





D verzögert die Oxidation von Tryptophan zu Indol-Essigsäure, so daß infolgedessen Indol-Äthanol auftritt [33]. Entsprechend wird durch D der Umsatz von 3-Oximethyl-Noradrenalin gehemmt, wonach 3-Oximethyl-4-oxiphenylglycol anstelle von Vanillinmandelsäure anfällt [34]. D senkt den Hämcytochrom P-450-Gehalt in der Leber [32]. D kann mit Nitrit N-Nitrosodiäthylamin bilden [35]. D wirkt bakterio-statisch [36, 37] und fungistatisch [37, 38].

## Erfahrungen beim Menschen

D wird therapeutisch zur Alkoholentwöhnung verwendet. Die Toxizität wird allgemein für den Menschen als gering erachtet; so sollen orale Einzeldosen bis zu 6 g oder monatelange Gaben bis zu 0,75 g pro Tag von Erwachsenen in der Regel symptomlos vertragen werden [39]. Dagegen sind nach oraler Aufnahme auch unerwünschte Wirkungen beobachtet worden. Nach gewöhnlichen therapeutischen Dosen von 0,125–1,5 g pro Person pro Tag treten am häufigsten Müdigkeit, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, verminderte Leistungsfähigkeit und Einschränkung der Vigilanz auf [40, 41]. Bei der Langzeittherapie kommt es nach einigen Wochen zur Ausbildung von Psychosen [39–49], deren Häufigkeit zwischen 0,2 und 6,5% angegeben wird [50]. Sie sind gekennzeichnet durch Konfusion, Desorientiertheit, Interesselosigkeit, Nachlassen des Erinnerungsvermögens, Angstzustände, Wahnvorstellungen, Rastlosigkeit, depressive Stimmungslage, Verwirrtheit, Aggressionsneigung, motorische Unruhe, Enthemmtheit und Betriebsamkeit. 2/3 aller „Disulfirampychosen“ sind dem „exogenen Reaktionstyp Bonhoeffer“ mit dem Leitsymptom der Bewußtseinstrübung zuzuordnen, während der Rest schizophrene, zylothyme (manische und wechselnd depressive) Erscheinungsformen zeigt [44]. Eine strenge Dosisabhängigkeit der Psychosen war nicht nachzuweisen [44]. Es soll eine schwankende, individuelle Toleranz, möglicherweise in Abhängigkeit von cerebralen Vorschädigungen vorliegen [50]. Als Ursache für das Auftreten von Psychosen wird eine toxische Hirnschädigung diskutiert. Die Psychosen sind häufig begleitet von neurologischer Symptomatik mit Schwindelgefühl, Ataxie, Nystagmus, verwaschener Sprache [41, 43–45, 48]. D verursacht bereits bei therapeutischen Dosen, insbesondere beim Vorliegen psychiatrisch-neurologischer Störungen, im EEG Grundrhythmusverlangsamung mit zum Teil vermehrter Dysrhythmie [40, 41, 51–53]. Selten sollen cerebrale Krampfanfälle auftreten [44]. Alle Symptome sollen nach Absetzen von D weitgehend reversibel sein [45, 50].

Weniger häufig wurden Schädigungen des peripheren Nervensystems in Form von Polyneuropathien beobachtet. Die Erkrankungen traten nach mindestens 4 Monate langer, höchstens 2 Jahre dauernder D-Medikation bei täglichen Dosen zwischen 0,250–1,5 g/Person, am häufigsten bei 0,5 g/Person auf [41, 54–59]. Am häufigsten wurden Neuritiden in den unteren Extremitäten, aber auch Paresen in den Unterarmen und im Facialis-Bereich beschrieben. Die Symptomatik trat im sensorischen und auch motorischen System auf. Extrem selten ist eine langdauernde Aufhebung der tiefen Sehnenreflexe [57].

