

About the effects of methyl alcohol

By Carla Egg

Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 57, 5, 1927

Since attention has been drawn to the strong and almost disastrous toxicity of MeOH 25 years ago, one might have hoped that related intoxications could be prevented. Unfortunately that is not the case: There have been numerous intoxications in Westfalen [county in Germany] only a few months ago, some even fatal. These poisonings can be related without doubt to the consumption of brandy/spirit containing methanol. Again, it is shocking to see how little methanol can be toxic: One woman died in Muenster, Westfalen, after having drunk 6 schnapps with a methanol content of 20vol%. That means that only 30 to 40g of methanol caused the death of a otherwise healthy woman.

Hence, the toxicity of methanol is even greater than assumed previously. This gives rise to questioning the very reason for methanol's toxicity. Even an experienced toxicologist like *Gadamer* assumed that the toxicity was due to impurities.

This assumption has essentially been proved to be wrong on the basis of toxicological experiments with animals. The severe series of intoxications in Hamburg in 1922 was caused by almost pure methanol from America.

It has been suggested that the toxicity of methyl alcohol results from the metabolism of methyl alcohol in the body to formic acid. There is no doubt about the toxicity of formic acid which is barely combustible. Still, results from experiments with animals are contradictory to the assumption that methyl alcohol needs to be oxidized first to be toxic. That is mainly because methanol poisoning is not a typical acid poisoning not to mention a formic acid poisoning. It has not been possible to prove a sufficiently high transformation of methyl alcohol to formic acid, either. Additionally, assuming a formic acid poisoning therapeutic attempts, like utilization of sodium bicarbonate, have failed to successfully save lives.

Actually most salts of formic acid are non toxic and the acid itself is not a strong acid. With the dissociation constant of 2.05×10^{-4} it is even less acidic than malic acid (4×10^{-4}) or tartaric acid (9.7×10^{-4}). Experiments performed in our laboratory showed that the juices of sour apples and lemons are much more acidic. Thus, the acidity of formic acid does not explain the toxicity of methyl alcohol. Recently *F. Leuthardt* explored the acidity of different fruits. It is interesting to compare his figures with those relevant to this study. The amount of acid that may result from conversion of the possibly lethal amount of 8 g methanol equals approximately that of malic or tartaric acid contained in 400mL grape juice. Taking

into account the buffering properties of grape juice one would have to drink approximately 3.7L to get an equivalent of the maximal proton concentration derived from 8 g methanol. It is very likely that this amount has been consumed without leading to death. Also it has to be considered that the oxidation of methanol to formic acid would neither be complete nor very fast.

If the crucial point is not the proton concentration (formic acid can just be described as a medium strong acid) it may be related to the fact, that formic acid is hardly combustible and thus acts rather as an inorganic acid. I believe that this is the most important point for its toxicity. Methyl alcohol belongs to the group of compounds with just one carbon atom. These compounds like formaldehyde or formic acid have in common that they are very slowly oxidized in animal metabolism. Methyl alcohol is a poison as is ethyl alcohol with seemingly less harmful, though much more dangerous, toxicity. It is seemingly less harmful because of its less intense narcotic effect (*Fuehner*) and effects on the heart (*Spiro*) in comparison to ethanol. It is well known that the narcotic effects of an alcohol increase with the number of carbon atoms (*Richardson's Rule*). That is why methyl alcohol is a weaker narcotic than ethyl alcohol. Perhaps the woman who died after having consumed 6 methanol containing schnapps would have become inebriated sooner and thus stopped earlier if the drinks had contained pure ethanol with no methanol. It is exactly the low acute toxicity of methyl alcohol that makes it so dangerous (similarly the danger of CO poisoning is that the gas is odorless and thus defensive reactions of the body are not triggered or too late).

Indeed all experiments confirm that methyl alcohol is slow to metabolize and that 48 h after death more than a third of the consumed alcohol is still traceable in the body. Methyl alcohol shares the property of an inorganic compound being hardly combustible and accumulates in the body like an organic compound. Since methyl alcohol will not be oxidized - according to *Pohl (Biochem. Zschr., 127,66)* hardly 0.5% of the supposedly toxic formic acid are formed - and thus no toxic products will be formed it is possibly the physico-chemical properties of methyl alcohol that account for its toxicity. Even more so since it circulates in higher concentrations in the body than other aliphatic alcohols. If methyl alcohol acts as a strong neurotoxin one has to consider the fact that it is a good solvent for phosphatides and steroids. This is well known for lecithin. For steroids it was recently found that almost 2g of cholesterol may be dissolved in methanol at 40°C. Even more important to me seems to be the following fact: Methyl alcohol contains a hydroxyl group and thus an oxygen with valence electrons. This is the reason why alcohols easily form complex salts with many substances. Many complex salts are known from methyl alcohol with inorganic metal compounds. It

crystallizes with sodium, magnesium, calcium, aluminum, copper, iron etc to form double salts. Knowing the significance of these elements for living animals, their fixation must be of tremendous consequence especially for fermentative processes. To confirm the assumption I investigated the effect of methyl alcohol on iron catalyzed oxidation processes. The fundamental significance of heavy metal catalysis (in particular the one of iron) has been described recently by *Warburg, Meyehof et al.*. I did find indeed that iron ions will be bound in a complex with methyl alcohol in such ways that it is incapable to catalyze typical oxidation processes. It seems that iron is bound in an easily reversible form which is of physiological interest for hydrocyanic acid poisoning. The oxidation of a number of compounds which are catalyzed by iron ions will be retarded or inhibited.

