

## XI.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen  
Universität zu Prag.

### 32. Ueber die Oxydation des Methyl- und Aethylalkohols im Thierkörper.

Von

Privatdocent Dr. Julius Pohl,  
Assistent des Instituts.

(Mit 2 Abbildungen.)

Die Untersuchungen über das Verhalten des Aethylalkohols im Organismus haben ihren vorläufigen Abschluss dahin gefunden, dass dieser Alkohol zu 90—96 Proc. im Körper verbrannt wird <sup>1)</sup>, der kleine Rest durch die Respiration, Perspiration und den Harn unverändert zur Ausscheidung gelangt. Hingegen besteht über die Zwischenstufen dieser Oxydation, über die Stätte, wo sie sich abspielt, noch keine befriedigende Erkenntniss.

Stets war man geneigt, die Alkoholoxydation im Thierkörper als mit der im Reagensglas künstlich zu erzielenden gleichartig anzunehmen, also eine Aldehyd-, sodann eine Säurestufe bei derselben zu vermuthen. Die chemische Erfahrung lehrt aber, dass sowohl die Natur der Zwischenproducte einer Oxydation, als auch die quantitative Ausbeute an den Endproducten je nach Wahl des oxydirenden Körpers verschieden ist. Der thierische Körper besitzt nun gewiss ein ganz eigenartiges Oxydationsvermögen, das für manche Stoffe äusserst weitgehend, für andere sehr beschränkt ist. Die Art der Oxydationsstufen, die eine Substanz beim Kreisen durch den thierischen Körper durchläuft, ist also a priori durchaus nicht mit Sicherheit zu bestimmen, sondern für jeden einzelnen Fall erst durch das Experiment sicherzustellen.

Der Aethylalkohol soll sich nach Liebig zuerst zu Aldehyd, sodann in Milchsäure, Oxalsäure, Ameisensäure, Kohlensäure oxy-

1) Arbeiten von Bodländer, Geppert, Wolfers, Zuntz u. A.

diren. Duchek und dessen Schüler Kretschy gaben an, nach Alkoholarrreichung im Mageninhalt, ja selbst im Blut- und Leberdestillat Aldehyd gefunden zu haben. Zum Aldehydnachweis bedienten sie sich bloss der Reaction mit ammoniakalischer Silbernitratlösung. Buchheim, Masing, Setschenow, Lallemand, Perrin und Duroy widersprachen den Duchek'schen Angaben. In jüngerer Zeit ist von Albertoni<sup>1)</sup> eine Beobachtung mitgetheilt worden, die es, falls sie einer neuerlichen Untersuchung Stand hielte, wahrscheinlich machen würde, dass die Alkoholoxydation sich nicht in der einfachen Weise abspielt, als man gemeiniglich anzunehmen geneigt ist. Albertoni zeigte, dass selbst kleine Dosen Acetaldehyd, z. B. 1 ccm verdünnter Lösung, unverändert durch Lunge und Niere zur Ausscheidung gelangen, ob sie nun per os oder durch Inhalation aufgenommen worden waren. Dagegen gelingt es niemals nach Alkoholverfütterung in der Expirationsluft oder im Harn Aldehyd nachzuweisen; hieraus folgert Albertoni<sup>2)</sup>, dass es durchaus unwahrscheinlich sei, dass der Alkohol im Körper das Aldehydstadium durchmacht, ohne jedoch darüber eine Vorstellung zu äussern, wie die Oxydation denn anders vor sich gehen könnte. Da diese Beobachtungen nicht durch quantitative Bestimmungen gewonnen sind, so ist durch sie die absolute Unfähigkeit des Thierkörpers für die Oxydation des Aldehyds nicht erwiesen.

Bei dem ausserordentlichen Interesse, das die Oxydation des Alkohols im Organismus verdient, habe ich einige Versuchsreihen mit dem einfachsten der Alkohole, dem Methylalkohol angestellt, in der Erwartung, das hierbei Festgestellte werde auch zur Beurtheilung des Schicksals des Aethylalkohols verwertbare Anhaltspunkte liefern.

### *I. Physiologische Wirkung des Methylalkohols.*

Bevor auf die Ausscheidungsverhältnisse des Methylalkohols eingegangen wird, seien in Kurzem die Allgemeinerscheinungen der Intoxication mit demselben geschildert. Dieselben sind in gewissen Einzelheiten von der Aethylalkoholvergiftung verschieden.

