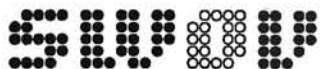


Ontnuchteringsmiddelen

ONTNUCHTERINGSMIDDELEN

Een literatuurstudie naar de werkzaamheid en toepasbaarheid van diverse stoffen om de gevolgen van ethanolgebruik tegen te gaan

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



Voorburg, 1979

Stichting Wetenschappelijk Onderzoek Verkeersveiligheid SWOV

De Stichting Wetenschappelijk Onderzoek Verkeersveiligheid SWOV is in 1962 opgericht. Zij heeft tot taak, op grond van wetenschappelijk onderzoek, aan de overheid gegevens te leveren voor maatregelen die tot doel hebben de verkeersveiligheid te bevorderen. De uit dit wetenschappelijk onderzoek verkregen kennis wordt door de SWOV verspreid, hetzij in de vorm van afzonderlijke publikaties, hetzij in de vorm van artikelen in tijdschriften of door middel van andere communicatiemedia.

Het bestuur van de SWOV wordt gevormd door vertegenwoordigers van verscheidene ministeries, van het bedrijfsleven en van belangrijke maatschappelijke instellingen.

Het bureau van de SWOV wordt geleid door ir. E. Asmussen, directeur. Het bestaat o.a. uit de afdelingen: Wetenschapsbeleid, Onderzoekcoördinatie, Projectvoorbereiding en adviezen, Pre-crash onderzoek, Crash en Post-crash onderzoek, Methoden en technieken en Voorlichting.

SAMENVATTING

De door ethanol teweeg gebrachte effecten kunnen in principe op drie manieren worden tegengegaan:

- Remmen van de snelheid waarmee de maag zich ledigt. Op deze manier wordt de opname van ethanol in het bloed vertraagd en worden minder hoge ethanolconcentraties in het bloed bereikt. Als gevolg hiervan zal ook het effect van ethanolgebruik op het centrale zenuwstelsel geringer zijn.

Allerlei soorten voedsel, met name koolhydraten, blijken in dit opzicht effectief te zijn.

- Rechtstreeks de centrale effecten van ethanol beïnvloeden zonder de ethanolconcentraties in het bloed te verlagen.

Levodopa en in mindere mate efedrine en aminofylline hebben mogelijk enige directe invloed op de centrale effecten van ethanol. De vaak voorkomende bijwerkingen, voorals misselijkheid en braken, maken deze geneesmiddelen echter ongeschikt als ontzuuchteringsmiddel.

- Bevorderen van de afbraak van ethanol.

Grote doses fructose, intraveneus toegediend, blijken in dit opzicht werkzaam. Fructose is echter niet bruikbaar vanwege de toedieningsweg, de grote hoeveelheden die nodig zijn, en de mogelijk gevaarlijke biochemische verschuivingen.

De beste manier om de invloed van ethanol tegen te gaan blijkt de vertraging van de opname te zijn door middel van een suikerhoudende drank of een stevige maaltijd.

Verder onderzoek naar ontzuuchteringsmiddelen ter bevordering van de verkeersveiligheid lijkt op dit moment weinig zinvol.

DANKBETUIGING

De auteurs zijn professor dr. F.A. Nelemans bijzonder erkentelijk voor zijn opbouwende kritiek bij het tot stand komen van dit rapport.

INHOUD

Voorwoord	8
1. Inleiding	9
2. Farmacokinetiek van ethanol	10
2.1. Opname in de bloedbaan	10
2.2. Verdeling over het lichaam	11
2.3. Afbraak	11
3. Psychofarmacologie van ethanol	13
3.1. Effecten op het centrale zenuwstelsel	13
3.2. Aangrijpingspunten	13
4. Onderzoek naar de effecten van ontzuuchteringsmiddelen	17
4.1. De opzet van een onderzoek	17
4.2. Het meten van de effecten van ethanol	18
4.2.1. Concentratie	18
4.2.2. Geheugen	18
4.2.3. Psyche	19
4.2.4. Informatieverwerking	19
4.2.5. Coördinatie en reactiesnelheid	19
4.2.6. Elektroëncephalogram (EEG)	19
4.3. De rol van de ethanolconcentratie in het bloed	19
5. Beïnvloeding van de farmacokinetiek en de psychofarmacologie van ethanol door diverse stoffen	21
5.1. Beïnvloeding van de opname van ethanol in de bloedbaan	21
5.2. Beïnvloeding van de effecten van ethanol op het centrale zenuwstelsel	24
5.3. Beïnvloeding van de afbraak van ethanol	30
5.4. Samenvatting	31
6. Toepasbaarheid van de (mogelijk) werkzame preparaten	32
7. Het nut van verder onderzoek	35
Literatuur	36

VOORWOORD

In maart 1979 is aan de Directie Verkeersveiligheid (DVV) van het Ministerie van Verkeer en Waterstaat het SWOV-rapport "Alcoholgebruik en verkeersveiligheid" aangeboden. Het wordt gebruikt bij het interdepartementale beraad over maatregelen en activiteiten ter beperking van het gebruik en het gevaar van alcohol in het verkeer. Als één van de mogelijke activiteiten om de gevaren van alcoholgebruik in de toekomst te verminderen wordt in het rapport onderzoek naar ontnuchteringsmiddelen genoemd.

Om een overzicht te krijgen van de bestaande kennis op dit gebied en om de vraag te kunnen beantwoorden of het zinvol is verder onderzoek naar ontnuchteringsmiddelen te stimuleren, is een literatuuronderzoek verricht. Deze literatuurstudie is in opdracht van de SWOV uitgevoerd door drs. G. van den Brink en drs. J.J. de Gier, apothekers, beiden werkzaam bij de subfaculteit Farmacie van de Rijksuniversiteit Utrecht.

Een verantwoording van de gekozen literatuur, vergezeld van uittreksels van studies die relevant geacht worden voor het beoordelen van de werking van ontnuchteringsmiddelen, is opgenomen in een aparte bijlage. Deze bijlage is, tegen vergoeding van druk- en verzendkosten, op aanvraag verkrijgbaar bij: Stichting Wetenschappelijk Onderzoek Verkeersveiligheid SWOV, Postbus 71, 2270 AB Voorburg. Of telefonisch: 070-694121.

Ir. E. Asmussen

Directeur Stichting Wetenschappelijk Onderzoek Verkeersveiligheid
SWOV

1. INLEIDING

In strikte zin is een ontzuuchteringsmiddel een stof die na ethanolgebruik wordt ingenomen om de effecten van dat ethanolgebruik uit te schakelen. In dit rapport wordt het begrip ontzuuchteringsmiddel echter ruimer opgevat. Ook middelen die vóór of tijdens het ethanolgebruik worden ingenomen om de effecten ervan te voorkómen, zullen worden besproken. (De veel gebruikte benaming alcohol voor ethanol is eigenlijk te ruim. Alcohol is de verzamelnaam van alifatische verbindingen met een hydroxylgroep; ethanol is één van die verbindingen.)

De effecten van ethanolgebruik kunnen worden onderscheiden in positieve en negatieve. Of een effect positief of negatief beoordeeld wordt, zal sterk afhangen van de omstandigheden waarin het betreffende effect optreedt. Over de effecten van ethanol die bij verkeersdeelname verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van ongevallen, is slechts in zeer beperkte mate kennis voorhanden. Daarom zullen in dit rapport vooralsnog alle effecten als ongunstig worden beschouwd. Dat neemt niet weg, dat de verschillende effecten van meer of minder belang kunnen zijn voor de verkeersveiligheid.

Door middel van deze literatuurstudie zal worden geprobeerd een antwoord te geven op de vraag of er middelen bestaan die de effecten van ethanol kunnen tegengaan en zo ja, in welke mate. Vervolgens wordt bekeken of het zinvol is om onderzoek naar zulke middelen te stimuleren en op wat voor preparaten het onderzoek zich dan zou moeten richten.

Om enig inzicht te geven in de mogelijke werking van ontzuuchteringsmiddelen zal worden begonnen met een uiteenzetting over de opname van ethanol in de bloedbaan, de verdeling over het menselijk lichaam en de afbraak (samen te brengen onder de noemer farmacokinetiek), alsook over de effecten op het centrale zenuwstelsel (psychofarmacologie).

2. FARMACOKINETIEK VAN ETHANOL

2.1. Opname in de bloedbaan

Voor de opname van eenmaal geconsumeerde ethanol in de bloedbaan zijn drie processen van belang:

- de opname in de maag: snel, maar weinig;
- de lediging van de maag;
- de opname in de dunne darm: snel en volledig, onafhankelijk van voedsel (Ritchie, 1975).

De belangrijkste snelheidsbepalende stap bij de opname van ethanol in de bloedbaan is de lediging van de maag. Het transport van de maag naar de twaalfvingerige darm gebeurt via de maagsluitspier (pylorus sfincter). Het meest vloeibare deel van de maaginhoud komt het eerst voor transport in aanmerking. De maag geeft op gezette tijden - doorgaans één tot twee keer per minuut - een hoeveelheid van haar inhoud door aan de twaalfvingerige darm, waarbij de maagsluitspier geopend wordt. Dit mechanisme wordt pylorusreflex genoemd.