Guajak reaction:

The color of water with a drop of alcoholic Guajak solution and a droplet of diluted Fe(II) sulfate solution changes to blue after adding a drop of diluted H₂O₂ because of the oxidation of Guajak. Control samples containing methanol and ethanol respectively instead of water stay colorless.

Benzidine reaction:

The color of water to which an alcoholic solution of benzidine and diluted Fe(II) sulfate solution have been added changes to blue after addition of diluted H₂O₂ because of the oxidation of benzidine. No oxidation was observed when using methanol or ethanol instead of water or even a mixture of up to 75% water plus 25% alcohol. Using a mixture containing less than 25% alcohol only a slight change of color was observed with ethyl alcohol leading to faster reaction than methyl alcohol.

Indigo reaction:

The decolorization of indigo in water containing a bit of Fe(II) sulfate with H₂O₂ is retarded effectively by adding methanol or ethanol. In contrast to the benzidine reaction ethanol is the stronger inhibitor as can be seen from the results from the following experiments.

[Table with experimental details]

Phenol reaction:

A diluted solution of phenol containing Fe(II) sulfate changes its color to green after adding H_2O_2 (oxidation to catechol). The reaction is inhibited effectively by adding methanol or ethanol up to a ratio of only 0.1 alcohol and 0.9 of water. If less alcohol is used oxidation occurs. Again, the inhibitory effect of ethyl alcohol is higher than that of methyl alcohol. It seems possible that the inhibition of the described oxidations in alcohol solutions may be caused by the fact of alcohol being a solvent for benzidine, guajak and phenol. With water these substances would form a dispersion and Fe(II) could catalyze oxidation only after adsorption to this dispersed phase. That this does not have to be the case may be shown by experiments with aqueous solutions of benzidine hydrochloride.

[Table with experimental details]

Though oxidation is not completely inhibited by methyl alcohol or ethyl alcohol the important fact is that the oxidation step indicated by the blue color is skipped. This step is related to biological oxidations such as blood analysis of faces. According to these experiments inhibition of adsorption does not occur. Therefore the inhibition of oxidation can be inhibited by alcohol forming a complex with the otherwise catalytically active iron. Masking of heavy metal ions does not generally cause inhibition of catalytic activity as can be seen from the following example: An aqueous solution of phenylene diamine and α -naphthol will be readily oxidized by the atmospheric oxygen to form indophenol blue. *E. Wenheimer* interpreted this reaction as heavy metal catalysis. This reaction can be inhibited reversibly by adding hydrocyanic acid. Adding heavy metal salts resumes the reaction. Oxidation of a solution of α -naphthol and phenylene diamine is faster in the presence of copper than oxidation of a copper free solution. Oxidation will be increased even more by adding potassium cyanide. Interestingly, it depends on the order in which the ingredients are added. Increased reactivity can only be observed when adding potassium cyanide after addition of copper salts whereas a mixture of copper and potassium cyanide solutions has no increasing effect in aqueous solution of phenylene diamine and α -naphthol. Apart from this, the catalytic effect is only a temporary one. Applying ideal ratios and concentrations of the reagents

[Table with experimental details a) and b)]

the purple color of b) is more intense than the one of a) at first. After 30 seconds the intensity of a) increases and eventually exceeds the one of b). This may be explained as follows: Mixing copper and cyan ions yields a complex of less structured, thus high energy and with

strong catalytic properties. Over the time a more stable complex is formed that has lost its catalytic effect. This describes a general principal of chemical and physico-chemical reactivity of disordered systems that is important for biological processes (such as fermentation).

Similar effects as for metal cyanide catalysis are to be observed for the accelerated oxidation by copper and alcohol.

Methanol and ethanol on their own slightly inhibit the oxidation of the (copper free) phenylene diamine and α -naphtol mix. The alcohols increase both Cu and Cu/cyanide catalysis. Again, the order of ingredients is important as can be seen from the following experiments.

[Table with experimental details]

In 2a)+b) and 3a)+b) the intensities invert. The similarities of the reactivity of the two alcohols *in vitro* correspond to their similarities of their toxicological characteristics. The higher toxicity of the methyl compound is a result of its greater resistance against degradation. Methyl alcohol remains longer in the organism and in higher concentrations than ethyl alcohol. *Th. V. Fellenberg* (Bern, Switzerland) has repeatedly found high and toxicologically relevant amounts of methyl alcohol in fruit wine distillates, released during fermentation from pectins. It is thus important to easily identify methyl alcohol. I myself successfully applied the following method occasionally:

Identification of methyl alcohol in the presence of ethyl alcohol

Methanol and ethanol differ mainly in their property of residue formation with ammonium sulfate (*Spiro, 1921*).

Shaking ethanol with the same volume of 22% ammonium sulfate solution (1:1) yields two separate phases; an aqueous at the bottom and an alcoholic water mix at the top. Immediate precipitation occurs when using methyl alcohol instead. Based on this behavior *E. Meurice* developed a method to identify methanol in ethanol (*Ch Zbl 1924, I, 519*). Still, fast and clear results are only obtained for $\geq 5\%$ methyl alcohol. The limit of detection may be shifted to concentrations as low as 1% methyl alcohol because of its property to aid emulsification of water in alcohol.

Combining and shaking solutions of 2mL ethanol and 2mL ethanol / 1% methanol respectively with 2mL 22% ammonium sulfate solution each results in fast and simultaneous

separation of phases/layers. The volume of the lower clear aqueous solution is approximately a quarter of the alcohol containing top one. Addition of 10 droplets of water (3 drops = 0.1mL) and subsequent shaking yields differences in separation of the phases: In the case of ethanol bigger droplets are formed which combine soon at the bottom in the aqueous phase. The separation of phases in the methyl alcohol containing mixture is retarded. This difference is more obvious after adding 12 droplets:

[...]