#### 4 Disulfiram

Eine akute Vergiftung mit D ereignete sich bei einem 10jährigen Mädchen, das 3 g eingenommen hatte. Nach ungefähr 20 Stunden zeigten sich die ersten Symptome in Form von Schläfrigkeit, Zwangsbewegungen und Pupillendilatation. Am 2. Tag traten Erbrechen, Angst und Depression, am 4. Tag motorische Unruhe sowie ataktische Bewegungen und Pyelonephritis mit Albuminurie auf. Vom 6. Tag an bildeten sich die Krankheitserscheinungen langsam zurück. Für den 3.–6. Tag bestand eine Amnesie [60]. Ein 3 Jahre und 7 Monate alter Knabe nahm 10 g D in Form von 20 Tabletten eines Handelspräparates ein. Nach ungefähr 10 Stunden wurde das Kind bewußtlos, zyanotisch und dyspnoisch. Es bestand eine Areflexie und Reaktionslosigkeit und Schmerzreize. Die Intoxikation wurde überstanden [61]. In einem anderen Fall nahm eine 24jährige Frau 18 g D. Die danach aufgetretenen Vergiftungssymptome bestanden in Nausea, Erbrechen, Gastroenteritis, Kopfschmerzen, Ataxie und vorübergehender Albuminurie. Eine Erholung trat innerhalb von 5 Tagen ein [62]. Eine subakute Vergiftung ereignete sich bei einem erwachsenen Mann, der aus therapeutischen Gründen 2,5 g täglich bis insgesamt 17,1 g D erhalten hatte. Am 13. Tag wurde über Müdigkeit, Schwindelgefühl geklagt, der Gang war unsicher. Am 14. Tag traten eine Katatonie, Desorientiertheit, Mutismus und Konzentrationsschwäche sowie Angstgefühle und Wahnvorstellungen auf. Die gesamte Symptomatik verschwand mehrere Tage nach dem Absetzen von D [63].

Eine teratogene Wirkung des D scheint beim Menschen möglich. 5 Frauen waren während der frühen Schwangerschaftsperiode mit D behandelt worden; die Kinder von 2 Frauen waren normal, 2 gebaren je ein Kind mit Klumpfuß, 1 Frau abortierte im 2. Monat [64].

D kann nach oraler Aufnahme gastrointestinale Störungen, wie Erbrechen, Übelkeit, abdominale Krämpfe, Diarrhoe oder Obstipation verursachen [65].

D löst bei gleichzeitiger Aufnahme von Alkohol (Äthanol) eine überaus starke vegetative Reaktion mit Rötung im Gesicht-, Hals- und Schulterbereich, Steigerung der Atmung und Herzfrequenz, Übelkeit, Erbrechen, Blutdrucksteigerung oder -abfall, Schwindel, Kopfschmerzen, Dyspnoe, Kollaps („Antabus-Syndrom“, „Disulfiram-Alkohol-Reaktion“) aus. Hierbei wird im Blut eine erhöhte Acetaldehydkonzentration gefunden und als Ursache angeführt [66]. Gelegentlich sind Todesfälle aufgetreten [67–70]; die Einnahme von 30 ml hochprozentigem Rum nach 5,5 g D p.o. war tödlich [71]. Die diesbezügliche, außerordentlich umfangreiche Literatur wird hier nicht weiter behandelt. Entsprechende Reaktionen am Arbeitsplatz bei Beschäftigten in der Gummiindustrie sind schon seit Jahrzehnten bekannt [72].

D hemmt den oxidativen Arzneimittel-Metabolismus [73–84], wobei bereits eine einmalige Dosis von 5 mg/kg p.o. wirksam ist [81, 85].

Bei Personen, die über längere Zeit D-Dosen bis insgesamt 93 g eingenommen hatten, wurde keine Zunahme von Chromosomenaberrationen festgestellt [86]. Ein gleiches negatives Ergebnis ergab sich an kultivierten menschlichen Lymphozyten bei Einwirkung von  $10^{-4}$ – $10^{-8}$  mol/l D [86].

Beobachtungen am Menschen nach inhalatorischer Aufnahme von D fehlen. Feldstudien an Arbeitsplätzen liegen nicht vor.