De lediging van de maag staat onder invloed van het autonome zenuwstelsel, maar wordt vooral bepaald door lokale factoren als hoeveelheid en aard van de maaginhoud. Sterk geconcentreerde (hypertone) oplossingen remmen bijvoorbeeld de pylorusreflex. Hoge concentraties ethanol kunnen een kramp van de maagsluitspier veroorzaken en zo het transport naar de twaalfvingerige darm (het eerste deel van de dunne darm) vertragen. De opname van ethanol in de bloedbaan wordt daardoor geremd (Welling et al., 1977). Ook voedsel is in staat de pylorusreflex te remmen. Ethanol die tegelijk met het voedsel in de maag aanwezig is, zal daardoor later en geleidelijker in de twaalfvingerige darm terechtkomen. Hierdoor wordt per tijdseenheid minder ethanol in de bloedbaan opgenomen (Sedman et al., 1976; Welling et al., 1977).

Men kan proberen het opnameproces enigszins te benaderen met behulp van eenvoudige modellen en formules:

- Sedman et al. (1976) geven de voorkeur aan eerste-ordekinetiek: de hoeveelheid ethanol die per tijdseenheid wordt opgenomen, is evenredig aan de voor opname beschikbare hoeveelheid. Verdubbeling van de beschikbare hoeveelheid leidt tot een verdubbeling van de per minuut opgenomen hoeveelheid.
- Welling et al. (1977) hebben bij zes proefpersonen een groot aantal ethanolconcentraties in het bloed bepaald. De resultaten bleken het best beschreven te kunnen worden volgens de Michaëlis-Menten vergelijking. Opname volgens deze vergelijking lijkt op eerste-ordekinetiek: de hoeveelheid ethanol die per tijdseenheid wordt opgenomen is afhankelijk van de beschikbare hoeveelheid, maar is er niet evenredig aan.

Een voorkeur uitspreken voor het eerste-ordemodel dan wel de Michaëlis-Menten vergelijking is op grond van de beschikbare gegevens niet mogelijk.

2.2. Verdeling over het lichaam

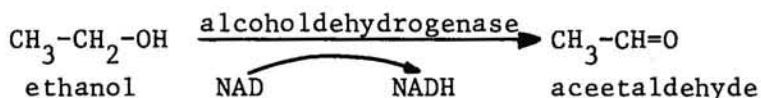
Na de opname in de bloedbaan wordt ethanol snel door het lichaam getransporteerd en over alle lichaamsvloeistoffen verdeeld. Ook in de hersenen worden snel concentraties bereikt van dezelfde orde van grootte als in het plasma (Ritchie, 1975).

De concentratie ethanol in de hersenen wordt bepaald door de concentratie in het arteriële bloed. Wanneer de verdeling van de ethanol nog niet geheel voltooid is, geeft capillair bloed betere informatie over de concentratie in de hersenen dan veneus bloed (Wagner et al., 1976). Capillair bloed komt qua samenstelling namelijk vrij goed overeen met arterieel bloed.

2.3. Afbraak

De ethanol in het lichaam wordt voor verreweg het grootste deel afgebroken door de lever. Slechts circa 2% wordt op andere manieren uitgescheiden, voornamelijk via de urine en de uitademingslucht. Bij hoge ethanolconcentraties in het bloed kan deze waarde tot 10% oplopen (Ritchie, 1975).

In de lever wordt ethanol door middel van het enzym alcoholdehydrogenase tot aceetaldehyde geoxideerd (een enzym is een eiwit dat een bepaalde reactie kan bevorderen). NAD (= nicotinamide adenine dinucleotide) fungeert bij deze reactie als waterstofacceptor, d.i. een stof die in staat is het bij de reactie vrijkomende waterstof te binden.



Volgens Thieden et al. (1972) is niet de hoeveelheid enzymen, maar de beschikbare hoeveelheid NAD bepalend voor de snelheid van de reactie.

Het aceetaldehyde wordt vervolgens omgezet in acetyl co-enzym A. Deze laatste stof kan door het lichaam voor verschillende syntheses worden gebruikt. Ook kan acetyl co-enzym A deelnemen aan de citroenzuurcyclus. Het netto resultaat van deze cyclus is dat energie beschikbaar komt in een vorm die voor de cel bruikbaar is. Acetyl co-enzym A wordt in deze cyclus tot kooldioxide en water afgebroken (Ritchie, 1975; Bowman et al., 1970).

Voor de verdere bespreking is het niet van wezenlijk belang of de hoeveelheid NAD, dan wel de hoeveelheid enzym snelheidsbepalend is; in de farmacokinetiek is het echter gebruikelijk om met enzymbezetting e.d. te werken.

De klassieke visie op de afbraak van ethanol is, dat het een nulde-ordeproces is: bij de gebruikelijke concentraties zijn de oxi-

derende enzymen maximaal bezet en werken zij op volle toeren. Daardoor wordt per tijdseenheid een constante hoeveelheid ethanol omgezet, onafhankelijk van de concentratie in het bloed.

Pas bij zeer lage ethanolconcentraties in het bloed ($< 0,1$ o/oo) zou de afbraak afhankelijk worden van die concentraties. In dat geval is er sprake van een eerste-ordeproces en wordt per tijdseenheid een constant percentage geëlimineerd. De helling van het dalende been van de ethanolcurve wordt β_{60} genoemd. Dit stelt het promillage voor, of het aantal mg ethanol per ml bloed, dat de ethanolconcentratie in het bloed per uur daalt. In de literatuur is deze waarde gemiddeld $0,12$ à $0,13$ o/oo per uur (Kraemer et al., 1977; Besserer & Springer, 1971; Goldberg, 1974). Dit komt voor een volwassen man ongeveer overeen met het verbranden van 7 gram ethanol per uur (Goldberg, 1974).

In de literatuur komt men geregeld de term AUC (area under the curve) tegen. Hiermee wordt bedoeld: de oppervlakte van het gebied in de concentratie-tijd-grafiek dat begrensd wordt door de concentratiecurve en de tijdas. Deze grootte is een maat voor de hoeveelheid van de toegediende stof die ter beschikking van het lichaam komt. Door vergelijking van twee curven - één verkregen na orale toediening van een stof en één na intraveneuze toediening - kan een oordeel worden gegeven over de hoeveelheid stof die uit het maagdarmkanaal wordt opgenomen. Deze methode mag alleen worden gebruikt bij eerste-ordekinetiek, dus bij ethanolconcentraties $< ca. 0,1$ o/oo. In de praktijk zijn de concentraties in de regel hoger, zodat het werken met het eerste-ordemodel, en dus met AUC, weinig zinvol is.

Wagner et al. (1976) constateren dat de afbraaksnelheid van ethanol bij concentraties in het bloed $< 0,1$ o/oo wel degelijk afhankelijk is van de concentratie. Zij stellen voor de Michaëlis-Menten vergelijking te gebruiken voor het beschrijven van het verloop van de ethanolconcentraties in het bloed. De experimentele concentraties in het bloed na toediening van verschillende doses ethanol blijken uitstekend aan deze vergelijking te voldoen.

Bij het beschrijven van de afbraak volgens de Michaëlis-Menten vergelijking wordt de maximale bezettingsgraad van de enzymen benaderd. Een halvering van de ethanolconcentratie levert wel een vermindering op van het aantal bezette enzymen, maar dit aantal wordt niet gehalveerd zoals theoretisch wel het geval is bij eerste-ordekinetiek.

Het is ongetwijfeld correcter het verloop van de ethanolconcentraties in het bloed te beschrijven volgens de vergelijking van Michaëlis-Menten dan volgens de nulde-ordekinetiek. Het werken met deze vergelijking is echter vrij complex. Om snel een indruk te krijgen over het verloop van de ethanolconcentraties in het bloed is het nulde-ordemodel door zijn eenvoud bijzonder goed bruikbaar.

3. PSYCHOFARMACOLOGIE VAN ETHANOL

3.1. Effecten op het centrale zenuwstelsel

De effecten van ethanol op het centrale zenuwstelsel zijn onder andere afhankelijk van de ethanolconcentratie in de hersenen, die weer correleert met de concentratie in het bloed. Al bij concentraties $< 0,5$ o/oo zijn psychische en lichamelijke effecten aantoonbaar.

Ethanol heeft een activiteitsverminderende werking op het centrale zenuwstelsel. De meest complexe hersenstructuren, die voor een deel verantwoordelijk zijn voor de coördinatie tussen de verschillende hersendelen, worden het eerst beïnvloed. Het gevolg daarvan is een verslechterde oordeelsvorming en verward denken (Ritchie, 1975; Martindale, 1977). Vooral bij wat hogere doses verandert de stemming, evenals de persoonlijkheid. Emotionele uitbarstingen zijn mogelijk.

Niet-psychische effecten die vermoedelijk ook grotendeels worden veroorzaakt door de inwerking van ethanol op het centrale zenuwstelsel, zijn: vermindering van de bewegingscoördinatie, verwijding van de bloedvaten in de huid en bevordering van de urinevorming. Al bij een ethanolconcentratie van 3 o/oo kan coma intreden. Dood door verregaande onderdrukking van de ademhaling is mogelijk bij 4 o/oo (Martindale, 1977).

Chronisch gebruik van grote hoeveelheden ethanol kan tot leverbeschadiging leiden; in hoeverre verkeerde voeding en vitaminetekorten hierbij ook een rol spelen, is niet duidelijk (Ritchie, 1975).

Voor een globale samenvatting van de effecten van ethanol is Shakespeare al door verschillende auteurs geciteerd:

"... and drink, sir, is a great provoker of three things ...: nose-painting, sleep, and urine. Lechery, sir, it provokes and unprovokes: it provokes the desire, but it takes away the performance" (Macbeth: 2e akte, 3e scène).

3.2. Aangrijpingspunten

De laatste jaren richt het onderzoek naar het werkingsmechanisme van ethanol in het centrale zenuwstelsel zich steeds meer op de effecten ervan op de stofwisseling van neurotransmitters in de hersenen. Voordat iets over deze effecten zal worden gezegd zal enige toelichting worden gegeven op de rol van neurotransmitters bij de prikkelgeleiding.