Using 76% alcohol instead of 95% no separation of phases can be observed (1 alcohol : 1 ammonium sulfate) when mixing one volume of alcohol and one volume ammonium sulfate solution. Whereas separation is achieved when applying a different ratio (2 alcohol : 1 ammonium sulfate solution)

Here, the differences of emulsification are most intense after adding 6 and 7 droplets. In the case of the methyl alcohol sample the 7th droplet usually led to the formation of emulsion.

When applying this method an alcoholic solution of the same specific weight as the sample has to be used for the control samples. To test alcoholic beverages alcohol has to be separated by distillation prior to analysis. Because of being hardly combustible and its tendency of forming complexes, methyl alcohol acts as an inorganic poison in the organism. It seems to be rational to regard methanol as such a toxin in therapy. Attempts to convert the alcohol into a non toxic compound seem to be hopeless. Therefore, the aim must be to accelerate its retarded elimination, seemingly by utilizing infusions of an alkaline salt solution with strong diuretic effects.

seine Augen und seine Finger zu brauchen, zu hören und zu fühlen, so steht er später in der Praxis hilflos da. Kann er nicht fühlen, eine Luxation nur mit Hilfe des Röntgenbildes feststellen, so wird er sich nicht verwundern dürfen, wenn die Leute zum Quacksalber laufen, der die Diagnose auch ohne Röntgenapparat stellt. Gerade weil wir in den Kliniken die Laboratoriumsmethoden ausarbeiten und prüfen, müssen wir uns angewöhnen, dem Studierenden zeigen, was er auch ohne Laboratorium erkennen kann. Als der Arzt noch kein Laboratorium hatte, in dem Röntgenbild zu seiner Verfügung hatte, bildete er die Diagnose durch sorgfältige Untersuchung und Beobachtung um so viel besser aus. Freilich haben wir besseres zu tun, als die schon erwähnten Pulsqualitäten der alten chinesischen Medizin zu kopieren. Der heutige Arzt darf aber trotzdem seine elementaren diagnostischen Fähigkeiten nicht durch Nichtgebrauch verlernen.

Wenn dann das Laboratorium benützt wird, so muß die Untersuchung auch so vorgenommen werden, daß sie den gewünschten Erfolg wirklich geben kann. Dazu gehört richtige Entnahme des Materials auf Grund einer klaren Fragestellung — also schon ein Stück geistiger Arbeit — Orientierung des Laboratoriums durch den Arzt über den besondern Zweck der Untersuchung. Ein gut organisiertes Laboratorium, auf dem Gebiet der Organisation ist uns Amerika zweifellos überlegen. Der amerikanische, systematische Ausbau der Laboratoriumsdiagnostik, der am ausgesprochensten in Rochester und Cleveland unter Mayo's und unter Crile zum Ausdruck kommt, hat allerdings in der Überschätzung des Laboratoriums nichts zu tun, so lange es sich um die Frage handelt, was er sein soll, nämlich das Mittel zum Zweck. So lange die Laboratoriumsresultate nur auf Grund einer sorgfältigen klinischen Untersuchung verwertet werden. Der Arzt muß sich hat, gut durchgeführt, den Vorteil, die technischen Anforderungen auf ein Minimum einzuschränken, aber auch den Nachteil, die Fühlung zwischen Arzt und Laboratorium zu beeinträchtigen. Gerade diese Fühlung ist aber die Vermeidung von Fehlschlüssen ganz besonders wichtig, und manche irrtümliche Beurteilung eines lakonisch mitgeteilten Befundes könnte durch eine Verhütung werden. Die günstigsten Bedingungen für technische Zuverlässigkeit einerseits und Kontakt mit dem Arzte andererseits dürften darum gut eingerichtete, mittelgroße Laboratorien bieten, wie sie im allgemeinen auch uns zur Verfügung stehen.

Machen wir von ihnen und vom Laboratorium überhaupt Gebrauch, der unsern Kranken am besten frommt? Die Antwort kann eine allgemeine sein und ist als solche in unsern Ausführungen enthalten. Es muß sie aber auch jeder für sich geben, wenn er in seiner Arbeit den richtigen Kurs einhalten will. Sein Werk von dieser Seite her zu prüfen, ist für den Hörer wie für den Sprecher gleichermaßen von Wert. Zu dieser Prüfung hat zu geben, war der Zweck unseres Vortrages.

(aus der Physiologisch-chemischen Anstalt der Universität Basel.)

Zur Kenntnis der Methylalkohol-Wirkung.¹⁾

Von Carla Egg.

Nachdem vor anderthalb Dezennien die Aufmerksamkeit auf die starke, geradezu katastrophale Giftigkeit des Methylalkohols gelenkt war, hätte man hoffen dürfen, daß bei der klaren Erkenntnis der Sachlage es leicht möglich sein müßte, daß künftigartige Vergiftungsfälle vermieden würden. Dem ist jedoch leider nicht so, sind doch z. B. vor wenigen Monaten wieder in Westfalen zahlreiche Vergiftungs- und Todesfälle vorgekommen, die ebenfalls auf den Genuß von Methylalkohol-haltigem Branntwein zurückgeführt werden müssen. Wiederum sieht man bei den Vergiftungsfällen mit Schrecken, in wie kleiner Dosis bereits der Methylalkohol giftig wirken kann, so starb eine Frau in Westfalen, die sechs Schnäpse mit einem Gehalt von etwa 20 Volumenprozent Methylalkohol getrunken hatte, d. h.