Reicht man einem kräftigen Hund Methylalkohol in genügend grosser Dosis und passender Verdünnung (etwa 40—50 ccm Methylalkohol für 8—10 Kilo Hund), so bemerkt man, wie beim Aethyl-

1) Sur la transformation de l'alcool etc. Bruxelles 1887.

2) l. c. p. 9. L'alcool dans un organisme sain, normal est détruite presque totalement; l'aldéhyde n'est pas un produit ordinaire de son oxydation. L'aldéhyde introduite dans l'organisme en est éliminée en totalité et sans se modifier.

alkohol nach einiger Zeit das Auftreten von Coordinationsstörungen, die sich zunächst unter zunehmendem Bewegungstrieb bis zum Taumeln steigern; dann wird das Thier schlafstüchtig und verfällt in stundenlang andauernden Schlaf. Während aber beim Aethylalkohol das Thier nach mehrstündigem Schlaf in anscheinend normalem Zustand erwacht, ist dies beim Methylalkohol nicht der Fall, sondern der Schlaf dauert mit kurzen Unterbrechungen noch am nächsten Tage an, ja selbst am zweitnächsten Tage ist das Thier bewegungsunlustig, träge, schlafstüchtig und verweigert die Nahrungsaufnahme; gewöhnlich zeigt es erst am dritten oder vierten Tage nach der Alkoholzufuhr seine normale Munterkeit. War die Dosis gross genug, oder hatte das Thier wenige Tage vorher bereits Methylalkohol bekommen, so beobachtete ich oft, dass diese Somnolenz zunahm, bis das Thier am 3. oder 4. Tage — im warmen Zimmer beim Ofen gehalten — an Respirationslähmung zu Grunde ging. Auch an Kaninchen, die im Allgemeinen zu Studien über Alkoholwirkungen weniger geeignet sind als Hunde, bemerkt man nach entsprechenden Dosen (20 g) diese späte, langandauernde und vielfach mit dem Tod der Thiere abschliessende Nachperiode der Methylalkoholwirkung.

Die chronische Methylalkoholintoxication ist ebenfalls von der chronischen Vergiftung mit Aethylalkohol und den übrigen Alkoholen scharf unterschieden. Hunde, weniger Kaninchen, kann man — wie mich eigene behufs experimenteller Erzeugung von Lebercirrhose vergeblich angestellte Versuche lehrten — Monate, ja fast ein Jahr hindurch ohne Schaden für dieselben mit Aethyl-, Isobutyl- oder Amylalkohol füttern. So hatte, um ein Beispiel anzuführen, ein junger, 1190 g schwerer Hund innerhalb 220 Tagen 752 ccm käuflichen Amylalkohol in entsprechender Verdünnung mit Schlundsonde bekommen. Trotz der zahlreichen Rausche war in dieser Zeit sein Körpergewicht auf 4700 g gestiegen. Das Thier, das anfangs nach 1 ccm des Alkohols schwer berauscht war, hatte sich allmählich so an den Amylalkohol gewöhnt, dass später erst 5 ccm diesen Erfolg hatten. Bei der Section fand sich in den parenchymatösen Organen des Unterleibs gar keine Veränderung vor, und auch die mikroskopische Untersuchung von in Flemming's Lösung und in Alkohol gehärteten Organstücken zeigte keine Abweichungen vom Normalen. Hingegen gelang es mir niemals Hunde bei Zufuhr von Methylalkohol, wenn die Dosen auch nicht grösser als 15—20 ccm waren und in zweitägigen Intervallen gegeben würden, länger als wenige Wochen am Leben zu erhalten. Die Thiere lagen gewöhnlich tagelang comatös da, erwachten kaum aus dem Schlafzustand, frassen nicht und

gingen, auch wenn man mit der Alkoholfuhr abbrach, zu Grunde. Als einziger regelmässiger Sectionsbefund ist eine intensive Verfettung der Leber anzuführen, deren Einzelheiten mit den Befunden Kahl-  
den's<sup>1)</sup> sehr gut übereinstimmen. Um über die Intensität dieser Verfettung, die sowohl ihrer starken und raschen Entwicklung, als auch ihrer Constanz wegen bemerkenswerth ist, einen quantitativen Ausdruck zu gewinnen, habe ich in einem Falle das Aetherextract der bei 100° getrockneten Leber bestimmt und mit dem gleichartig gewonnenen Auszug aus der Leber eines dieselbe Kost geniessenden Normalhundes verglichen. Es betrug beim Normalhund der Aetherrückstand 16.6 Proc., bei dem Methylalkoholthier in zwei Proben 37.9 und 37.5 Proc.; es war also ein Anwachsen fast auf das Doppelte der Norm erfolgt.