## Tierexperimentelle Befunde

Wegen der therapeutischen Bedeutung von D sind zahlreiche akute und chronische Tierversuche bei oraler und parenteraler Verabfolgung durchgeführt worden. Die wichtigsten Resultate sind in Kurzform in den Tabellen 1–3 aufgeführt. Sie sind im wesentlichen auf die beschriebenen Enzymhemmungen zurückzuführen.

Tabelle 1. Tierexperimentelle Befunde nach einmaliger Verabreichung von D.

Tierart	Dosis (mg/kg)	Appl.-art	Beobachtung	Lit.
Kaninchen	50, 150, 500	p.o.	Blut-Acetaldehydanstieg nach Alkoholingestion	[87]
Hamster	63, 125, 250, 500 in Dimethylsulfoxid (DMSO) am 7. oder 8. Gestationstag	p.o.	Vermehrung der durch DMSO verursachten teratogenen Störungen	[88]
Kaninchen	100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800	p.o.	Blutacetaldehyd (bis 2,4 mg%) bei 100–150 mg % Blutalkohol	[89]
Hamster	125, 250, 500 in Carboxymethylcellulose am 7. oder 8. Gestationstag	p.o.	keine teratogenen Wirkungen	[88]
Maus	160	p.o.	Verlängerung d. Thiopental-Schlafzeit	[90]
Maus	200	i.p.	Verhinderung der durch 100% O <sub>2</sub> /2 h/3,922 bar hervorgerufenen Krämpfe und Lungenschädigungen	[91]
Ratte	200	i.p.	Verlängerung d. Hexobarbital-Schlafzeit	[27]
Ratte	200, 2000	p.o.	Hemmung d. Mikrosomen- und Plasmaesterasen	[31]
Hund	200	i.p.	Verhinderung der durch 100% O <sub>2</sub> /10 min/4,903 bar verursachten Krämpfe und Lungenveränderungen (Ödem, Atelektasen, Blutungen)	[92]
Maus	250	i.p.	Antidotwirkung gegen Ni(CO) <sub>4</sub> -Intoxikation	[93]
Kaninchen/ Hund	300, 3000	p.o.	ohne Störungen vertragen	[94]
Ratte	500, 1000	p.o.	Verlängerung d. hypnotischen Wirkung von Pentobarbital, Clomethiazol, Hydroxydion bzw. Na-hydroxybutyrat	[95]

## 6 Disulfiram

Tabelle 1. (Fortsetzung)

Tierart	Dosis (mg/kg)	Appl.- art	Beobachtungen	Lit.
Ratte	500, 3000	<b>p.o.</b>	Diarrhoe, Gewichtsverlust	[96]
Ratte	580 ± 90	<b>i.p.</b>	LD <sub>50</sub>	[96]
Maus	650	<b>i.p.</b>	LD <sub>50</sub>	[89]
Kaninchen	650 ± 20	<b>p.o.</b>	LD <sub>50</sub>	[97]
Kaninchen/ Hund	750	<b>p.o.</b>	Diarrhoe, Gewichtsverlust	[96]
Maus	1000	<b>s.c.</b>	nach 78 w: Reticulumzellen- Sarkome (3/18)	[98]
Kaninchen	1000	<b>p.o.</b>	bei Äthanol-Applikation: Hyperventilation, Hypotension	[99] [100]
Ratte, Kaninchen	1000	<b>p.o.</b>	Blutacetaldehyd-Anstieg nach Äthanol-Applikation	[101]
Ratte	1000	<b>i.p.</b>	Anoxie, Obstipation, Lethargie, Atemstillstand, Tod	[96]
Ratte	1000	<b>p.o.</b>	Hemmung der N-Demethylierung von Aminophenazon	[26]
Ratte	1000, 1500, 2300, 4500	<b>p.o.</b>	Ataxie, Hypothermie, schlaffe Paralyse, Gewichtsverlust, Blut in Faeces, Lacrimation, Chromo- dacryorrhoe. Autopsie: Hyperämie und Oedeme im Intestinaltrakt. Histologie: Milznekrose, Dege- neration der proximalen Tubuli, Herzmuskeloedem	[96]
Ratte	1300 ± 350	<b>p.o.</b>	LD <sub>50</sub>	[96]
Ratte	1500, 4000	<b>s.c.</b>	keine toxischen Erscheinungen	[96]
Ratte	1750	<b>i.p.</b>	Cyanose, Atemstillstand, Tod	[96]
Kaninchen	1800 ± 130	<b>p.o.</b>	LD <sub>50</sub>	[96]
Kaninchen	2050	<b>p.o.</b>	<b>LD<sub>50</sub></b>	[102]
Ratte	2500 ± 380	<b>p.o.</b>	LD <sub>50</sub>	[96]
Hund	3000	<b>p.o.</b>	Nausea, Emesis, schlaffe Paralyse	[96]
Ratte	3100 (2920-3780)	<b>p.o.</b>	LD <sub>50</sub>	[103]
Hund	3500	<b>p.o.</b>	LD	[71]
Ratte	8600 ± 370	<b>p.o.</b>	LD	[71]
Maus	10000	<b>p.o.</b>	Diarrhoe, Gewichtsverlust	[96]
Maus	12000	<b>p.o.</b>	<b>LD<sub>50</sub></b>	[87]
Maus	14000	<b>p.o.</b>	LD <sub>50</sub>	[103]