¹⁾ Aus einer von der mediz. Fakultät in Basel gekrönten Preisarbeit über „Lösungsgleichgewichte im Organismus“).

es haben höchstens 30—40 g Methylalkohol den Tod einer bis dahin gesunden Frau herbeigeführt.

Die Giftigkeit dieses Alkohols ist also sehr viel größer als man bisher angenommen hatte, und um so mehr drängt sich die Frage auf, worauf denn eigentlich die Giftigkeit beruhe; selbst ein so erfahrener Pharmazeut und Toxikologe wie *Gadamer* führte noch die Giftigkeit des Methylalkohols auf Verunreinigungen zurück, etwas, was man doch wohl durch die toxikologischen Tierversuche als widerlegt ansehen kann. Die schwere Hamburger Vergiftungsserie im Jahre 1922 entstand durch den Genuß von amerikanischem, fast chemisch reinem Methylalkohol.

Man hat versucht, die Giftigkeit des Methylalkohols darauf zurückzuführen, daß aus ihm im Organismus Ameisensäure entsteht, die ihrerseits stark giftig sei. Nun ist ja an der Giftigkeit der Ameisensäure, die schwer verbrennlich ist, nicht zu zweifeln. Aber die Tierversuche widersprechen dem durchaus, daß der Methylalkohol erst nach seiner Oxydation und nur durch diese giftig sei, denn weder ist die Methylalkoholvergiftung eine typische Säure- oder gar eine Ameisensäurevergiftung, noch ist bisher jemals der Versuch gelungen, eine ausreichende Umwandlung von Methylalkohol in Ameisensäure nachzuweisen, noch endlich haben sich auf Grund dieser Annahme unternommene therapeutische Versuche, z. B. Darreichung von Natriumbikarbonat, bisher einen sicher lebensrettenden Erfolg erzielt. Die Ameisensäuren Salze sind sogar im wesentlichsten ungiftig, und die Ameisensäure selbst ist keine starke Säure. Mit ihrer Dissoziationskonstante $2,05 \cdot 10^{-4}$ ist sie weniger sauer als die Äpfelsäure mit dem Werte $4 \cdot 10^{-4}$ oder als die Weinsäure mit $9,7 \cdot 10^{-4}$. Versuche in unserem Laboratorium haben z. B. ergeben, daß der Saft der sauren Äpfel oder Zitronen erheblich stärker sauer ist. Es kann also nicht die Säuerung der ~~Äpfel~~ entstehenden Ameisensäure sein, welche die Giftigkeit des Methylalkohols erklärt. *F. Leuthardt* hat kürzlich zu anderen Zwecken in unserer Anstalt die Säuerung verschiedener Früchte untersucht. Es ist interessant, seine Zahlen mit den hier in Betracht kommenden zu vergleichen. Die aus 8 g Methylalkohol, einer gelegentlich tödlichen Dosis, entstehende Säuremenge entspricht ungefähr derjenigen Menge nicht gebundener, d. h. freier Äpfel- oder Weinsäure, die in 400 ccm reifem Traubensaft enthalten ist. Berücksichtigt man jedoch die im Traubensaft enthaltene Pufferung, so würde die aus 8 g Methylalkohol maximal entstehende Wasserstoffionemenge in ungefähr 3,7 l Traubenmost enthalten sein. Eine solche Menge dürfte schon manchmal getrunken worden sein, ohne je akut zum Tode geführt zu haben. Zu berücksichtigen ist aber noch, daß die Oxydation des Methylalkohols zur Säure weder quantitativ noch sehr schnell von staten geht.

Nicht die Säuremenge könnte eine Rolle spielen, da ja die Ameisensäure immerhin nur eine kaum mittelstarke Säure ist, sondern ihre Schwerverbrennlichkeit, daß sie sich somit fast wie eine anorganische Säure verhält. Damit komme ich zu dem Punkt, der mir für die Giftigkeit der zunächst wichtigste erscheint.

Der Methylalkohol gehört zur Methanreihe, zu den Verbindungen mit einem Kohlenstoffatom, die sich sämtlich, wie z. B. auch Formaldehyd und Ameisensäure, dadurch auszeichnen, daß sie im tierischen Organismus sehr schwer verbrennbar sind. Der Methylalkohol ist ein Gift wie der Äthylalkohol, hat aber eine scheinbar harmlosere, dennoch aber sehr viel gefährlichere Giftwirkung. Eine scheinbar harmlosere deswegen, weil seine Herzwirkung (*Spiro*) und narkotische Wirkung (*Fühner*) geringer ist als die des Äthylalkohols. Bekanntlich nimmt die narkotische Wirkung der Alkohole mit der Anzahl der Kohlenstoffatome in geometrischer Progression zu, darum ist der Methylalkohol ein viel schwächeres Betäubungsmittel als der Äthylalkohol. Vielleicht hätte die Frau, die den sechs methylalkoholhaltigen Schnäpsen erlegen ist, von einigen nur äthylalkoholhaltigen schneller einen Rausch bekommen und darum weniger getrunken. Gerade in der Schwäche der akut toxischen Wirkung liegt zum Teil die große Gefahr des Methylalkohols. (Genau so wie die große Gefahr des Kohlenoxyds dadurch gesteigert ist, daß es geruchlos ist und dadurch Abwehrreaktionen des Körpers dagegen gar nicht oder nur verspätet eintreten.) Alle Versuche haben bisher in der Tat

* 305

EGG

übereinstimmend ergeben, daß sich der Methylalkohol am Stoffumsatz kaum beteiligt, und daß 48 Stunden nach dem Tode noch mehr als $\frac{1}{2}$ des genossenen Methylalkohols im Körper direkt nachweisbar waren. Er teilt mit den anorganischen Verbindungen die Schwerverbreitbarkeit, mit den organischen, daß er gestapelt werden kann. Er häuft sich also im Körper an und dadurch muß seine Giftigkeit erklärt werden.

