazol: 8 mg per kg lichaamsgewicht, intraveneus; 2½ uur later: ^3H -tyrosine.

Er waren vier groepen van meestal 4 muizen; controle, ethanol, 4-methylpyrazol en ethanol/4-methylpyrazol.

c. Onderzoek naar de vrijmaking van amines door aceetaldehyde.

De muizen kregen: 10 mg reserpine per kg lichaamsgewicht, in het buikvlies; 4 uur later: 10 mg nialamide per kg lichaamsgewicht, in het buikvlies; weer 2 uur later: 1 µg ³H-noradrenaline per kg lichaamsgewicht, intraveneus.

Een kwartier na de ³H-noradrenaline kreeg de onderzoeksgroep 100 mg aceetaldehyde, 2 g ethanol en 0,2 mg d-amfetamine per kg lichaamsgewicht, intraveneus; de controlegroep kreeg geen middel.

Een kwartier daarna werd het hart verwijderd en de hoeveelheid ³H-noradrenaline daarin bepaald.

d. Onderzoek naar het effect van ethanol en 4-methylpyrazol op de beweeglijkheid.

45 minuten voor de registratie werd in het buikvlies 8 mg 4-methylpyrazol per kg lichaamsgewicht toegediend; vlak voor de registratie werd 2 gram ethanol per kg lichaamsgewicht gegeven, eveneens in het buikvlies.

De beweeglijkheid (motor activity) werd met een "Animex activity meter" bepaald voor drie muizen gelijktijdig gedurende 1 uur.

Conclusies van de auteurs

Omzetting tot aceetaldehyde is niet nodig voor de werking van ethanol op de accumulatie van ³H-catecholamines en de beweeglijkheid bij de muis.

Aceetaldehyde en ethanol maken op een andere manier catecholamines vrij dan amfetamine, mogelijk door vrijmaking uit de voorraad granules.

Resultaten en bespreking

a. Na toedienen van ³H-tyrosine verdubbelt aceetaldehyde ruwweg de concentraties ³H-dopamine en ³H-noradrenaline in de hersenen; d.i. een zelfde effect als van ethanol bekend is; het duidt op een toegenomen synthese van catecholamines.

De stijging door aceetaldehyde wordt, evenals bij ethanol, door nialamide teniet gedaan.

b. Om te onderzoeken of ethanol als zodanig werkt of via aceetaldehyde, werd met 4-methylpyrazol de omzetting van ethanol belemmerd:

- ethanol veroorzaakte een lichte stijging van het ^3H -noradrenaline-gehalte; 4-methylpyrazol had nauwelijks effect en ook de combinatie van beide veroorzaakte geen duidelijke verandering t.o.v. de controle.
- ethanol gaf vrijwel een verdubbeling van het ^3H -dopaminegehalte, evenals de combinatie 4-methylpyrazol/ethanol.

Uit het feit dat remming van de omzetting van ethanol in aceetaldehyde door methylpyrazol de catecholaminespiegels niet verlaagde, mag worden afgeleid dat ethanol als zodanig werkt.

Opmerkelijk is dat de concentratie ^3H -noradrenaline weinig veranderde. c. Ethanol en aceetaldehyde bleken in deze proefopzet geen vrijmaking van ^3H -noradrenaline te kunnen veroorzaken, in tegenstelling tot amfetamine.

De hoeveelheid radio-actief octopamine, in het muizehart gevormd uit toegediend ^{14}C -tyramine, bleek door aceetaldehyde en in mindere mate door ethanol te worden verlaagd.

De hoeveelheid octopamine is een maat voor de hoeveelheid in granules gebonden catecholamines.

d. Methylpyrazol had nauwelijks invloed op de beweeglijkheid; de door ethanol veroorzaakte beweeglijkheid bleek door methylpyrazol nog te worden versterkt, waaruit blijkt dat het effect op de beweeglijkheid, in elk geval voor een belangrijk deel, door ethanol zelf en niet door zijn metabooliet aceetaldehyde wordt veroorzaakt.

Voor een oordeelsvorming over "ontnuchteringsmiddelen" is dit artikel niet van direct nut.

23. Thieden, H.I.D.; Grunnet, N.; Damgaard, S.E.; Sestoft, L.
Effect of fructose and glycerinaldehyde on ethanol metabolism in
human liver and in rat liver

Eur. J. Biochem. 30: 250-261, 1972

Onderwerp

Onderzoek door middel van een groot aantal enzym-activiteitsbepalingen, naar het mechanisme van het fructose-effect (d.i. de stimulering door fructose van de omzetting van ethanol in acetaldehyde).