Tabelle 2. Tierexperimentelle Befunde nach wiederholter Verabreichung von D.

Tierart	Dosis (mg/kg)	Dauer	Appl.-art	Beobachtungen	Lit.
Ratte	25/d	10, 21, 30 d	p.o.	Schilddrüsenhypertrophie mit verminderter <sup>131</sup> J-Aufnahme	[104]
Hund	50/d	5 d	i.p.	Abnahme der myocardialen Kontraktionskraft, der Herzfrequenz und des arteriellen Blutdrucks	[105]
Meerschw.	50/1 w	—	i.p.	Verstärkung der durch Äthanol verursachten negativen inotropen Wirkung	[105]
Kaninchen	50/d	21 d	p.o.	Diarrhoe	[96]
Ratte	100, 400/d	12 d	p.o.	Hemmung mikrosomaler Enzyme der Leber	[31, 32]
Hund	100/d	30, 360 d	p.o.	keine toxischen Effekte	[96]
Maus	160/d	3 d	p.o.	Verlängerung d. Schlafzeit verschiedener Barbiturate	[90]
Ratte	250/d	30 d	p.o.	keine toxischen Effekte	[96]
Ratte	2 x 250/w	65 w	p.o.	benigne Testestumoren (2/40)	[106]
Meerschw.	300/d	7 d	p.o.	Steigerung(!) d. Aktivität mikrosomaler Leberenzyme, Lebervergrößerung	[107]
Meerschw.	300/d	2 d	p.o.	Verminderung der D-Glucarsäure-Bildung	[107]
Katze	4 x 400 : 44, 28, 20 bzw. 4 h vor Versuchsbeginn		p.o.	Hemmung der Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase	[108]
Ratte	500/d	2 d	p.o.	Verminderung der <sup>131</sup> J-Aufnahme in die Schilddrüse	[104]
Ratte	500/d	21 d	p.o.	Gewichtsabnahme, Diarrhoe	[96]
Maus	1000/d	3 d	p.o.	Verlängerung der Thiopental-Schlafzeit	[109]

### Lokale Applikation

Eine 50%ige wäßrige Suspension von D verursachte auf der depilierten Bauchhaut von Kaninchen nach 6 Stunden ein leichtes Erythem, das 6 Stunden nach D-Entfernung verschwand. Auf der Nasenschleimhaut und den Konjunctiven rief die gleiche Suspension rasch eine Entzündung hervor, die ohne D über 4 Stunden bestehen blieb [96].