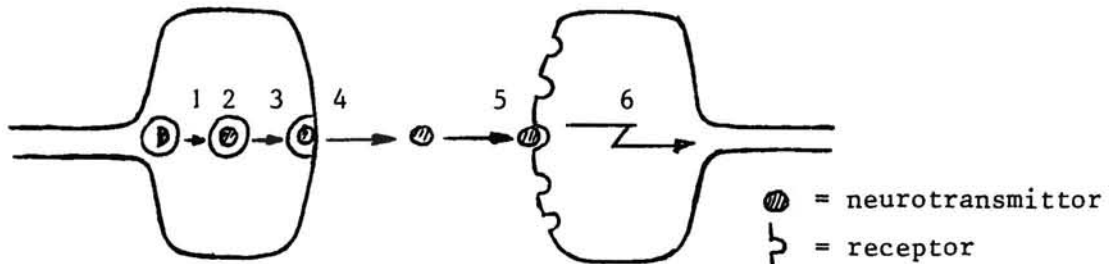
Prikkelgeleiding over een zenuwcel (neuron) is een elektrisch proces: aan het oppervlak van het membraan van een zenuwcel ontstaat na prikkeling een actiepotentiaal, waardoor een stroompje gaat lopen van buiten naar binnen in de cel, door het membraan heen.

Ethanol kan de prikkelgeleiding in zenuwen onderdrukken doordat het

een rechtstreeks effect heeft op de opwekking en voortgeleiding van de actiepotentiaal. Hiervoor zijn echter veel hogere concentraties nodig dan die welke al effecten op het centrale zenuwstelsel veroorzaken (Ritchie, 1975).

De overdracht van de prikkel van de ene op de andere zenuwcel gebeurt niet elektrisch. Aan het uiteinde van een zenuwcel worden, onder invloed van het elektrische signaal, stoffen vrijgemaakt die de volgende zenuwcel aanzetten tot het opwekken van een actiepotentiaal. Deze stoffen noemt men neurotransmitters. Belangrijke neurotransmitters zijn de catecholamines (met name noradrenaline en dopamine) en serotonine (= 5-hydroxytryptamine). De verdeling van deze vier stoffen over de hersenen is niet homogeen: in bepaalde hersendelen speelt de ene stof een hoofdrol, in andere hersendelen een andere stof. Hoe de prikkeloverdracht door neurotransmitters in zijn werk gaat, is te zien op de volgende, zeer schematische, afbeelding:

uiteinde zenuwcel



- 1 = synthese neurotransmitter
- 2 = neurotransmitter in blaasje
- 3 = blaasje gaat naar het oppervlak van de zenuwcel
- 4 = neurotransmitter komt vrij
- 5 = neurotransmitter bezet receptor
- 6 = elektrisch signaal ontstaat, uiteindelijk resulterend in een bepaald effect.

Ethanol blijkt zowel de synthese als de afbraak van neurotransmitters te stimuleren. Beide effecten zijn echter niet voor alle neurotransmitters even sterk, zodat de concentratie van de ene meer verandert dan die van de andere. Onder invloed van ethanol blijkt bij muizen de verhouding dopamine/noradrenaline wat groter te worden, terwijl de totale hoeveelheid noradrenaline in de hersenen enigszins daalt (Carlsson et al., 1973). De muizen die voor dergelijke onderzoeken worden gebruikt, krijgen doorgaans hoge doses ethanol toegediend: 4 tot 7 gram per kg lichaamsgewicht, resulterend in ethanolconcentraties van het bloed van ca. 4 o/oo. Deze hoeveelheden leiden tot coma en zijn voor een aantal proefdieren dodelijk (Penn, 1975). In hoeverre de op deze manier geconstateerde verschijnselen ook bij "normale" doses bij de mens voorkomen is niet te beoordelen.

De werking van ethanol berust waarschijnlijk niet op zijn omzettings-
produkt acetaldehyde: het stimulerend effect van ethanol op de aan-
maak van catecholamines verandert niet, wanneer de omzetting in
acetaldehyde wordt geblokkeerd (Svensson & Waldeck, 1973). Ook op
het elektroëncefalogram (EEG) heeft acetaldehyde - in concentraties
die te verwachten zijn na afbraak van ethanol - geen invloed (Mikeska
& Klemm, 1979).

Om de gangbare ideeën over de invloed van centrale catecholamines
enigszins te illustreren kan het voorbeeld van twee geneesmiddelen
dienen. Het tegengaan van de effecten van dopamine in het limbisch
systeem met neuroleptica blijkt gepaard te gaan met een vermindering
van de psychotische verschijnselen bij patiënten met schizofrenie
(het limbisch systeem zorgt o.a. voor de vertaling van emoties in
lichamelijke uitingsvormen). Bij depressieve patiënten blijkt ver-
hoging van met name de noradrenalineconcentratie door tricyclische
antidepressiva samen te gaan met een minder neerslachtige stemming.
Het is geenszins zeker dat de door deze geneesmiddelen teweeg ge-
brachte verschuivingen in de catecholamineconcentraties de directe
oorzaak zijn van de psychische effecten. Hoewel voor ethanol het-
zelfde geldt, kan de hypothese worden gehanteerd dat voor het tegen-
gaan van de psychische effecten van ethanol de werking van de cate-
cholamines (met name dopamine) moet worden versterkt.

Een versterking van de werking van de neurotransmitters kan theo-
retisch op verschillende manieren worden bereikt; drie daarvan zijn:

a. Bevorderen van de synthese. Levodopa wordt in dopamine omgezet,
waardoor er onder andere in de hersenen meer van deze neurotrans-
mitter aanwezig is om de receptoren te bezetten.

Alkana et al. (1977) beweren dat levodopa de centrale effecten van
ethanol tegengaat.

b. Bevorderen van de processen die het signaal doen ontstaan. Amino-
fylline remt de afbraak van een stof (cyclisch AMP) die nodig is
voor het tot stand komen van het effect van de catecholamines.

Alkana et al. (1977) menen dat door toediening van aminofylline de
centrale effecten van ethanol worden verminderd.

c. Bevorderen van de werking van een ander stimulerend systeem. Op-
wekkende middelen als coffeïne en amfetamine zouden de slaapver-
wekkende en prestatieverslechterende eigenschappen van ethanol kun-
nen tegengaan.

Tegengaan van de werking van de neurotransmitters kan theoretisch
op de volgende manieren gebeuren:

a. Remmen van de synthese (stadium 1 in de afbeelding). Alfamethyl-
tyrosine is een stof die de synthese van dopamine en noradrenaline
remt. Deze stof blijkt in staat om de beweeglijkheid en de eufore
werking van ethanol tegen te gaan, zowel bij muizen als bij mensen
(Strömbom et al., 1977). Deze effecten van ethanol zijn waarschijn-
lijk niet het gevolg van een direct stimulerende werking, maar worden
veroorzaakt door onderdrukking van hersensystemen met een remmende
functie die het meest gevoelig zijn voor ethanol (Ritchie, 1975).

Alfa-methyltyrosine remt, evenals ethanol in wat hogere concentraties, niet alleen de synthese van catecholamines in de remmende systemen, maar ook de synthese in de stimulerende systemen. Het netto effect is dan een onderdrukking van de hersenactiviteit.

b. Remmen van het vrijkomen (stadium 4 in de afbeelding). Clonidine en apomorfine zouden de hoeveelheid vrijkomende noradrenaline resp. dopamine verminderen.

Evenals alfa-methyltyrosine blijken die twee geneesmiddelen bij muizen de verhoogde beweeglijkheid na lage doses ethanol te kunnen tegengaan (Carlsson et al., 1973).

c. Tegengaan van de werking op receptorniveau (stadium 5 in de afbeelding). Propranolol is een stof die, evenals de neurotransmitters, de receptoren bezet. In tegenstelling tot de bezetting door de neurotransmitters veroorzaakt de bezetting door propranolol echter geen signaal; stadium 6 wordt dus niet bereikt.

De demping van het centrale zenuwstelsel onder invloed van ethanol zou door propranolol nog enigszins worden versterkt (Alkana et al., 1977).

Versterken van de verstoring van een evenwicht is eenvoudiger dan (gedeeltelijk) hersellen van dat evenwicht. Dopamine, noradrenaline en serotonine hebben elk waarschijnlijk een verschillende functie bij het veroorzaken van de verschijnselen van ethanolgebruik. Van een middel dat de centrale effecten van ethanol moet tegengaan, mag op zijn minst verwacht worden dat het de activiteit van deze drie neurotransmitters weer neutraliseert; aan mogelijke andere aangrijpingspunten van ethanol wordt dan nog voorbijgegaan. Gezien de subtiele balans en de nauwe verwevenheid van de drie neurotransmittersystemen zal het duidelijk zijn dat een dergelijk middel niet gemakkelijk zal worden gevonden. Een combinatie van middelen lijkt dan nog eerder aangewezen.

4. ONDERZOEK NAAR DE EFFECTEN VAN ONTNUCHTERINGSMIDDELEN

4.1. De opzet van een onderzoek

Om de waarde van een onderzoeksresultaat te kunnen bepalen moet men enig inzicht hebben in de manieren waarop een onderzoek opgezet kan worden en in de beperkingen van de verschillende manieren.

Ter beoordeling van het effect van een stof die de ethanolconcentraties in het bloed en/of de prestaties na ethanolinname zou veranderen, is de meest voor de hand liggende manier een vergelijking van twee groepen proefpersonen. Beide groepen krijgen dezelfde hoeveelheid ethanol te drinken, de ene groep neemt de te onderzoeken stof, de andere (controlegroep) niet.