Bei allen Alkoholversuchen muss das Fällungsvermögen für Eiweisskörper berücksichtigt werden. Aus von mir angestellten Versuchen über die Fällungsgrenze des Methyl- und Aethylalkohols Eiereiweiss gegenüber geht hervor, dass man die Concentration der genannten Alkohole auf circa 20 Proc. steigern muss, um Eiweissausfällung zu erzielen.

## *II. Schicksal des Methylalkohols im Körper.*

Meine ersten Versuche über das Schicksal des Methylalkohols im Körper gingen dahin, zu erfahren, ob nach Verabfolgung desselben eine qualitative Aenderung des Harns statt hat, sei es, dass unveränderter Alkohol übergeht, sei es, dass ein Oxydationsproduct desselben auftritt. Zur Prüfung auf Methylalkohol wird der Harn bei alkalischer Reaction destillirt, das Destillat nochmals nach Schwefelsäurezusatz, sodann mit Kaliumcarbonat destillirt, der Siedepunkt des Destillats bestimmt, und die mit Chromsäuregemisch gewonnenen flüchtigen Oxydationsproducte auf Ameisensäure untersucht. Nachdem die ersten nur qualitativ durchgeführten Versuche übereinstimmend zeigten, dass Methylalkohol als solcher nicht in den Harn übergeht, dagegen die nach Säurezusatz (Phosphorsäure) gewonnenen Harndestillate der Norm gegenüber eine beträchtliche Zunahme der Acidität erfahren, wurde diese Aciditätszunahme bestimmt, die Natur der Säure, auf die diese Zunahme zu beziehen ist, ermittelt und ebenfalls quantitativ bestimmt. Die aprioristische Vermuthung, dass die betreffende flüchtige Säure Ameisensäure sein dürfte, wurde durch alle mit dem Destillat vorgenommenen qualitativen Reactionen,

1) Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Alkohols auf Leber und Niere in Ziegler's Beiträgen. Bd. IX. S. 349.

Reduction von Silbernitrat, salpetersaurem Quecksilberoxydul und Quecksilberchlorid, Färbung mit Eisenchlorid, als richtig erwiesen. Zur quantitativen Formiatbestimmung wurde die Reduction von Quecksilberchlorid zu Calomel benutzt, eine Methode, die technisch schon lange Anwendung gefunden hat und erst jüngst wieder von Scala<sup>1)</sup> empfohlen worden ist, die aber vor ihrer Anwendung auf den Harn in Betreff ihrer Verlässlichkeit geprüft werden musste.

Man kocht zur Formiatbestimmung die neutrale oder schwach essigsäure Lösung mit dem gleichen Volumen kalt gesättigter Sublimatlösung auf dem Wasserbade, lässt dann einige Stunden in der Kälte stehen, bringt den Calomelniederschlag auf ein gewogenes Filter, wäscht chlorfrei, trocknet bei 100° zur Gewichtsconstanz und wägt. 1 g Calomel entspricht 0.09756 g freier Ameisensäure, oder die gefundene Calomelzahl mit dem Factor 0.1442 multiplicirt ist gleich der entsprechenden Menge ameisensauren Natriums. Im Folgenden sind alle Calomelzahlen auf ameisensaures Natrium umgerechnet.

Als Belege für die Verwendbarkeit der Methode überhaupt und für den Harn im Speciellen seien im Folgenden einige Versuche angeführt, bei denen die Fettsäuren durch Destillation nach Ansäuern mit 50 ccm 20 proc. Phosphorsäure<sup>2)</sup> gewonnen wurden. Die Destillation wurde bis zum Aufhören saurer Reaction des Uebergehenden getrieben, wozu 8—12stündige, bei den Thierversuchen oft tagelang fortgesetzte Destillation nöthig war. Die gesammten Destillate wurden mit eisenfreier Lauge oder Natriumcarbonat neutralisirt, im Sandbad eingeeengt; fielen Niederschläge aus, so wurde das eingeengte Destillat in einen Maasscylinder gebracht, filtrirt und mit einem aliquoten Theil die Formiatbestimmung vorgenommen.

Versuch I.

Genommen durch Analyse als rein  
erwiesenes Natrium-Formiat . . = 0,3750 g  
gefunden . . . . . = 0,3754 g = 100,1 Proc.

Versuch II.

Von demselben Präparat wie in Versuch I werden 0,5779 g zu 100 ccm Harn gefügt.  
Andere 100 ccm desselben Harns liefern . . . . . 0,0980 Hg<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> A)  
der Harn, dem Formiat zugesetzt worden war, liefert 4,1209 Hg<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> B)  
A—B = 4,0229 Hg<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
entsprechend = 0,5801 Natriumformiat;  
somit 100,3 Proc. der zugesetzten Menge.