## 8 Disulfiram

Tabelle 3. Tierexperimentelle Befunde nach langfristiger Verfütterung von D.

Tierart	Futtergehalt (ppm)	Dauer	Beobachtungen	Lit.
Ratte	100, 300, 1000	2 a	muskuläre Inkoordination	[110]
Maus	vom 7. Lebenstag bis 4. Lebenswoche einschl.: 100 mg/kg/d p.o. anschließend im Futter 323 ppm	74 w	Lungenadenome (5/17) Hepatome (8/17), Hautfibrosarcome (10/16)	[98, 111]
Ratte	500, 1000	90 d	Wachstumsverzögerung	[112]
Ratte	2500	2 a	nach 8 w: Ataxie; später: Paralyse, Tod	[110]

In einem Langzeitversuch sind gehäuft Tumoren aufgetreten. Ein tumorigenes Risiko ist daraus jedoch wegen inadäquaten Kontrollen nicht verlässlich abzuleiten [98, 111].

### Zur Begründung des MAK-Wertes

Der MAK-Wert für Disulfiram kann sich nicht auf Erfahrungen am Arbeitsplatz stützen. Auch Langzeittierversuche geben keinen verlässlichen Anhalt, welche tägliche Aufnahme noch als gesundheitlich unbedenklich anzusehen wäre. Jedoch lassen die Erfahrungen, die beim therapeutischen Einsatz von Disulfiram zur Behandlung des Alkoholismus gesammelt worden sind, Gesundheitsstörungen ab etwa 1 mg/kg täglich bei einzelnen Individuen erwarten. Bei dieser Aufnahmequote ist mit einer erheblichen Hemmung jener Enzyme zu rechnen, die den Arzneimittel- und Fremdstoffmetabolismus bewerkstelligen.

Als vorläufig tragbare Aufnahme werden 20 mg pro Erwachsener/Tag angesetzt, das ist ungefähr 1/6 der therapeutischen Einzeldosis (125 mg/Erwachsener), die gelegentlich zu Müdigkeit, Einschränkung der Vigilanz, Kopfschmerzen, verminderter Leistungsfähigkeit führen kann [40, 41], bzw. das ist rund 1/17 der Dosis (5 mg/kg entsprechend 350 mg/Erwachsener), die im kontrollierten Versuch am Menschen eine ausgeprägte Hemmung des oxidativen Fremdstoffmetabolismus hervorrief. Diese angenommene Resorptionsquote von 20 mg/Erwachsener/Tag entspricht unter der Annahme eines Gesamatemvolumens von 10 m<sup>3</sup> pro Arbeitsschicht und kompletter Aufnahme über den Atemtrakt einem MAK-Wert von 2 mg/m<sup>3</sup>. Zu dieser Nahrungsrechnung berechtigt u. a. die große Akkumulationsneigung von Disulfiram. Eine begründbare Relation zum MAK-Wert von Thiram (5 mg/m<sup>3</sup>) ist zunächst nicht abzuleiten, hierzu fehlen insbesondere experimentelle Vergleichsuntersuchungen.

Der MAK-Wert von 2 mg/m<sup>3</sup> ist jedoch als vorläufig anzusehen. Er bedarf der Substantiierung durch chronische Tierversuche und einschlägige Felduntersuchungen.

Aufgrund der hohen Lipophilie von Disulfiram ist mit einer erheblichen Resorption über die äußere Haut zu rechnen. Quantitative Daten hierüber liegen jedoch nicht vor, weshalb vorläufig auf die Zusatzbezeichnung „H“ verzichtet wird.