Een verfijning hierop is het zogenaamde cross-overonderzoek: iedere proefpersoon wordt in twee situaties beoordeeld, één keer met en één keer zonder het te onderzoeken middel. Op deze manier fungeert elke proefpersoon als zijn eigen controle.

Het is vaak niet correct om de controlegroep alleen maar het te onderzoeken middel te onthouden. Een voorbeeld kan dit illustreren: Luff et al. (1970) onderzochten cross-over het effect van 400 à 500 ml "Sangrita" op de bloed ethanol concentraties. Elke proefpersoon kreeg naast ethanol de ene keer Sangrita, de andere keer niets. Er werd een behoorlijke verlaging van de ethanolconcentraties in het bloed geconstateerd ten gevolge van Sangritagebruik. Maar als de Sangritagebruikers in plaats van Sangrita een halve liter water zouden hebben gedronken, had dat ook lagere ethanolconcentraties opgeleverd door een verdunningseffect. De belangstelling van de onderzoekers gaat natuurlijk niet uit naar dit specifieke verdunningseffect, maar naar een eventuele specifieke werking waardoor de ethanolconcentratie in het bloed verlaagd wordt. Om deze specifieke werking te kunnen beoordelen dient de controlegroep een even grote hoeveelheid water of Sangritabasis zonder de als werkzaam beschouwde bestanddelen (= placebo) te krijgen. Bij een later onderzoek is dit ook inderdaad gedaan (Luff & Raudonat, 1972). De werking van Sangrita bleek nu heel wat minder spectaculair te zijn (zie verder paragraaf 5.1.).

Bij een open onderzoek weet zowel de onderzoeker als de proefpersoon wanneer het te onderzoeken middel wordt gebruikt, en wanneer niet. Dit soort onderzoek is alleen zinvol bij grootheden die niet psychisch beïnvloedbaar zijn. Informeren naar de graad van dronkenschap bij proefpersonen die weten of ze al dan niet een "ontnuchteringsmiddel" gebruiken, heeft voor de evaluatie van het effect van zo'n middel dan ook geen zin (Besserer & Springer, 1971).

Een onderzoek heet enkelblind wanneer de onderzoeker wel, maar de proefpersoon niet op de hoogte is, wanneer wie wat krijgt. Hoewel deze methode voor de evaluatie van subjectieve grootheden veel be-

trouwbaarder is dan open onderzoek, bestaat nog altijd het gevaar dat de onderzoeker met zijn verwachtingen de resultaten beïnvloedt. Dubbelblind onderzoek is het meest betrouwbaar. Hierbij weet noch de onderzoeker noch de proefpersoon, of het te onderzoeken middel dan wel een placebo (of een andere referentie) is toegediend. Bij blind onderzoek (enkel of dubbel) dient ervoor te worden gezorgd dat het te onderzoeken middel en de placebo op geen enkele manier zijn te onderscheiden. Noble (1974) signaleert in dit verband een heel typerend probleem: het door hem te onderzoeken "Sted-eze" bevat gist en andere B-vitamines die gemakkelijk aan hun geur te herkennen zijn. De "blindheid" zou bij elk onderzoek gecontroleerd moeten worden. Auty & Branch (1977) doen dit ook inderdaad: de drie door hen gebruikte ethanol bevattende dranken blijken door de proefpersonen niet van elkaar te onderscheiden zijn.

4.2. Het meten van de effecten van ethanol

Voor het meten van de effecten van ethanol op het functioneren van de mens zijn verschillende tests mogelijk. In de meeste proefopstellingen wordt op een of andere manier de beïnvloeding van het concentratievermogen en het geheugen gemeten. Andere tests meten vooral de coördinatie van bewegingen of richten zich specifiek op de stemmingsbeïnvloeding.

De centrale verwerking van informatie blijkt van alle door ethanol beïnvloede processen het meest gevoelig te zijn (OECD, 1978). Van veel testmethoden is niet duidelijk wat de relevantie van de uitkomsten is voor het dagelijks functioneren en met name de rijvaardigheid.

4.2.1. Concentratie

De Bourdon letterstreep-test is volgens Osterhaus (1973) gevoelig voor ethanoleffecten: de proefpersoon moet bepaalde letters aanstrepen uit een veel groter aanbod, waarbij het aantal fouten en de snelheid worden geregistreerd. De meest gangbare concentratietest in Nederland is een variant hierop: de Bourdon-Wiersma test. Hierbij moeten, uit een veld figuren van drie, vier en vijf stippen, figuren van vier stippen worden aangestreept (Sijbrant-Schreuder & Sijbrant, 1979). Voor meting van de mate waarin ethanol het denken en concentratievermogen beïnvloedt zijn reken- en telproeven geschikt, bijvoorbeeld eenvoudige optellingen en aftrekkingen of van af duizend terugtellen (Osterhaus, 1973). Deze laatste test zou ook het doorzettingsvermogen meten (Sijbrant-Schreuder & Sijbrant, 1979).

4.2.2. Geheugen

Het geheugen wordt door ethanol negatief beïnvloed. Noble (1974) laat zijn proefpersonen een serie woorden horen die daarna zoveel mogelijk moeten worden gereproduceerd.

4.2.3. Psyche

Osterhaus (1973) hecht veel waarde aan handschriftvergelijking. Veranderingen in de persoonlijkheid zouden al bij lage concentraties op deze manier aantoonbaar zijn. Luff et al. (1970) gebruiken hiervoor de boomtest: de proefpersoon krijgt de opdracht een boom te tekenen; uit het uiterlijk van deze boom kan een deskundige gegevens halen over de persoonlijkheid.

De stemmingsbeïnvloeding kan goed worden gemeten door de proefpersoon zelf een scoringslijst te laten invullen (Sijbrant-Schreuder & Sijbrant, 1979).

4.2.4. Informatieverwerking

Bij diverse onderzoeken (Alkana et al., 1976 en 1977; Noble, 1974) zijn in een proefopstelling zowel een toon als een reeks getallen aan een persoon aangeboden. Op het klinken van de toon moet door het geven van een signaal gereageerd worden, de getallen dienen te worden herhaald. Deze test is mogelijk ook bruikbaar voor het meten van de mate van mentale belastbaarheid. Volgens de auteurs wordt de nauwkeurigheid gemeten waarmee aangeboden informatie wordt verwerkt.

De prestaties bij tests waarbij diverse taken gelijktijdig moeten worden uitgevoerd, worden al bij lage ethanolconcentraties significant beïnvloed (Müller-Limmroth, 1968).

4.2.5. Coördinatie en reactiesnelheid

Alkana et al. (1976 en 1977) en Noble (1974) gebruiken een "platformbalanstest" met de bedoeling de evenwichtsstoornissen o.i.v. ethanol te meten. De resultaten van deze onderzoeksmethode zijn nogal grillig; ook aan de auteurs (Noble, 1974) is niet duidelijk wat de betekenis is van een positieve score met deze opstelling.

Een degelijker methode om spiercoördinatie te meten lijkt de handvastheidsbepaling: de proefpersoon moet een staaf in een kleine opening houden; het aantal keren dat de staaf de wand raakt en de contacttijd worden gemeten (Luff et al., 1970).

Ook de reactietijd is een grootte die door ethanol wordt beïnvloed. Mallach et al. (1977) geven aan dat het meten van de reactiesnelheid op een optische prikkel een gevoelige onderzoeksmethode is.

4.2.6. Elektroëncephalogram (EEG)

Ethanol heeft een vertragende werking op allerlei golffrequenties van het EEG. Deze vertraging wordt doorgaans geassocieerd met een verminderde alertheid of met slaap (Noble, 1974).

4.3. De rol van de ethanolconcentratie in het bloed

In de farmacokinetiek wordt onderzocht hoe het verloop van de bloedethanolconcentraties in de tijd is, afhankelijk van allerlei variabelen zoals hoeveelheid en tempo van drinken. Uit psychofarmacologische kennis is duidelijk dat de hoogte van de ethanolconcentratie in het bloed van belang is bij het verklaren van effecten. Daarom

wordt doorgaans onderzocht, welke effecten worden gevonden, afhankelijk van de ethanolconcentratie in het bloed. Op grond van allerlei onderzoeken kan de hoogte van de ethanolconcentratie in het bloed zelfs worden gehanteerd als maat voor het onder invloed verkeren van een individu.

Bij onderzoek naar stoffen die de centrale effecten van ethanol beïnvloeden, wordt echter juist onderzocht in hoeverre de relatie tussen de ethanolconcentratie in het bloed en de effecten wordt verstoord.

Er zijn aanwijzingen dat voor de relatie tussen de ethanolconcentratie in het bloed en de effecten van belang is, of de concentratie stijgt of daalt en hoe snel dit gebeurt. Ritchie (1975) signaleert dat de effecten van een bepaalde ethanolconcentratie in het bloed sterker zijn wanneer de concentratie stijgt dan wanneer zij daalt. Osterhaus (1973) meldt een sterker effect naarmate de concentratie sneller stijgt. Bij onderzoek van Goldberg (1974) wordt het maximum van de subjectieve dronkenheidsgraad bereikt voordat de ethanolconcentratie in het bloed maximaal is.

Behalve aan een bloedmonster kan de ethanolconcentratie in het bloed ook bepaald worden aan een monster uitademingslucht: de ethanolconcentratie in uitademingslucht staat in een vaste verhouding tot de ethanolconcentratie in het bloed. Het afnemen van een ademmonster is voor een proefpersoon minder belastend dan het afnemen van een bloedmonster.