Es kommen daher für die Giftigkeit des Methylalkohols im Organismus, da der Stoff nicht verbrannt werden kann, (in die angeblich so giftige Ameisensäure geht nach den Versuchen von Pohl (Bioch. Zechr. 127, 66) kaum $\frac{1}{2}\%$ über); also auch keine toxischen Umwandlungsprodukte bildet, seine physikalisch-chemischen Eigenschaften in Betracht, um so mehr, da er in größerer Menge, bezw. in höherer Konzentration im Körper zirkuliert als andere aliphatische Alkohole. Wenn der Methylalkohol ein starkes Nervengift ist, so ist zur Erläuterung die Tatsache heranzuziehen, daß er für Phosphatide und für Sterine ein gutes Lösungsmittel ist, für Lecithine ist das längst bekannt, für Sterine land jüngst Erlandsen, daß eine Lösung von Cholesterin in Methylalkohol bei 40° fast 2 g Cholesterin enthält.

Noch wichtiger aber scheint mir folgende Tatsache zu sein: der Methylalkohol enthält die OH-Gruppe und darum ein mit Nebenvalenzen stark versehenes Sauerstoffatom. Die Alkohole bilden daher leicht mit sehr viel Substanzen Komplexsalze, vom Methylalkohol sind viele solche mit anorganischen Metallverbindungen bekannt, z. B. bildet er kristallisierte Doppelsalze mit Natrium, Magnesium, Calcium, Aluminium, Kupfer, Eisen usw. Bei der großen Bedeutung, die diese Elemente nun aber, wie wir jetzt wissen, für die normalen Lebensvorgänge im Tierkörper haben, muß ihre Bindung für den Ablauf gerade der fermentativen Reaktionen von der allerstärksten Folge sein. Ich habe, um mich von dieser Tatsache zu überzeugen, den Einfluß des Methylalkohols auf die durch das Ferriion katalysierten Oxydationsvorgänge untersucht; die fundamentale Bedeutung der Schwermetall- (speziell der Eisen-) Katalyse ist ja durch O. Warburg, Meyerhof u. a. in jüngster Zeitargetan. Ich habe dabei in der Tat gefunden, daß das Ferriion durch Methylalkohol komplex gebunden wird, und zwar in einer Form, durch die es unfähig wird, typische Oxydationsvorgänge zu katalysieren. Das Eisen wird offenbar in einer von jenen leicht reversiblen Formen gebunden, die für die Bedeutung der Blausäurevergiftung usw. neuerdings so hohes physiologisches Interesse gefunden haben.

Die Oxydation einer Reihe von Stoffen, die durch Ferriionen katalytisch beschleunigt wird, erfährt bei Anwesenheit von Alkohol eine Verzögerung oder Hemmung.

1. Guajakreaktion:

Wasser mit einem Tropfen alkoholischer Guajaklösung und einem Tropfen verdünnter Ferrosulfatlösung versetzt, färbt sich auf Zusatz eines Tropfens verdünnter Wasserstoffsuperoxydlösung infolge Oxydation des Guajak blau. Vergleichsproben mit Methyl- und Äthylalkohol anstatt des Wassers bleiben farblos.

2. Benzidinreaktion:

Wasser mit etwas alkoholischer Benzidinlösung und verdünnter Ferrosulfatlösung versetzt, wird bei Zusatz von verdünntem Wasserstoffsuperoxyd durch ein Oxydationsprodukt des Benzidins blau gefärbt. Bei Verwendung von Methyl- oder Äthylalkohol an Stelle von Wasser unterbleibt die Blaufärbung, und zwar konnte ein Ausfall der Benzidinreaktion auch noch bis zu einem Verhältnis von 1.5 Wasser : 0.5 Alkohol festgestellt werden. Bei noch geringerem Gehalt an Alkohol tritt die Benzidinreaktion schwach auf, bei Äthylalkohol etwas früher als bei Methylalkohol.

3. Indigooxydation:

Die Entfärbung einer wässrigen Indigoblaulösung durch Wasserstoffsuperoxyd bei Gegenwart einer Spur Ferrosulfatlösung wird durch Zusatz von Methyl- und Äthylalkohol stark verzögert. Hier wirkt im Gegensatz zur Benzidinreaktion der Äthylalkohol stärker oxydationshemmend als der Methylalkohol, wie aus folgenden Versuchen zu sehen ist:

	Indigoblau- lösung 10 ccm	H ₂ O ₂ verd. 1 Tropfen	H ₂ O verd. 1 Tropfen	
2 ccm Wasser	+	+	+	sofort Entfärbung
1 ccm Wasser + 1 ccm Methylalkohol	+	+	+	nach 3 Min. Entfärb.
1 ccm Wasser + 1 ccm Äthylalkohol	+	+	+	nach 15 Min. Entfärb.

4. Phenolreaktion auf Wasserstoffsuperoxyd:

Verdünnte Phenollösung (1:10) geht mit einigen Tropfen verdünnter Wasserstoffsuperoxydlösung und etwas Ferrosulfatlösung intensiv rot (Oxydation zu Benzoessigsäure). Methyl- und Äthylalkohol hemmen die Reaktion und zwar sehr stark. Erst bei dem Verhältnis 1:10 Alkohol:Wasser tritt die Oxydationsreaktion wieder schwach hervor. Auch bei wirkt der Äthylalkohol stärker oxydationshemmend als der Methylalkohol.