## Literatur

1. Hald, J., E. Jacobsen, V. Larsen: *Acta pharmacol. (Kbh.)* 4, 285 (1948)
2. Domar, G., A. Fredga, H. Linderholm: *Acta chem. scand.* 3, 1441 (1949)
3. Eldjarn, L.: *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 2, 198 (1950)
4. Eldjarn, L.: *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 2, 202 (1950)
5. Strömme, J. H.: L. Eldjarn: *Biochem. Pharmacol.* 15, 287 (1966)
6. Boyd, E. M., C. J. Kingsmill: *Amer. J. med. Sci.* 221, 447 (1951)
7. Strömme, J. H.: *Biochem. Pharmacol.* 12, 705 (1963)
8. Kaslander, J.: *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* 71, 730 (1963)
9. Strömme, J. H.: *Biochem. Pharmacol.* 14, 381 (1965)
10. Strömme, J. H.: *Biochem. Pharmacol.* 12, 157 (1963)
11. Strömme, J. H.: *Biochem. J.* 92, 25 p (1964)
12. Strömme, J. H.: *Biochem. Pharmacol.* 14, 393 (1965)
13. Johnston, C. D., C. S. Prickett: *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* 9, 219 (1952)
14. Prickett, C. S., C. D. Johnston: *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* 12, 542 (1955)
15. Fischer, R., H. Brantner: *Arzneimittel-Forsch.* 17, 1461 (1967)
16. Gessner, T., M. Jakubowski: *Biochem. Pharmacol.* 21, 219 (1972)
17. Merlevede, E., H. Casier: *Arch. int. Pharmacodyn.* 132, 427 (1961)
18. Goldstein, M.: *Pharmacol. Rev.* 18, 77 (1966)
19. Musacchio, J. M., M. Goldstein, B. Anagnosti, O. Poch, T. J. Kopin: *J. Pharmacol. exp. Ther.* 152, 56 (1966)
20. Kjelgaard, N. O.: *Acta pharmacol. (Kbh.)* 5, 397 (1949)
21. Richert, D., D. A. R. Vanderlinde, W. W. Westerfeld: *J. biol. Chem.* 186, 261 (1950)
22. Nygaard, A. P., J. B. Sumner: *Arch. Biochem.* 39, 1461 (1952)
23. Neims, A. H., D. S. Coffey, L. Hellerman: *J. biol. Chem.* 241, 5941 (1966)
24. Korablev, M. V., R. P. Simorot: *Farmakol. i Toksikol.* 28, 234 (1965)
25. Hassinen, I., M. Hallman: *Biochem. Pharmacol.* 16, 2155 (1967)
26. Honjo, T., K. J. Netter: *Biochem. Pharmacol.* 18, 2681 (1969)
27. Stripp, B., F. E. Greene, J. R. Gillette: *J. Pharmacol. exp. Ther.* 170, 347 (1969)
28. Netter, K. J., T. Honjo, M. P. Magnussen: *Humangenetik* 9, 275 (1970)
29. Schmäh, D., F. W. Krüger, S. Ivankovic, P. Preissler: *Arzneimittel-Forsch.* 21, 1560 (1971)
30. Zemaitis, M. A., W. R. Blackburn, F. E. Greene: *Pharmacologist* 15, 191 (1973)
31. Zemaitis, M. A., F. E. Greene: *Biochem. Pharmacol.* 25, 453 (1976)
32. Zemaitis, M. A., F. E. Greene: *Biochem. Pharmacol.* 25, 1355 (1976)
33. Smith, A. A., S. B. Wortis: *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* 40, 569 (1960)
34. Smith, A. A., S. B. Wortis: *Biochem. Pharmacol.* 3, 333 (1960)
35. Lijinsky, W., E. Conrad, R. van de Bogart: *Nature (Lond.)* 239, 165 (1972)
36. Goth, A., F. J. Robinson: *J. Pharmacol. exp. Ther.* 93, 430 (1948)
37. Miller, C. R., W. O. Elson: *J. Bact.* 57, 47 (1949)
38. Sakai, S., H. Kobayaski, G. Saito, S. Takada, A. Sato: *J. Sci. Res. Inst.* 50, 98 (1956)
39. Martensen-Larsen, O.: *Quart. J. Stud. Alcohol* 12, 206 (1951)
40. Rathod, N. H.: *Quart. J. Stud. Alcohol* 19, 418 (1958)
41. Jacobsen, E.: *Med. Welt (N.F.)* 18, 2230 (1967)
42. Wolff, K.: *Schweiz. Med. Wschr.* 80, 1151 (1950)
43. Laux, W.: *Nervenarzt* 22, 391 (1951)
44. Angst, J.: *Schweiz. med. Wschr.* 86, 1304 (1956)
45. Neumann, H.: *Nervenarzt* 28, 222 (1957)
46. Solms, H.: *Schweiz. med. Wschr.* 81, 343 (1951)
47. Laudon, H.: *Dissertation, Berlin* 1962
48. Oesterreich, K.: *Nervenarzt* 37, 98 (1966)
49. Liddon, S. C., R. Satran: *Amer. J. Psychiat.* 123, 1284 (1967)
50. Manz, F.: *Nervenarzt* 41, 92 (1970)
51. Busse, E. W., R. H. Barnes, F. G. Ebaugh: *Amer. J. med. Sci.* 223, 126 (1952)