Ook bepaling van de ethanolconcentratie in speeksel is mogelijk; de zo verkregen waarden blijken vrijwel overeen te komen met de ethanolconcentraties in het bloed (Friedemann et al., 1938).

5. BEÏNVLOEDING VAN DE FARMACOKINETIEK EN DE PSYCHOFARMACOLOGIE VAN ETHANOL DOOR DIVERSE STOFFEN

5.1. Beïnvloeding van de opname van ethanol in de bloedbaan

- Door voedsel

Sedman et al. (1976) hebben de invloed van verschillende soorten voedsel op de ethanolconcentraties in het bloed onderzocht. Tien minuten vóór het drinken van een hoeveelheid ethanol bevattende drank (45 ml 95%-ethanol + 105 ml sinaasappelsap) werd aan de proefpersonen één van de volgende "maaltijden" gegeven:

- 200 ml water;
- 200 ml lichte room (= vet);
- 20 g "Somagen" in 200 ml water (= eiwit);
- 80 g glucose in 200 ml water (= koolhydraat).

Na het drinken van water, gevolgd door de ethanol bevattende drank, werd na een half uur een maximale ethanolconcentratie in het bloed bereikt van 0,69 o/oo. Na het gebruik van vet of eiwit werd na ongeveer een uur een maximale concentratie van 0,5 o/oo gemeten. Na de koolhydraatmaaltijd bedroeg de maximale concentratie slechts 0,36 o/oo; deze werd bereikt na anderhalf tot twee uur.

200 ml suikerwater met een glucosegehalte van 40% gewicht per volume blijkt dus in staat de maximale ethanolconcentraties in het bloed bijna te halveren, indien het suikerwater even vóór de ethanol wordt genuttigd. Dit effect kan worden verklaard uit de waarneming van Eisner & Berger (1971): inname van 100 gram glucose in 750 ml water veroorzaakt een zes maal tragere maaglediging dan inname van alleen 750 ml water. Computersimulaties van Sedman et al. (1976) wekken in eerste instantie de indruk dat de ethanolopname onvolledig is, maar blijken te kloppen met volledige opname volgens het eerste-ordemodel.

Welling et al. (1977) zijn eveneens nagegaan wat de invloed is van koolhydraat-, vet- en eiwitmaaltijden op de ethanolconcentraties in het bloed. Direct na een maaltijd werd een kleine hoeveelheid ethanol (0,16 g per kg lichaamsgewicht) in 150 ml water gegeven. De controlegroep kreeg geen maaltijd, alleen de ethanoldrank. De controlegroep bereikte een half uur na de ethanolinname een maximale ethanolconcentratie in het bloed van 0,16 o/oo. Koolhydraat bleek ook in dit onderzoek de grootste invloed op de ethanolconcentratie in het bloed te hebben (maximale concentratie 0,01 o/oo), gevolgd door vet (maximale concentratie 0,02 o/oo) en eiwit (maximale concentratie 0,07 o/oo).

In het kader van een rapport over ontnuchteringsmiddelen zijn de gegevens van Welling et al. minder relevant. Bij de gebruikte hoeveelheid ethanol, ongeveer gelijk aan één flinke borrel, is het weinig zinvol om de ethanolconcentratie in het bloed te gaan verlagen.

Ook yoghurt en een grote hoeveelheid melk (850 ml) blijken in staat de ethanolopname te remmen (Martindale, 1977).

Conclusie

De algemeen bekende stelregel dat men na drinken op een volle maag minder gemakkelijk onder invloed raakt, wordt door onderzoek bevestigd. Koolhydraten, maar ook andere soorten voedsel, blijken de opname van kort daarna ingenomen ethanol te kunnen vertragen.

- Door Alsaver

Alsaversiroop is een drank die voor 71% uit suiker bestaat, grotendeels glucose en fructose. Er is ook een droge poedervorm in de handel (Goldberg, 1974).

Spann et al. (1977) hebben het effect van 200 ml Alsaver op de ethanolconcentraties in het bloed vergeleken met het effect van 200 ml suikerloze "placebo" (koolzuurarm mineraalwater met een kleurstof). De ethanol werd binnen drie kwartier na het drinken van Alsaver of placebo ingenomen in de vorm van whisky. De maximale ethanolconcentraties in het bloed van de Alsavergroep waren 0,04 tot 0,12 o/oo lager dan die van de placebogroep (bij concentraties van 0,7 tot 1,0 o/oo). Deze tendens is duidelijk, maar de verschillen bleken geen van alle statistisch significant. Onder invloed van Alsaver werden de maximale ethanolconcentraties in het bloed ook later bereikt. De auteurs verklaren de werking van Alsaver uit een vertragend effect op de opname van ethanol.

Hoewel het suikergehalte van Alsaver aanzienlijk hoger is dan van het suikerwater dat Sedman et al. (1976) toedienden, vonden laatstgenoemden een groter remmend effect op de opname van ethanol in de bloedbaan. De verklaring hiervoor moet worden gezocht in het feit dat Spann et al. hun proefpersonen een half uur vóór het begin van de drinkperiode een maaltijd hebben toegediend. De proefpersonen van Sedman et al. hadden in de tien uur die voorafgingen aan het onderzoek, niets gegeten. Door een maaltijd wordt de ethanolopname al geremd, waardoor het moeilijker wordt het verschil in effect tussen een daarna ingenomen "opnameremmer" en placebo terug te vinden.

Ook Goldberg (1974) heeft het effect van Alsaversiroop en -poeder onderzocht. Zijn proefpersonen kregen 0,7 gram ethanol per kg lichaamsgewicht toegediend, tezamen met 2,7 ml Alsaversiroop per gram ethanol. De Alsaversiroop was met water verdund in een verhouding 3:10.

Als referentie is suikervrij Alsaver-oplosmiddel (= water?) gebruikt.

Er is gekozen voor een nogal merkwaardige procedure door het laten variëren van de hoeveelheid voedsel die vóór de aanvang van het experiment werd genuttigd.

Onder invloed van Alsaver werd de maximale ethanolconcentratie in

het bloed iets later bereikt, terwijl de piek ook lager was (0,55 o/oo versus 0,78 o/oo). Of dit verschil statistisch significant is, wordt niet aangegeven.

Conclusie

Waarschijnlijk resulteert Alsaver, gelijktijdig met ethanol ingenomen, in een verlaging van de maximale ethanolconcentraties in het bloed. Dit effect wordt vermoedelijk veroorzaakt doordat deze suikerhoudende drank de maaglediging, en daarmee de ethanolopname, vertraagt.

- Door Mobiletten

De kwantitatieve samenstelling van dit preparaat is niet bekend. Volgens de fabrikant bestaat het uit bietsuikerprodukten, eiwit en fructose.

Kraemer et al. (1977) hebben het effect van Mobiletten op de ethanolconcentraties in het bloed onderzocht. Door de proefpersonen werd in tien minuten 0,75 gram ethanol per kg lichaamsgewicht ingenomen in de vorm van wodka. Vijf minuten vóór en direct na het drinken werd 20 gram Mobiletten ingenomen, vermengd met 150 ml mineraalwater. De controlegroep kreeg geen Mobiletten, maar wel wodka en mineraalwater. Alle proefpersonen hebben anderhalf uur vóór het begin van het onderzoek een gelijke lunch genuttigd.

Onder invloed van Mobiletten werden de maximale ethanolconcentraties later bereikt (na twee uur versus na anderhalf uur). Ook waren de maxima lager (0,43 o/oo versus 0,63 o/oo). Dit verschil is statistisch significant.

Mobiletten bestaat vermoedelijk grotendeels uit koolhydraten. De lagere maximale ethanolconcentraties in het bloed zullen dan ook veroorzaakt zijn door een remmend effect van de koolhydraten op de maaglediging.

Conclusie

Mobiletten is in staat de maximale ethanolconcentraties in het bloed te verlagen, wanneer het ongeveer gelijktijdig met de ethanolbevattende drank wordt ingenomen.

- Door Almi (Alkohol Minus)

Deze drank blijkt te bestaan uit 20% honing, 1,8 gram azijnzuur per liter en 3,1 gram andere zuren per liter (Rauschke, 1968).

Rauschke heeft de ethanolconcentraties in het bloed vergeleken in drie situaties: na inname van Almi, na inname van een mengsel van honing, citroen en water, en na inname van sinaasappelsap. Alle drie deze dranken werden verstrekt in doses van 2 x 0,33 liter (0,66 liter Almi bevat 115 gram suiker).

Doordat met een bescheiden aantal van 14 proefpersonen liefst drie verschillende dranken zijn getest, waarbij ook nog eens een onderverdeling is gemaakt in inname vóór en tijdens ethanolgebruik, zijn

uit de onderzoeksresultaten eigenlijk geen valide conclusies te trekken.

Conclusie

Uit het onderzoek van Rauschke valt niet af te leiden of Almi naast een verdunningseffect ook nog een specifieke vertragende werking heeft op de opname van ethanol. Op grond van het hoge suikergehalte is dit echter wel te verwachten.

- Door Sangrita

Sangrita is een Mexicaanse kruidendrank die onder andere de volgende bestanddelen bevat: azijn, spaanse peper, zwarte peper, gember, knoflook, koriander, nootmuscaat, dille, mosterd en kaneel. De basis zou een soort tomatensap zijn (Luff et al., 1970; Luff & Raudonat, 1972).

Luff et al. (1970) hebben het effect van 400 à 500 ml Sangrita picante, de meest gekruide van de twee in de handel zijnde preparaten, onderzocht. De ethanol (0,95 gram per kg lichaamsgewicht) werd toegediend in de vorm van brandewijn. In de Sangritagroep bleken de maximale ethanolconcentraties in het bloed significant lager te zijn. De controlegroep kreeg niets anders dan brandewijn. Een effect van Sangrita, naast aspecifieke verdunning en daaruit voortvloeiende tragere opname, wordt met dit onderzoek niet aangetoond.