1) Chemische Berichte. Bd. XXIII. Ref. 599.

2) P. v. Rokitansky, Wiener med. Jahrb. 1887.

## Versuch III.

70 ccm Harn + 0,2421 Formiat = A)

70 ccm Harn allein = B.

A liefert 1,7229 Hg<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>B = 0,0763 Hg<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>A-B = 1,6466 Hg<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

= 0,24068 Formiat = 99,4 Proc.

Die vorstehenden Zahlen erweisen die Verwendung dieser Methode für den Harn als zulässig.

## Intoxicationsversuche.

Da der normale Hundeharn stets kleine Mengen Ameisensäure enthält, so wurde vor Anstellung des Versuches der normale Harn auf Acidität und Formiatmenge untersucht. Die entsprechenden Werthe sind natürlich von den nach Alkoholaufnahme ausgeschiedenen Formiatmengen in Abzug zu bringen. Die Normalwerthe des Formiats erreichen selten die Grösse eines Centigramms auf die eintägige Harnmenge.

## Versuch IV. 8120 g schwerer Hund.

Datum	Harnmenge in ccm	Gesamtaacidität des Destillates in ccm $\frac{1}{10}$ N. NaOH	Formiatmengen in g	Bemerkungen
15. Dec.	230	4,6	Bestimmung misslungen	7 h Abends 60 ccm Methylalkohol.
15. Dec. $\frac{1}{2}$ 8 h Abd.	133	39,6	0,055	—
16. Dec.	195	78,4	0,354	Thier den ganzen Tag träge, frisst nicht.
17. "	425	434,1	0,933	—
18. "	225	110,0	0,684	—
19. + 20. "	364	190	0,441	—
21. "	195	6,6	0,007	—

Körpergewicht des Thieres am 21. = 7280 g.

## Versuch V. Dasselbe Thier wie in Vers. IV.

9. Januar	215	6,3	0,0041	12 h 48 ccm Methylalkohol.
10. "	290	—	0,0479	—
11. "	118	28,6	0,0916	—
12. "	152	90,4	0,3247	Abends Erbrechen, Thier frisst nicht.
13. "	158	—	0,3989	—

Thier somnolent, 14 Respirationen in der Minute; es geht 11 h. Vormittags an Respirationslähmung zu Grunde. Schlussgewicht 6450 g. Die Section ergibt mit Ausnahme einer besonders bei mikroskopischer Untersuchung deutlichen Verfettung der Leberzellen nichts Abnormes.

Versuch VI. 8200 g schwerer Hund liefert am 6. 300 ccm Harn mit 0,0286 Formiat. 10 h. 10 ccm verdünnten Methylalkohols; es tritt kein Anzeichen von Narkose ein.

Am 7. 182 ccm Harn mit 0,0065 Formiat

= 8. 300 = = = 0,2932 =

= 9. 305 = = = 0,008 =

Versuch VII. 2370 g schweres Kaninchen.

9. 61 ccm Harn mit 0,0082 g Formiat.

9. 7 h. Abends 16 ccm Methylalkohol auf 40 ccm Wasser. Keine Narkose.

10. 85 ccm Harn mit 0,0108 Formiat.

11. } 75 ccm Harn mit 0,0128 Formiat.  
12. }

13. 25 ccm Methylalkohol.

14. Parese der hinteren Extremitäten. 161 ccm Harn mit 0,0722 g Formiat.

Die vorstehend angeführten Versuche zeigen, speciell beim Hunde, eine tagelang andauernde, allmählich sich steigernde, dann abnehmende Formiatausscheidung. So finden wir im Versuch IV erst am 4. Tage nach der Alkoholaufnahme das Maximum der Formiatausscheidung. Versuch VI lehrt, dass kleine weder Narkose noch Darmreizung veranlassende Mengen Methylalkohols eine, wenn auch geringe Formiatausscheidung hervorrufen, die zwischen der 24. und 48. Stunde nach der Alkoholaufnahme ihre maximale Höhe erreicht.

Die Versuche fordern Besprechung und Verarbeitung nach den verschiedensten Richtungen.