Es wäre denkbar, daß der Ausfall der beschriebenen Oxydationskatalysen in alkoholischer Lösung darauf beruhen könnte, daß der Alkohol für Benzidin, Guajak, Phenol ein Lösungsmittel ist, während den wässrigen Proben ein disperses System vorliegt, und daß das Dispersionskatalytischen Wirkungen nur nach Adsorption an diese Dispersionsphase entstehen könnte (wie z. B. auch die Wirksamkeit der Inversemoglobinase gegen die Gegenwart kolloider Stoffe gebunden ist). Gegen eine solche Möglichkeit sprechen jedoch Versuche, die mit wässriger Lösung von Benzidindihydroxyd angestellt worden sind:

	Benzidin: 1 ccm	Fe II: 1 Tropf.	H ₂ O ₂ verd. 3%	
2 ccm Wasser	+	+	+	1 Tropf. wird langsa. blau, nimmt später den gleichen roten braunen Farbton an wie b und c
2 ccm Methylalkohol	+	+	+	1 Tropf. gelblich-braun-violett
2 ccm Äthylalkohol	+	+	+	1 Tropf. gelblich-braunrot-braun-violett

Hiernach wird zwar die Oxydationsreaktion durch die Alkohole nicht aufgehoben, aber es wird, und das ist wichtig, die durch die Benzidinblaufärbung gekennzeichnete Oxydationsstufe, die zu biologischen Oxydationen (Blutuntersuchungen etc.) in Beziehung steht, nicht durchlaufen.

Es liegt nahe, diese Oxydationshemmungen durch Alkohole dahin zu deuten, daß die keine Adsorptionshemmung (O. Warburg) vorliegt, der Alkohol mit dem katalytischen Eisen eine Komplexbindung eingeht. Daß aber eine solche Maskierung des Schwermetalls nicht in allen Fällen gleichbedeutend mit einer Hemmung der Katalysewirkungen sein muß, dafür bietet das folgende Oxydationsmodell ein Beispiel:

Eine wässrige Lösung von p-Phenylendiamin und o-Naphtol wird schon durch die Luftsaure zu Indophenol blau oxydiert. F. W. Weimer hat diese Reaktion als Schwermetallkatalyse gedeutet. Der Vorgang kann durch Blausäure reversibel gehemmt werden. Durch Zusatz von Schwermetallsalzen wird in Gang gebracht werden. Eine Lösung von o-Naphtol und p-Phenylendiamin oxydiert sich auf Zusatz von Cu-Ionen oder Kupfer-Ionen rascher als eine kupferfreie Vergleichsprobe. Noch mehr aber wird die Oxydation beschleunigt durch Zusatz von Cu-Ionen und Cyanalkalium. Die Kupferkatalyse wird also durch Cyanalkalium nicht nur nicht gehemmt, sondern sogar beschleunigt. Interessanterweise ist aber diese letztere Reaktion von der Reihenfolge der Reagentienzusätze abhängig.

Die Katalyseverstärkung durch Cyanalkalium tritt nur auf, wenn zu dem Gemisch von o-Naphtol und p-Phenylendiamin Cu- und Cyanalkalium nacheinander hinzugefügt werden, läßt man aber zuerst Kupfer und Cyanalkalium aufeinander einwirken und fügt dann das Gemisch hinzu, so unterbleibt in wässriger Lösung die Verstärkung. Ferner erfährt die Katalyseverstärkung auch insofern eine Einschränkung, als sie nur einige Zeit zu beobachten ist. Bei geeigneten Konzentrationsverhältnissen der einzelnen Reagentien kann folgender Fall eintreten:

a) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Naphtolgemisch + 5 Tr. 2n KOH + 1 Tr. verd. Cu ²⁺ Lsg.	
b) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Naphtolgemisch + 2 Tr. 5nKCN + 1 Tr. verd. Cu ²⁺ Lsg.	

Im ersten Augenblick ist b) intensiver violett gefärbt als a), doch schon nach ca. 12 Minuten kehren sich die Farbenintensitätsverhältnisse um, die Färbung von a) vertieft sich weiter und stärker als die von b).

Diese Reaktionsverhältnisse lassen folgende Deutung zu: Beim Zusammentreffen von Kupferionen mit Zyanionen bildet sich zunächst ein noch wenig geordneter und daher energiereicher und stark katalysierender Komplex. Im weiteren Verlauf lagert sich dieser aber um, und es bildet sich eine stabilere Komplexverbindung unter Einfluß der katalytischen Wirksamkeit. Es handelt sich hier um ein allgemeines Prinzip der chemischen und physikalisch-chemischen Reaktionsfähigkeit ungeordneter Systeme, dem für biologische Prozesse (fermentative) eine große Bedeutung zukommt.