Luff & Raudonat (1972) hebben getracht wel een specifiek effect van Sangrita aan te tonen. Sangrita werd nu niet alleen vergeleken met "geen middel", maar ook met hetzelfde volume aan tomatensap. Het verdunningseffect, waar te nemen aan de lagere curve van de ethanolconcentratie na het gebruik van tomatensap, is evident. Daarenboven lijkt Sangrita nog een extra verlaging te kunnen bewerkstelligen. Of dit verschil statistisch significant is, wordt niet vermeld.

Osterhaus (1973) heeft een vertraagde ethanolopname gevonden na inname van 150-200 ml Sangrita. De controlegroep kreeg ook hier geen placebo.

Conclusie

Het is mogelijk dat de kruidendrank Sangrita in staat is de ethanolconcentratie in het bloed te verlagen, wanneer deze drank gelijktijdig met ethanolhoudende drank wordt ingenomen. Voor een gefundeerd oordeel zijn echter meer gegevens nodig.

5.2. Beïnvloeding van de effecten van ethanol op het centrale zenuwstelsel

- Door Mibiletten

Kraemer et al. (1977) en Mallach et al. (1977) hebben bij 15 proef-

personen cross-over bestudeerd welk effect Mobiletten heeft op de ethanolconcentraties in het bloed en op een aantal psychologische en lichamelijke grootheden. Een kwartier na het begin van de drinktijd, d.i. vijf minuten na het einde ervan, werden bij drie tests in de Mobilettengroep betere resultaten bereikt (meting van de reactiesnelheid op optische stimulus; duur van een test waarbij met een pen in de linkerhand 20 contacten op een plaat moeten worden geraakt; duur van dezelfde test maar nu met beide handen). Eén uur en twee uur na het begin van de drinkperiode was bij de Mobilettengroep alleen nog de reactiesnelheid op een optische prikkel beter dan bij de groep zonder Mobiletten.

Opmerkelijk is dat bij gelijke ethanolconcentraties in het bloed de effecten daarvan in de Mobilettengroep geringer waren dan in de groep zonder Mobiletten (Mallach et al., 1977). Dit suggereert dat het effect van ethanol niet alleen afhangt van de absolute hoogte van de concentratie in het bloed, maar ook van de opname-snelheid.

Dat Mobiletten de opname van ethanol vertraagt, blijkt uit het onderzoek van Kraemer et al. (1977).

- Door Alsaver

Goldberg (1974) onderzocht bij vier proefpersonen cross-over de invloed van Alsaver op de ethanolconcentraties in het bloed, de handvastheid en de subjectieve dronkenschapsgraad. De prestatie-beïnvloeding bleek ruwweg overeen te komen met de hoogte van de ethanolconcentratie in het bloed.

Voor een eigen effect van Alsaver op de centrale effecten van ethanol, dus los van de opnamevertraging, bestaat geen aanwijzing.

- Door Sangrita

Luff et al. (1970) en Luff & Raudonat (1972) constateren dat ethanol het rijnsimulatiegedrag verslechtert en de reactietijd verlengt. De combinatie van ethanol en Sangrita blijkt, merkwaardig genoeg, tot een verbetering van de prestaties te leiden, vergeleken met een blancowaarde die is opgenomen vóór de ethanolinname. Het is echter niet aannemelijk dat er sprake is van een werkelijke verbetering: de blancowaarden zijn niet onder dezelfde omstandigheden bepaald als de ethanol/Sangrita waarden. De betere prestaties zijn waarschijnlijk veroorzaakt door een leerproces.

Wel kan worden geconcludeerd dat het rijnsimulatiegedrag na het innemen van ethanol plus Sangrita beter is dan na het innemen van alleen ethanol. Dit kan verklaard worden uit verschillen tussen beide groepen wat betreft de ethanolconcentraties in het bloed.

De subjectieve dronkenschapsgraad was na het innemen van ethanol plus Sangrita duidelijk lager dan na het innemen van alleen ethanol. Het feit dat de proefpersonen wisten wanneer ze de te onderzoeken drank kregen (open onderzoek) en dat ze waarschijnlijk op de hoogte waren van de te verwachten effecten, vermindert de waarde van de gevonden verschillen aanzienlijk: het verwachtingspatroon van de

proefpersonen zal hun oordeel over de graad van dronkenschap zeker hebben beïnvloed.

Osterhaus (1973) meent dat voor het (objectief) meten van de dronkenschapsgraad de Bourdon-streep-test geschikt is. Bij 20 proefpersonen, die allen een niet aangegeven hoeveelheid ethanol te drinken kregen en waarvan er negen bovendien de kruidendrank Sangrita tot zich namen, bleek met deze test geen verschil aantoonbaar tussen het wel en niet drinken van Sangrita. Wel waren in de Sangritagroep de ethanolconcentraties in het bloed aanzienlijk lager.

- Door Sobaro

Sobaro is een als ontvuchteringsmiddel aangeprezen preparaat. Eén capsule Sobaro bevat 500 mg houtskool, 100 mg kaoline (= gehydrateerd aluminiumsilicaat) en 100 mg ascorbinezuur (= vitamine C). Vitamine C zou de ethanolafbraak bevorderen, de twee andere bestanddelen zouden de "Alkohol-dämpfen" absorberen. Per drinkeenheid (een kwart liter wijn of een halve liter bier) dient één capsule te worden ingenomen.

De door Besserer & Springer (1971) gevonden lagere subjectieve dronkenschapsgraad onder invloed van Sobaro blijkt geen relatie te hebben tot de ethanolconcentraties in het bloed. Het meten van de subjectieve dronkenschapsgraad heeft in een dergelijk open onderzoek nauwelijks waarde.

- Door Sted-eze

Sted-eze is een preparaat dat bestaat uit een aantal B-vitamines. Gebruik ervan heeft geen invloed op de door ethanol veroorzaakte verschijnselen (Noble, 1974).

- Door levodopa

Levodopa is een geneesmiddel dat wordt gebruikt bij de behandeling van de ziekte van Parkinson. De werking berust op de vorming van dopamine uit levodopa in de hersenen.

Alkana et al. (1977) gaven aan 14 proefpersonen 0,8 gram ethanol per kg lichaamsgewicht. Deze hoeveelheid werd in de vorm van gin in pepermintlimonade ingenomen, gelijkelijk verdeeld over een half uur. Een kwartier na het einde van de drinktijd werd óf 1,5 gram levodopa (Dopar^R) ingenomen, óf placebo. Het onderzoek werd cross-over en dubbelblind uitgevoerd.

Vervolgens werd een aantal tests uitgevoerd, waaronder platformbalanstest, verdeelde-aandachttest en EEG.

Bij de platformbalanstest moesten de proefpersonen 20 seconden met gesloten ogen hun evenwicht proberen te bewaren op een instabiel platform. De aanpassingen van het lichaam werden elektronisch geregistreerd. Een half uur na de inname veroorzaakte levodopa een significante verbetering van de prestaties vergeleken met de placebo-behandeling. Na 105 minuten was de situatie echter juist andersom,

zij het dat deze uitkomst slechts een lage significantie had ($P < 0,10$). Noble (1974) geeft aan dat de relevantie van een positieve uitkomst met deze opstelling niet duidelijk is.

Bij de verdeelde-aandachttest moest de proefpersoon aan het ene oor een toon tegen een achtergrond van ruis detecteren; aan het andere oor hoorde hij steeds zes getallen, die hij moest herhalen. In de levodopagroep kwamen minder fouten in toonperceptie voor. De auteurs concluderen dat levodopa een gunstig effect heeft op de gestoorde informatieverwerking na ethanolgebruik.

Het EEG verschilde in de levodopagroep duidelijk van dat in de placebogroep: in de levodopagroep werd de langzame activiteit verminderd en de snelle activiteit verhoogd. Dit zou inhouden dat de demping van het centrale zenuwstelsel onder invloed van ethanol door levodopa wordt tegengegaan.

Levodopa had in dit onderzoek geen invloed op de stemming, op het geheugen en op de dronkenschapsgraad zoals die door de proefpersonen zelf en door een observator werd aangegeven.

Alkana et al. (1977) maken gebruik van dezelfde gegevens als Noble (1974). Er zijn enkele getalsmatige verschillen die enige twijfel oproepen over de nauwkeurigheid waarmee de resultaten zijn verwerkt.

Resumerend kan worden gesteld dat met de meeste gedragstests geen verschil is gevonden tussen levodopa en placebo. Voor zover verschillen gevonden zijn (platformbalanstest en verdeelde-aandachttest), zijn deze mogelijk veroorzaakt door de lagere ethanolconcentraties in het bloed. Levodopa blijkt namelijk in staat te zijn (door een vertragende werking op de maaglediging?) de ethanolconcentraties in het bloed enigszins te verlagen: ca. 0,1 o/oo bij concentraties rond 0,7 o/oo. Een ander werkingsmechanisme van levodopa, met name een aangrijpingspunt in de hersenen, kan echter niet worden uitgesloten.

- Door efedrine

Efedrine is een stof met een noradrenaline-achtige werking. Dit middel werd gebruikt bij astma bronchiale, maar is goeddeels in onbruik geraakt door het beschikbaar komen van nieuwe middelen met minder nevenwerkingen.