Onderzoeksmateriaal en -opzet

Als onderzoeksmateriaal is gebruikt:

- a. Stukjes lever van vrouwelijke Wistlar-ratten van 200 gram; normaal gevoed of na 20 uur vasten.
- b. Stukjes gezonde menselijke lever, verkregen door biopsie bij buikoperaties.

Voor de meeste bepalingen werden drie waarnemingen gedaan.

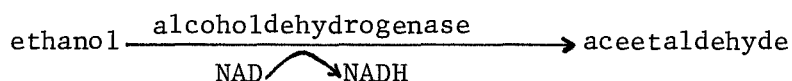
Conclusie van de auteur

Het fructose-effect kan niet verklaard worden uit de reactie van N-glyceraldehyde (een omzettingsprodukt van fructose) in glycerol.

Resultaten en bespreking

Het artikel begint met een heldere uitleg over de oxidatie van ethanol naar acetaldehyde.

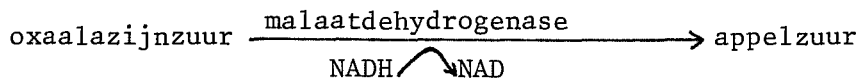
Algemeen wordt aangenomen dat niet de enzymactiviteit van alcoholdehydrogenase snelheidsbepalend is, maar de beschikbare hoeveelheid NAD (nicotinamide adenine dinucleotide; coënzym van alcoholdehydrogenase, benodigd voor de H-overdracht).



Een gangbare theorie is, dat de stimulerende werking van fructose berust op zijn metaboliet D-glyceraldehyde; deze stof wordt in glycerol omgezet, waarbij uit NADH weer NAD wordt gevormd, dat beschikbaar is voor de oxidatie van ethanol.

De auteurs extrapoleren uit enzymactiviteiten bij de mens en de D-glyceraldehydeconcentratie bij de rat dat deze concentratie bij de mens erg laag zal zijn, te laag om voldoende NAD te kunnen produceren.

Er wordt een nieuw verklaringsmechanisme geponeerd, nl. dat het benodigde NAD vrijkomt bij de omzetting van oxaalazijnzuur in appelzuur (malic acid). (Oxaalazijnzuur wordt via pyrodruivenzuur uit fructose gevormd).



Dit zou dus de door fructose gestimuleerde snelheidsbepalende stap zijn.

Deze min of meer als conclusie gepresenteerde theorie komt niet uit de onderzoeksresultaten voort. Met literatuurgegevens wordt deze aannemelijk gemaakt.

Het artikel biedt een groot aantal gegevens met betrekking tot de omzetting van fructose en een serie enzymactiviteiten. Verder wordt naar 69 plaatsen in de literatuur verwezen.

Of van fructose enig effect is te verwachten als "ontnuchteringsmiddel", is op grond van de in dit artikel vermelde gegevens niet te zeggen.

24. Wagner, J.G.; Wilkinson, P.K.; Sedman, A.J.; Kay, D.R.; Weidler, D.J.

Elimination of alcohol from human blood

J. Pharm. Sci. 65: 152-154, 1976

Onderwerp

Onderzoek naar de eliminatie van ethanol bij de mens; argumentatie voor het verlaten van de nulde-ordekinetiek om het gedrag van ethanol in het lichaam te beschrijven.

Onderzoeksmateriaal

Acht normale nuchtere mnl. vrijwilligers.

Onderzoeksopzet

De proefpersonen kregen in een cross-over opzet 15, 30, 45 en 60 ml 95% ethanol in sinaasappelsap tot 150 ml. Na inname werd frequent de ethanolconcentratie in het bloed bepaald.

Conclusie van de auteurs

De doorgaans gehanteerde nulde-ordekinetiek is niet in staat om de eliminatie van ethanol nauwkeurig te beschrijven.

Resultaten en bespreking

Bij het grafisch uitzetten van de experimentele gegevens blijkt dat de helling van de grafiek, aangeduid met het symbool K_0 , afhankelijk is van de concentratie. Dit komt niet overeen met het idee dat per tijdseenheid een constante hoeveelheid ethanol door de lever wordt afgebroken (= nulde-ordekinetiek).

De schrijvers tonen aan dat een iets aangepaste integraalvorm van de Michaëlis-Menten vergelijking het gedrag van ethanol beter beschrijft:

$$C_0 - C + K_m \cdot \ln \frac{C_0}{C} = V_m (t - t_1)$$

C_0 = beginconcentratie (mg/ml)

C = concentratie op moment t

$\ln \frac{C}{C_0}$ = natuurlijke logaritme van het quotiënt $\frac{C}{C_0}$

K_m = Michaëlis constante (+ 0,093 mg/ml)

V_m = maximum omzettingssnelheid (0,22 mg/ml)

t_1 = "lag time": factor om voor de opname te corrigeren.