In gleiche Linie mit der Metallvankatalyse ist die Beschleunigung der Oxydationsreaktion durch Kupfer + Alkohol zu setzen. Methyl- und Äthylalkohol hemmen die Reaktion zwar schwach, die Oxydation des (Guiracis) Naphtol-Phenylendiaminmischens. Sie verstärken aber die Katalyse sowohl durch Kupfer als auch durch Kupfer + Cyan. Bei letzterem ist auch hier der Einfluß der Reihenfolge des Reagentienzusatzes zu bemerken, wie aus den folgenden Versuchen II und III hervorgeht.

a) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
b) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
c) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
d) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
e) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
f) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
g) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
h) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
i) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
j) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
k) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
l) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
m) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
n) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
o) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
p) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
q) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
r) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
s) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
t) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
u) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
v) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
w) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
x) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
y) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
z) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	

Das Na Acetat w

a) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
b) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
c) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
d) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
e) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
f) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
g) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
h) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
i) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
j) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
k) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
l) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
m) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
n) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
o) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
p) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
q) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
r) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
s) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
t) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
u) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
v) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
w) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
x) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
y) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	
z) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Na Acetat	

Wie 2 a

Wie 2 b

III.

Wiederholt man die Versuchsreihe in der Weise, daß man zu

Kupfer und Cyanalkalium resp. KOH und dann erst das NG. hinzu-

1 a) wird langsa. intensiver violett

b) schwach rosa

2 a) mittelstark violett

2 b) intensiver violett

3 a) wie 2 a)

3 b) wie 2 b)

In 2 und 3 a) und b) kehren sich mit der Zeit die Farbenintensitäten um, a) wird intensiver violett als b).

Der Ähnlichkeit der beiden Alkohole in ihrer Reaktions-

in vitro entspricht ihr ähnliches toxisches Verhalten,

großen Giftigkeit der Metallverbindungen ist eine Folge

deren geringere Zerfallsbarkeit, der Methylalkohol kürzere

Organismus länger und in höheren Konzentrationen als

Äthylalkohol

Da Th. v. L. in Bern wiederholt in Obstweindestill-

erische, biologisch nicht unbedenkliche Mengen Me-

thylalkohol gemittelt (Bioch. Zechr. 85/45; 1917), da die Pek-

stoffe bei der Gärung wohl regelmäßig Methylalkohol liefern,

ist wichtig, daß wir eine Reihe von Verfahren besitzen, um

Methylalkohol leicht nachzuweisen (Dénigès: Compt. rend.

822). Mir selbst hat sich bei gelegentlichen Untersuchungen

die folgende Methode gut bewährt:

Nachweis von Methylalkohol neben Äthylalkohol:

Methylalkohol und Äthylalkohol unterscheiden sich wes-

lich von einander in ihrem Fällungsvermögen gegen Ammonium-

sulfatlösung (Spirto 1921).

- 1 cem Wasser + 5 Tr. NG. + 5 Tr. Na Acetat
+ 1 Tr. verd. Cufösung kräftig rosa
- 2 a) 1 cem Methylalkohol + 5 Tr. NG. + 5 Tr. Na Acetat schwach. rosa als 1 a
- b) 1 cem Methylalkohol + 5 Tr. NG. + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Cu intensiv violett
- 3 a) 1 cem Aethylalkohol + 5 Tr. NG. + 5 Tr. Na Acetat wie 2 a
- b) 1 cem Aethylalkohol + 5 Tr. NG. + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. Cu intensiv violett
- Mit NG. wird ein Gemisch von 0,1 g p-Phenyldiamin HCl und 0,15 g α -Naphthol in 100 cem Wasser bezeichnet. Das Na Acetat wurde zum Abstumpfen der HCl zugesetzt.

II.

- 1 cem Wasser + 5 Tr. NG. + 1 Tr. Cu. + 1 Tr. 7n KOH kräftig rosa
- 1 cem Wasser + 5 Tr. NG. + 1 Tr. Cu. + 1 Tr. in KCN intensiv rotviolett
- 1 cem Methylalkohol + 5 Tr. NG. + 1 Tr. Cu. + 1 Tr. in KOH intensiv violett
- 1 cem Methylalkohol + 1 Tr. NG. + 1 Tr. Cu. + 1 Tr. in KCN intens. violett als 2 a
- 3 a) 1 cem Aethylalkohol + 5 Tr. NG. + 1 Tr. Cu. + 1 Tr. in KOH wie 2 a
- b) 1 cem Aethylalkohol + 5 Tr. NG. + 1 Tr. Cu. + 1 Tr. in KCN wie 2 b

III.

Wiederholt man die Versuchsserie in der Weise, daß man zuerst Kupfer und Cyankalium resp. KOH und dann erst das NG. hinzufügt, so erhält man folgendes Resultat:

- 1 a) wird langsam intensiv violett.
b) schwach rosa.
- 2 a) mittelstark violett.
b) intensiv violett.
- 3 a) wie 2 a)
b) wie 2 b).
- In 2 und 3 a) und b) kehren sich mit der Zeit die Farbenintensitäten um, a) wird intensiver violett als b).

Der Aehnlichkeit der beiden Alkohole in ihrer Reaktionsweise in vitro entspricht ihr ähnliches toxiologisches Verhalten, die größere Giftigkeit der Methylverbindungen ist eine Folge von deren geringerer Zerstörbarkeit, der *Methylalkohol kursiert im Organismus länger und in höheren Konzentrationen als der Aethylalkohol.*

Da Th. v. Fellenberg in Bern wiederholt in Obstweindestillaten erhebliche, toxiologisch nicht unbedenkliche Mengen Methylalkohol gefunden hat, (Bioch. Zschr. 85, 45; 1917), da die Pektinstoffe bei der Gärung wohl regelmäßig Methylalkohol liefern, ist es wichtig, daß wir eine Reihe von Verfahren besitzen, um den Methylalkohol leicht nachzuweisen (Dénigès: Compt. rend. 150, 822). Mir selbst hat sich bei gelegentlichen Untersuchungen auch die folgende Methode gut bewährt:

Nachweis von Methylalkohol neben Aethylalkohol:

Methylalkohol und Aethylalkohol unterscheiden sich wesentlich von einander in ihrem Fällungsvermögen gegen Ammoniumsulfatlösung (Spiro 1921).