Alkana et al. (1977) en Noble (1974) hebben bij acht proefpersonen in een aantal proefopstellingen (zie levodopa) het effect van 50 mg efedrinesulfaat en placebo vergeleken na inname van 0,8 gram ethanol per kg lichaamsgewicht.

Na een half uur waren in de efedrinegroep de prestaties met de platformbalanstest beter dan in de placebogroep.

De stemmingsbeoordeling gaf geen duidelijke verschillen te zien. De objectieve, door een observator waargenomen, dronkenschapsgraad lijkt wat lager in de efedrinegroep: er werden minder problemen met lopen gesignaleerd.

Een invloed van efedrine op het geheugen of de verdeelde-aandacht-

test na ethanolgebruik is niet geconstateerd.

Mocht efedrine al enige ontzuochterende werking hebben, dan is die bescheiden.

- Door aminofylline

Aminofylline heeft een werking die overeenkomt met die van de catecholamines. Het middel wordt gebruikt bij verschillende vormen van benauwdheid.

In het onderzoek van Alkana et al. (1977) en Noble (1974) kregen acht proefpersonen, behalve ethanol, 200 mg aminofylline of placebo. De prestaties in de platformbalanstest werden onder invloed van aminofylline significant verbeterd, met name 105 minuten na inname. De proefpersonen van de aminofyllinegroep werden als minder duizelig beoordeeld. Op de andere gemeten grootheden werd geen effect van aminofylline geconstateerd.

Voor aminofylline geldt hetzelfde als voor efedrine: misschien heeft het enig effect.

- Door de combinatie efedrine-aminofylline

Deze combinatie blijkt geen enkel effect te hebben, wanneer de positieve score na een half uur in de grillige platformbalanstest buiten beschouwing wordt gelaten (Alkana et al., 1977; Noble, 1974).

- Door propranolol

Propranolol is een stof die de werking van catecholamines tegengaat.

Volgens Alkana et al. (1976) is deze stof onbruikbaar als ontzuochteringsmiddel. Hun onderzoeksresultaat is in overeenstemming met de veronderstelling dat voor het tegengaan van de centrale effecten van ethanol de activiteit van de centrale catecholamines moet worden verhoogd.

Mocht propranolol enig effect hebben op de door ethanol veroorzaakte symptomen, dan is het een versterkend effect.

- Door coffeïne

Coffeïne is een bestanddeel van onder andere koffie, thee en cola. Het wordt in de praktijk veelvuldig gebruikt om beïnvloeding door ethanol tegen te gaan.

Dierproeven hebben echter aangetoond dat coffeïne geen goed ontzuochteringsmiddel kan zijn: het negatieve effect van ethanol op het maken van een juiste keuze en op de tijd die daarvoor nodig is, wordt door hoge doses coffeïne nog versterkt (Müller-Limroth, 1968). Van enkele koppen is weinig effect te verwachten; van veel koffie ondervindt men eerder negatieve dan positieve effecten.

- Door wekaminen

Amfetamine en zijn derivaten zijn in staat tijdelijk (!) vermoeidheidsverschijnselen te onderdrukken. De kwaliteit van de oordeels-

vorming gaat er echter op achteruit, zodat gebruik in het verkeer gevaarlijk is. Bij gebruik van amfetaminen bestaat een reëel gevaar op verslaving. Een gunstige werking op de door ethanol veroorzaakte effecten kon niet worden aangetoond. Wel werd bij verschillende testopstellingen een aantal onvoorspelbare interacties waargenomen (Soehring & Wolters, 1968).
Gebruik van dit soort stoffen ter ontzuivering is levensgevaarlijk.

- Door diverse andere stoffen

Een aantal middelen is slechts bij proefdieren onderzocht en bleek daarbij een gunstig effect te hebben op verschillende door ethanol beïnvloede grootheden.

Penn (1975) onderzocht het effect van de combinatie 5-hydroxymethylcytosine en pyridoxal. De eerste stof is een pyrimidinederivaat waarvan de structuur lijkt op structuren die in nucleïnezuren voorkomen; pyridoxal behoort tot de groep van de B6-vitamines.

Bij muizen, in het buikvlies ingespoten met een hoge dosis ethanol (ca. 5 gram per kg lichaamsgewicht), werd de slaaptijd duidelijk verkort als de combinatie van de twee genoemde stoffen op dezelfde wijze werd toegediend. De combinatie bleek geen invloed te hebben op de ethanolconcentratie in het bloed.

Volgens de auteur zouden deze stoffen ook oraal kunnen worden toegediend.

Of dit onderzoek naar de slaaptijd bij muizen nut heeft in het kader van onderzoek naar ontzuiveringsmiddelen, kan niet worden beoordeeld.

Prasad et al. (1977) onderzochten het effect van histidylproline op de slaaptijd van muizen. Deze stof is een afbraakprodukt van thyrotropine releasing hormone (TRH), d.i. het hypothalamushormoon dat de hypofyse aanzet tot de afgifte van thyrotropine, dat op zijn beurt de schildklier weer aanzet tot de afgifte van schildklierhormonen.

Bij muizen die ethanol toegediend hebben gekregen, blijkt de slaaptijd verkort te worden door inspuiting van histidylproline in de hersenen.

De noodzaak van inspuiting in de hersenen maakt dat deze stof bij de mens niet als ontzuiveringsmiddel toepasbaar is.

Inspuiting in het buikvlies van een stof die wordt aangeduid met de code DL-524, verkort eveneens de slaaptijd van muizen die ethanol toegediend hebben gekregen (Griffis & Forney, 1977). De structuurformule van DL-524 vertoont enige overeenkomst met die van stoffen met een noradrenaline-achtige werking.

Conclusie

Aangezien de werking van ethanol afhankelijk is van de concentratie in het bloed, is het logisch dat stoffen die deze concentratie kunnen verlagen, ook de centrale effecten van ethanol kunnen ver-

6. TOEPASBAARHEID VAN DE (MOGELIJK) WERKZAME PREPARATEN

- Alsaver, Mobiletten, Almi (en andere suikerpreparaten)

Dat een hoeveelheid van minstens enkele tientallen grammen suiker, ongeveer gelijktijdig met ethanolhoudende drank ingenomen, de werking van ethanol vermindert, is voldoende aangetoond. Zeker wanneer de suiker op een lege maag wordt gebruikt, is het effect ook voor de praktijk relevant.

Als beperkingen en nadelen van de toepassing zijn te noemen:

a. de suikerhoudende drank dient niet meer dan circa een uur vóór, of tijdens, het drinken te worden ingenomen; toediening achteraf heeft geen zin;

b. bij gebruik van de suikerdrank op een volle maag is het effect niet groot;

c. de voor resultaat benodigde hoeveelheden zijn vrij groot; doorgaans dienen enkele honderden milliliters suikerdrank te worden gebruikt;

d. de smaak kan een probleem zijn: Almi smaakt onaangenaam (Rauschke, 1968); ook de door Rauschke onderzochte honingdrank blijkt de smaak van de ethanolhoudende drank storend te beïnvloeden.

Dranken met tenminste 50 gram suiker per dosis kunnen, wanneer bovenstaande beperkingen in acht worden genomen en de nadelen geaccepteerd, als ont-nuchteringsmiddelen worden gebruikt. Dit soort middelen kan van nut zijn in omstandigheden waarbij men van te voren weet dat men ethanol gaat gebruiken en er zo min mogelijk gevolgen van wil ondervinden, bijvoorbeeld op een receptie. De uitwerking is dan ongeveer hetzelfde als van het klassieke ont-nuchteringsmiddel: de bitterbal.

- Sangrita

Zoals al is aangegeven dient het effect van de kruidendrank Sangrita nog nader te worden bevestigd.

De grote hoeveelheden die benodigd zijn (400 à 500 ml) zijn volgens Luff et al. (1970) en Luff & Raudonat (1972) geen bezwaar; de drank zou aangenaam smaken.

- Levodopa

De werking van levodopa op door ethanol veroorzaakte effecten dient nog nader onderzocht te worden.

De toepasbaarheid van levodopa wordt beperkt door de risico's die aan het gebruik van dit sterk werkende geneesmiddel verbonden zijn. De meest op de voorgrond tredende bijwerkingen zijn misselijkheid en braken; verder komen onder meer verstopping, verlaagde bloeddruk, spiertrekkingen, sufheid, opwinding, verwardheid en hallucinaties voor (Lammers et al., 1975; Informatorium Medicamentorum,

1975). Drie van de 14 proefpersonen bij Alkana et al. (1977) hebben wegens het optreden van misselijkheid het onderzoek niet afgemaakt; ook bij andere proefpersonen uit dit onderzoek kwam misselijkheid voor. Ter vergelijking: bij de behandeling van de ziekte van Parkinson wordt begonnen met 0,25 gram per etmaal, verdeeld over drie à vier doseringen; de proefpersonen van Alkana et al. kregen 1,5 gram levodopa ineens.

Overigens zijn er twee levodopapreparaten op de markt die wat minder bijwerkingen veroorzaken dan het gebruikte Dopar^R, nl. Sinemet^R en Madopar^R. Deze preparaten, eveneens levodopa bevattende middelen, zijn slechts op recept verkrijgbaar.

Gebruik van levodopa als ontzuuchteringsmiddel wordt ontraden: het eventuele bescheiden resultaat weegt niet op tegen de mogelijke schadelijke nevenwerkingen van dit geneesmiddel.

- Efedrine en aminofylline

Voor deze beide stoffen geldt iets dergelijks als voor levodopa: het effect is nog onvoldoende onderzocht, een eventuele werking is waarschijnlijk bescheiden en ook deze middelen zijn verre van onschadelijk.