Vor Allem sei auf die Eingangs berührte Frage der Alkohol-oxydation zurückgekommen. Die Versuche lehren, dass Einführung des Methylalkohols zur Ausscheidung der ihm entsprechenden Säure führt. Gilt dies auch vom Aethylalkohol? Oder aber, bringt jede protrahirte Narkose unabhängig von Alkoholzufuhr Formiatausscheidung zu Wege? Der Beantwortung dieser Fragen, die zum Theil dadurch erledigt werden, dass sich der Methylalkohol in Dosen, die gar keine Narkose hervorrufen, gleichsinnig verhielt, dienen folgende Versuche.

Versuch VIII. Aethylalkohol. 6650 g schwerer Hund.

5. Februar. 310 ccm Harn. Gesamttacidität des Destillats = 20,1 ccm N. Natron; mit 0,007 g Formiat.

6. Februar. 20 ccm Aethylalkohol in Wasser.

7. Febr. 492 ccm Harn. Gesamttacidität des Destillats = 21,8 ccm  $\frac{1}{10}$  N. Natron.

Bei der Kleinheit der Aciditätsdifferenz wurde die Formiatbestimmung nicht vorgenommen.

Ein zweiter Versuch an einem anderen Thier mit Aethylalkohol ergab ein dem vorstehenden gleiches — negatives — Resultat.

Versuch IX.

Dasselbe Thier wie in Versuch VIII erhält, nachdem es am 13. Februar 276 ccm Harn mit einer Acidität = 9,0 ccm  $\frac{1}{10}$  N. Natron geliefert, Vormittags 10 ccm Paraldehyd + 60 ccm Wasser. Nach  $\frac{1}{2}$  Stunde schläft das Thier. Nachmittags 4 h. schläft das Thier noch und scheidet

dann 65 ccm deutlich nach Paraldehyd riechenden Harns aus. Acidität des Destillats = 8,2 ccm  $\frac{1}{10}$  N. Natron.

Der Aethylalkoholversuch spricht in voller Uebereinstimmung mit anderweitigen Erfahrungen über die Oxydation des Aethylalkohols dafür, dass derselbe verbrannt wird, ohne dass auch nur ein Bruchtheil einer intermediär sich bildenden Säure in den Harn übergeht. Obwohl erst jüngst wieder Zuntz und Mallèvre <sup>1)</sup> die leichte Oxydirbarkeit selbst intravenös gereichten Acetats gezeigt haben, so habe ich mich doch noch selbst hiervon überzeugt. Von 2,7 g Natriumacetat erschienen, aus der Steigerung der Destillatacidität gegenüber dem Vortage gemessen, nur 0.003 g im Harn wieder. Es besteht somit zwischen dem Aethyl- und Methylalkohol eine Verschiedenheit im Ablauf der Oxydation, indem bei letzterem die Ueberführung in Kohlensäure eine minder vollständige ist, und verspätete Ausscheidung eines Zwischenproductes stattfindet. Es läge nahe, diese chemische Differenz mit der oben berührten Verschiedenheit in der Dauer der Narkose in Beziehung zu bringen.

Wie kommt nun die protrahirte Formiatausscheidung zu Stande? Sie könnte vor Allem auf einer Eigenthümlichkeit des Formiats in Bezug auf seine Oxydationsfähigkeit und Ausscheidbarkeit beruhen. In dieser Hinsicht finden sich in der Literatur folgende Angaben.

Gréhant und Quinquaud <sup>2)</sup> geben an, dass Ameisensäure nach den verschiedensten Applicationsweisen unverändert in den Harn übergeht, was z. T. auch mit Schotten's <sup>3)</sup> Anschauung übereinstimmt, der bis 26 Proc. des verfütterten Formiats im Harn wiederfand. Pellacani <sup>4)</sup> hingegen meint, dass Formiat im Körper grösstentheils zerstört wird, indem er von 4 g Formiat, das per os gereicht worden war, in dem Harn des nächsten und zweitnächsten Tages 0.56 g wiederfand. Um hierüber nun zu einem entscheidenden Urtheil zu gelangen, habe ich folgende Versuche angestellt.

Versuch X. 7900 g schwerer Hund liefert am 8. 135 ccm Harn mit 0,010 Formiat. Er erhält 1,0304 g bei 100° getrockneten Formiats in 30 ccm Wasser.

Am 9. und 10.	liefert er	225 ccm Harn mit	0,071 Formiat
= 10.	=	= 95	= = = 0,019 =
= 12.	=	= —	= = = 0,008 =

1) Pflüger's Archiv. Bd. II.

2) Compt. rend. Vol. CIV. p. 437.

3) Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. VII. S. 375.

4) Ricerche ulteriori sopra alcune condizioni di autointossicazione etc. S. A. a. der Terapia moderna 1890. p. 12.