Ook de enzymverzadiging is uitgerekend: van 42,0% (0,1 mg/ml) tot 97,8% (6 mg/ml); dus zelfs bij extreem hoge doses niet compleet verzadigd.

Met behulp van het verdelingsvolume van ethanol komt men tot een maximale (= 100% bezetting, dus theoretisch) ethanoluitscheiding van 8,7 g/uur (man van 70 kg).

25. Welling, P.G.; Lyons, L.L.; Elliott, R.; Amidon, G.L.

Pharmacokinetics of alcohol following single low doses to fasted and nonfasted subjects

J. Clin. Pharmacol. 17: 199-206, 1977

Onderwerp

Onderzoek naar het effect van voedsel op de ethanolconcentraties in het bloed na een lage dosis ethanol.

Onderzoeksmateriaal

1 vrl. en 5 mnl. gezonde vrijwilligers (18-32 jaar), "sociale" drinkers.

Onderzoeksopzet

Ethanol dosering: 0,2 ml 95% per kg lichaamsgewicht, op smaak gebracht met 5 ml puur citroensap en 2 gram suiker, verdund tot 150 ml met water.

Voedselregimes: 1) koolhydraat, 2) vet, 3) eiwit, 4) geen maaltijd. De maaltijden zijn gestandaardiseerd op gewicht, calorische waarde en hoeveelheid vloeistof.

De proefpersonen aten niets op de ochtend van het onderzoek; minstens 1 uur voor het drinken van de ethanolhoudende drank dronken ze 250 ml water. Direct na de maaltijd (één van de vier regimes, als boven genoemd) werd de ethanolhoudende drank ingenomen. Alle vijf proefpersonen kregen op vier achtereenvolgende dagen de vier verschillende voedselregimes.

Conclusie van de auteurs

De biologische beschikbaarheid van ethanol wordt door koolhydraat met 96%, door vet met 90% en door eiwit met 75% verminderd bij deze ethanolconcentraties.

Resultaten en bespreking

Het effect van verschillende soorten voedsel op de ethanolconcentraties in het bloed na een lage dosis ethanol is nagegaan. Zoals te verwachten was, waren de maximale ethanolconcentraties na gebruik van een maaltijd aanzienlijk verlaagd:

- koolhydraatmaaltijd: 0,013 o/oo maximaal
- vetmaaltijd : 0,028 o/oo maximaal
- eiwitmaaltijd : 0,082 o/oo maximaal
- geen maaltijd : 0,178 o/oo maximaal.

Het verschil tussen "geen maaltijd" en elk van de drie andere regimes is significant.

De resultaten van dit onderzoek zijn in twee opzichten merkwaardig:

- a. De maximale ethanolconcentraties worden na een maaltijd eerder bereikt dan zonder maaltijd.
- b. De totaal opgenomen hoeveelheid ethanol is na elk van de drie maaltijden minder dan zonder maaltijd (= lagere biologische beschikbaarheid van ethanol). De auteurs opperen dat dit verschijnsel veroorzaakt kan zijn door oxidatie van ethanol in het maagdarmkanaal.

Door de referenten valt niet te beoordelen in hoeverre in dit lage concentratiegebied de gebruikte opwerk- en analysemethode nog betrouwbare resultaten geeft.

De gemeten ethanolconcentraties in het bloed liggen ver beneden het gebied waar "ontnuchtering" relevant is (hoogste gemiddelde maximale ethanolconcentratie = 0,178 o/oo). De gevonden resultaten hebben dan ook geen betekenis in het kader van een rapport over ontnuchteringsmiddelen.

Verwarrend is in dit artikel dat de auteurs de term nulde orde (zero order) gebruiken wanneer ze in feite bedoelen: volgens de vergelijking van Michaëlis-Menten (nulde orde wil zeggen: onafhankelijk van de concentratie; vlg. Michaëlis-Menten wil zeggen: afhankelijk van de concentratie én de hoeveelheid beschikbare enzymen).

Het berekenen van de (relatieve) biologische beschikbaarheid uit oppervlakken (area under the curve) is principieel slechts geoorloofd wanneer sprake is van eerste-ordekinetiek. De auteurs laten zien dat de Michaëlis-Menten kinetiek de meest nauwkeurige beschrijving van de processen geeft, maar berekenen niettemin met de oppervlakkenmethode de relatieve biologische beschikbaarheid.