Van efedrine zijn als bijwerkingen onder andere bekend: hartkloppingen, rusteloosheid, slapeloosheid, duizeligheid en misselijkheid. Gebruik van aminofylline is aanleiding geweest tot het optreden van onder meer hartritmestoornissen en misselijkheid; bij overdosering zijn hoofdpijn, duizeligheid en krampen mogelijk (Informatorium Medicamentorum, 1975).

Deze beide middelen zullen beter verdragen worden dan levodopa, maar daar staat tegenover dat het effect vermoedelijk geringer is.

Tabletten van 50 mg efedrine en theofyllinetabletten (theofylline is de werkzame stof uit aminofylline) zijn zonder recept bij de apotheker verkrijgbaar. Deze zal echter in het algemeen weinig geneigd zijn ze op de dubieuze indicatie "ter ontzuuchtering" af te leveren.

Toepassing van deze geneesmiddelen als ontzuuchteringsmiddel wordt ontraden op grond van het hooguit bescheiden effect en de kans op complicaties.

- Fructose

Deze stof blijkt de afbraak van ethanol te kunnen versnellen. De mogelijke toepassing als ontzuuchteringsmiddel wordt door een aantal factoren beperkt:

- a. voor een redelijk betrouwbare werking zijn hoeveelheden van meer dan 100 gram nodig;
- b. na inname van grote hoeveelheden fructose kunnen buikpijn en diarree voorkomen (Brown et al., 1972; Martindale, 1977);
- c. onder invloed van fructose blijkt het melkzuur- en het urinezuurgehalte te kunnen stijgen (Levy, 1977); een hoge melkzuurconcentratie kan er toe leiden dat het bloed te zuur wordt, met als

mogelijk gevolg onder andere een verlies van bewustzijn; een verhoogd urinezuurgehalte kan resulteren in een jichtaanval;

- d. het beste resultaat wordt verkregen na intraveneuze toediening; fructose die wordt ingenomen en in de maag terecht komt, remt daar (als alle suikers) de maaglediging en daarmee de eigen opname;
- e. het effect is voor de individuele patiënt moeilijk voorspelbaar.

Op grond van deze factoren moet geconcludeerd worden dat fructose als middel om de afbraak van ethanol te versnellen onder normale omstandigheden niet bruikbaar is.

7. HET NUT VAN VERDER ONDERZOEK

Over het vertragend effect van suikers en een aantal andere stoffen op de opname van ethanol is voldoende bekend. Over Sangrita kan zonder nader onderzoek geen definitief oordeel worden gegeven.

Om een definitief oordeel te kunnen geven over het effect van levodopa, aminofylline en efedrine op de centrale werking van ethanol, is eveneens nader onderzoek nodig. Gezien de mogelijke schadelijke nevenwerkingen van deze geneesmiddelen lijkt dergelijk onderzoek in het kader van gebruik als ontzuigingsmiddel echter weinig zinvol. Wel zou nader onderzoek naar de interactie tussen levodopa en ethanol meer inzicht kunnen geven in de manier waarop ethanol op de hersenen inwerkt. Onderzoek in deze richting zal echter primair een wetenschappelijk doel hebben.

Op grond van de op dit moment beschikbare gegevens valt niet te verwachten dat de eerstkomende jaren een middel ontwikkeld zal kunnen worden dat op een bevredigende wijze de diverse verstoringen zal kunnen tegengaan die ethanol teweegbrengt in het zo complexe centrale zenuwstelsel.

Over het nut van verder onderzoek naar middelen die de afbraak van ethanol bevorderen, kan worden opgemerkt dat er geen aanwijzingen zijn dat er naast fructose middelen bestaan of op korte termijn ontwikkeld kunnen worden die op dit punt werkzaam zijn. De toepassing van fructose dient, om redenen die in het vorige hoofdstuk uitvoerig beschreven zijn, beperkt te blijven tot gebruik bij ernstige ethanolvergiftigingen in gespecialiseerde centra.

Bij het bepalen van het nut van verder onderzoek dient ook aandacht geschonken te worden aan de psychologische en sociale consequenties van ontzuigingsmiddelen.

LITERATUUR

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.

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 Ephedrine. *Psychopharmacology* 55: 203-212, 1977.

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.

Besserer, K. & Springer, E. Zur Wirksamkeit des "Alkoholgegenmittels" Sobaro. *Blutalkohol* 8: 122-132, 1971.

Bowman, W.C.; Rand, M.J.; West, G.B. *Textbook of Pharmacology*. 3rd printing. Blackwell Scientific Publications, 1970.

Brown, S.S.; Forrest, J.A.H.; Roscoe, P. A controlled trial of fructose in the treatment of acute alcoholic intoxication. *The Lancet* II: 898, 1972.

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

Eisner, M. & Berger, F.W. Biguanides and gastric emptying in man. *Digestion* 4: 309-313, 1971.

Friedemann, T.E.; Motel, W.G.; Necheles, H. The excretion of ingested ethyl alcohol in saliva. *J. Lab. Clin. Med.* 23: 1007-1014, 1938.

Goldberg, L. Effect of sugars on blood alcohol levels and CNS-effects in man and animal. Karolinska Institute, Stockholm, 1974.

Griffis, L.C. & Forney, R.B. The antagonism of ethanol depression by 2 (3,4-Dichlorophenoxy) methyl-2-imidazoline HCl. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 41: 167-168, 1977.

Informatorium Medicamentorum: blz. 460. KNMP, Den Haag, 1975.

- Kraemer, R.; Mallach, H.J.; Raff, G.; Schulz, H. Influence of Mobiclone on the effect of alcohol drinking in man - First communication. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 15: 301-309, 1977.
- Lammers, W.; Nelemans, F.A.; Bouwman, Th.J.; van Noordwijk, J.; Rosinga, W.M. *Algemene Farmacotherapie*: blz. 663. 3e druk. Stafleu's Wetenschappelijke Uitgeverij, 1975.
- Levy, R. Intravenous fructose treatment of acute alcohol intoxications effects on alcohol metabolism. *Arch. Intern. Med.* 137: 1175-1177, 1977.
- Luff, K.; Heiser, H.; Hübatsch, 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.
- Luff, K. & Raudonat, H.W. Gewürzsäfte und Alkoholresorption. *Blutalkohol* 9: 338-345, 1972.
- Mallach, H.J.; Raff, G.; Kraemer, R. On the influence of Mobiclone on the effect of alcohol in the human: second communication. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 15: 576-580, 1977.
- Martindale. *The Extra Pharmacopoeia: Alcohol*: blz. 36-42. 27th edition. The Pharmaceutical Press, London, 1977.
- Mikeska, J.A. & Klemm, W.R. Evidence against a role of acetaldehyde in EEG-signs of ethanol induced intoxication. *Science* 203: 276, 1979.
- Müller-Limmroth, W. In: Wagner, K. & H.J.: *Handbuch des Verkehrsmedizin*: blz. 141. Springer-Verlag, 1968.
- Noble, E.P. Testing for a "sobering-pill". Orange County Medical Center, 1974.
- OECD. *New research on the role of alcohol and drugs in road accidents*: blz. 32. OECD, Paris, 1978.
- Osterhaus, E. Die wesentlichen festgestellten und beobachteten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parameter aus sieben Trinkversuchen mit 102 Versuchspersonen. *Blutalkohol* 10: 226-235, 1973.
- Penn, N.W. Ethanol antagonism by 5-hydroxymethyl cellular compounds. *Life Sci.* 17: 1055-1062, 1975.
- Prasad, C.; Matsui, T.; Peterkofsky, A. Antagonism of ethanol narcosis by histidyl-proline diketopiperazine. *Nature* 268: 142-144, 1977.

- Rauschke, J. Ueber die Eignung von "Alkohol minus" (Almi) Ernucherungsmittel. Blutalkohol 5: 221-228, 1968.
- Ritchie, J.M. Ethyl alcohol. In: Goodman & Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics: blz. 137-146. 5th Edition. MacMillan Publishing Co., 1975.
- Sedman, J.A.; Wilkinson, P.K.; Sakmar, E.; Weidler, D.J.; Wagner, G. Food effect on absorption and metabolism of alcohol. J. of Studies on Alcohol 37: 1197-1214, 1976.
- Sijbrant-Schreuder, W.G.A.M. & Sijbrant, G.J. Persoonlijke mededelingen. Utrecht, maart 1979.
- Soehring, K. & Wolters, H.G. In: Wagner, K. & H.J.: Handbuch der Verkehrsmedizin: blz. 872. Springer-Verlag, 1968.
- Spann, W.; Liebhardt, E.; Beier, G.; Eisenmenger, W.; Schuck, M. Wirkung einer Losung von isomerisiertem Zucker (Alsaver) auf die Blutalkoholkonzentration beim Menschen. Blutalkohol 14: 205-212, 1977.
- Strombom, U.; Svensson, T.H.; Carlsson, A. Antagonism of ethanol's central stimulation in mice by small doses of catecholaminereceptor agonists. Psychopharmacology 51: 293-299, 1977.
- Svensson, T.H. & Waldeck, B. Significance of acetaldehyde in ethanol induced effects on catecholamine metabolism and motor activity in the mouse. Psychopharmacologia 31: 229-238, 1973.
- Thieden, H.J.D.; Grunnet, N.; Damgaard, S.E.; Sestoft, L. Effect of fructose and glyceraldehyde on ethanol metabolism in human liver and in rat liver. Eur. J. Biochem. 30: 250-261, 1972.
- 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.
- Welling, P.G.; Lyons, L.L.; Elliott, R.; Amidon, G.L. Pharmacokinetics of alcohol following single low doses to fasted and non-fasted subjects. J. Clin. Pharmacol. 17: 199-206, 1977.