## 10 Disulfiram

52. Derwort, A.: *Nervenarzt* 30, 211 (1959)
53. Boeters, U., F. Reimer: *Nervenarzt* 39, 422 (1968)
54. Barry, W. K.: *Brit. med. J. II*, 932 (1953)
55. Charatan, F. B.: *Brit. med. J. II*, 380 (1953)
56. Hayman, M., P. A. Wilkins: *Quart. J. Stud. Alcohol* 17, 601 (1956)
57. Audier, M., J. Alliez, J. Felician, J. Billé: *Ann. med.-psychol.* 119, 373 (1961)
58. Bradley, W. C., K. L. Hewer: *Brit. med. J. II*, 449 (1966)
59. Billé, J., J. Alliez, B. Poyen: *Presse méd.* 79, 405 (1971)
60. Wokittel, E.: *Arch. Kinderheilk.* 161, 145 (1960)
61. Schmoigl, S.: *Nervenarzt* 41, 89 (1970)
62. Waris, E.: *Nord. Med.* 51, 455 (1951)
63. Angst, J., Y. Oppenheim, R. Keller: *Nervenarzt* 31, 179 (1960)
64. Favre-Tissot, M., P. Delatour: *Ann. méd.-psychol.* 123, 735 (1965)
65. Editorial: *J. Amer. med. Ass.* 159, 1174 (1955)
66. Hald, J., E. Jacobsen: *Acta pharmacol. (Kbh.)* 4, 305 (1948)
67. Jones, R. O.: *Canad. med. Ass. J.* 60, 609 (1949)
68. Jacobsen, E.: *Quart. J. Stud. Alcohol* 13, 16 (1952)
69. Hartung, W., W. Sasse: *Ärztl. Mitt. (Köln)* 60, 1785 (1963)
70. Althoff, H.: *Dtsch. med. Wschr.* 93, 172 (1968)
71. Dittmer, D. S.: „Handbook of Toxicology“, Vol. V, W. B. Saunders Comp., Philadelphia, USA, 1959
72. Williams, E. E.: *J. Amer. med. Ass.* 109, 1472 (1937)
73. Kjørboe, E.: *Epilepsia (Amst.)* 7, 246 (1966)
74. Olesen, O. V.: *Acta pharmacol. (Kbh.)* 24, 317 (1966)
75. Olesen, O. V.: *Arch. Neurol. (Chic.)* 16, 642 (1967)
76. Rothstein, E.: *J. Amer. med. Ass.* 206, 1574 (1968)
77. Koch-Weser, J., E. M. Sellers: *New Engl. J. Med.* 285, 547 (1971)
78. Vesell, E. S., G. Th. Passananti, C. H. Lee: *Clin. Pharmacol. Ther.* 12, 785 (1971)
79. Dry, J., A. Pradalier: *Thérapie* 28, 799 (1973)
80. O'Reilly, R. A.: *Ann. intern. Med.* 78, 73 (1973)
81. Freundt, K. J.: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* 285, Suppl. R 16 (1974)
82. Vesell, E. S., G. Th. Passananti, P. A. Glenwright: *Pharmacology* 13, 481 (1975)
83. Loiseau, P., A. Brachet, P. Henry, P. Cenraud: *Nouv. Presse méd.* 4, 504 (1975)
84. Svendsen, T. L., M. B. Kristensen, J. M. Hansen, L. Skovsted: *Europ. J. clin. Pharmacol.* 9, 439 (1976)
85. Freundt, K. J.: *Int. J. clin. Pharmacol.*, im Druck
86. Lilly, L. J.: *Toxicology* 4, 331 (1975)
87. Kirchheim, D.: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* 214, 59 (1951)
88. Robens, J. F.: *Toxicol. appl. Pharmacol.* 15, 152 (1969)
89. Hald, J., E. Jacobsen, V. Larsen: *Acta pharmacol. (Kbh.)* 8, 329 (1952)
90. Gruber, C. M., Z. Lashchenko, K. Soo Lee: *Arch. int. Pharmacodyn.* 97, 79 (1954)
91. Faiman, M. D., R. G. Mehl, F. W. Oehme: *Biochem. Pharmacol.* 20, 3059 (1971)
92. Faiman, M. D., R. J. Nolan, F. W. Oehme: *Aerospace Med.* 45, 29 (1974)
93. West, B., F. W. Sunderman: *Amer. J. med. Sci.* 236, 15 (1958)
94. Hanzlik, P. J., A. Irvine: *J. Pharmacol. exp. Ther.* 17, 349 (1921)
95. Gavend, M., M. R. Gavend, M. Yacoub: *J. Pharmacol. (Paris)* 1, 501 (1070)
96. Child, G. P., M. Crump: *Acta pharmacol. (Kbh.)* 8, 305 (1952)
97. Barnes, B. A., L. E. Fox: *J. Amer. pharm. Ass.* 44, 756 (1955)
98. NTIS (National Technical Information Service): „Evaluation of Carcinogenic, Teratogenic and Mutagenic Activities of Selected Pesticides and Industrial Chemicals“, Vol. 1, US Department of Commerce, Washington, D. C., USA, 1968
99. Perman, E. S.: *Acta physiol. scand.* 55, Suppl. 190, 1 (1962)
100. Perman, E. S.: *Experientia (Basel)* 18, 516 (1962)
101. Freundt, K. J., H. Netz: *Arzneimittel-Forsch.* 27, 105 (1977)
102. Brieger, H.: *Industr. Med.* 16, 473 (1947)

103. Korablev, M. V.: *Farmakol. i Toksikol.* 28, 230 (1965)
104. Christensen, J., A. W. Wase, H. van Dyke: *Acta pharmacol. (Kbh.)* 11, 163 (1955)
105. Nakano, J., J. E. Holloway, J. S. Schackford: *Toxicol. appl. Pharmacol.* 14, 439 (1969)
106. Schmähl, D., F. W. Krüger, M. Habs, B. Diehl: *Z. Krebsforsch.* 85, 271 (1976)
107. Notten, W. R. F., P. T. Henderson: *Arch. int. Pharmacodyn.* 205, 199 (1973)
108. Thoenen, H., W. Haefely, K. F. Gey, A. Hürliemann: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* 258, 181 (1967)
109. Giarman, N. J., F. H. Flick, J. M. White: *Science* 114, 35 (1951)
110. Fitzhugh, O. G., W. J. Winter, A. A. Nelson: *Fed. Proc.* 11, 345 (1952)
111. Innes, J. R. M., B. M. Ulland, M. G. Valerio, L. Petrucelli, L. Fishbein, E. R. Hart, A. J. Pallotta, R. R. Bates, H. L. Falk, J. J. Gart, M. Klein, I. Mitchell, J. Peters: *J. nat. Cancer Inst.* 42, 1101 (1969)
112. Holck, H. G. O., P. M. Lish, D. W. Sjogren, W. W. Westerfeld, M. H. Malone: *J. pharm. Sci.* 59, 1267 (1970)

abgeschlossen am 5. 12. 1977