Schüttelt man gleiche Volumen beider Alkohole je mit dem gleichen Volumen (1:1) 22prozentiger Ammonsulfatlösung, so bilden sich beim Aethylalkohol zwei klare Phasen, eine wäßrige unten und alkoholisch-wäßrige oben. Beim Methylalkohol dagegen scheidet sich sofort ein dichter Kristallbrei aus. Auf dieses Verhalten begründet E. Maurice eine Methode zum Nachweis von Methylalkohol in Aethylalkohol (Ch. Zbl. 1924, I, 519).

Rasche und scharfe Resultate erhält man nach dieser Methode jedoch nur herab bis zu einem Gehalt von 5% Methylalkohol. Die Grenze des Nachweises läßt sich aber bis zu einem Gehalt von 1% Methylalkohol verschieben auf Grund der Eigenschaft des Methylalkohols, die *Emulgierung von Wasser in Alkohol zu begünstigen.*

Versetzt man 2 cem reinen Aethylalkohol (1) und 2 cem Aethylalkohol der 1% Methylalkohol enthält (2) mit je 2 cem 22% Ammoniumsulfatlösung und schüttelt einige Male kräftig um, so tritt in beiden Gläsern rasch und gleichzeitig Phasenscheidung ein. Die untere klare wäßrige Schicht beträgt $\frac{1}{4}$ der oberen alkoholischen. Setzt man nun zu beiden Gläsern 10 Tropfen Wasser (3 Tropfen = 0,1 cem) und schüttelt beide einige Male gleichmäßig um, so bemerkt man einen Unterschied in der Phasenscheidung. Bei reinem Aethylalkohol entstehen größere Tropfen, die sich bald unten zu wäßriger Phase sammeln. Bei der mit Methylalkohol versetzten Probe ist die Phasenausscheidung verzögert. Noch deutlicher wird der Unterschied bei Zusatz von 12 Tropfen Wasser. In Glas (1) bildet sich nach ca. 1 Minute die wäßrige Schicht aus, während

einphasiges System über, klare Lösung, während in (1) noch eine Emulsion besteht.

Bei einem Gehalt von 2% Methylalkohol trat die Auflösung ebenfalls beim 13. Tropfen ein. Bei 3,4 und 5% Methylalkohol vollzog sie sich schon beim 11. Tropfen.

Verwendet man statt des 25prozentigen Alkohols 76prozentigen, so entsteht beim Verhältnis 1 Alkohol: 1 Ammoniumsulfatlösung noch keine Phasentrennung, beim Verhältnis 2 Alkohol: 1 Ammonsulfatlösung bilden sich zwei Schichten. Hierbei treten die Unterschiede in der Emulgierung am prägnantesten beim 6. und 7. Tropfen auf. Beim 7. Tropfen erfolgt gewöhnlich Phasenausscheidung in der methylalkoholhaltigen Probe.

Bei der Ausführung dieser Bestimmung muß zur Kontrolle ein Alkohol von gleichem spezifischem Gewicht wie das der Versuchslösung verwendet werden. Zur Prüfung alkoholischer Getränke ist der Alkohol zunächst durch Destillation zu isolieren.

Durch seine Schwerverbreitlichkeit und Neigung zur Komplexbildung verhält sich der Methylalkohol im Organismus wie ein *amorphisches Gift*. Auch für die *Therapie* dürfte es das rationellste sein, den Methylalkohol als ein solches Gift anzusehen. Versuche, ihn in eine ungiftige Verbindung überzuführen, erscheinen einstweilen aussichtslos. Es kann nur darauf ankommen, seine an sich nur verzögert eintretende Eliminierung zu beschleunigen, was, wie es scheint, am besten durch stark diuretisch wirkende Infusion alkalischer Salzlösungen gelingt.

Aus der chirurgischen Abteilung der kantonalen Krankenanstalt Aarau (Chefarzt: Dr. Eugen Bircher).

Ueber kongenitale Missbildungen des menschlichen Extremitätenskeletts. mit Röntgenbildern.

Von Dr. P. F. Nigst, Bern.

Allgemeiner Teil.

I. Normale Entwicklung der Extremitäten.

Bevor ich auf den Gegenstand, dem diese Arbeit gewidmet ist, selbst eingehe, scheint es mir zweckmäßig, einige Bemerkungen über die normale Entwicklung der menschlichen Gliedmassen vorausszuschicken.

Man erkennt die Anlage der Extremitäten beim Menschen in der zweiten Hälfte der dritten Embryonalwoche, wo sie als kleine Höcker der Extremitäten- oder *Wolff'schen Leiste* erscheinen. Letztere besteht aus Ektoderm und Mesoderm und verläuft an der lateralen Körperwand unmittelbar ventral von der Urwirbelreihe. Zuerst tritt der Armhöcker in der Höhe der untern Hals- und der obren Brustsegmente auf; ihm folgt etwas später der Beinhöcker im Bereich der Lenden- und der oberen Kreuzsegmente. In der 4. Woche bilden die Extremitäten abgeplattete Stummel ohne jegliche Gliederung. Schon im Anfang der 5. Woche läßt sich die Handanlage als rundliche, schaufelartige Platte erkennen, mit dickerer Mitte und dünnerem Randsaum. Der dünnere Stiel krümmt sich in der Mitte, die Ellenbogenanlage markierend. Am dünnen Handrand treten bald durch 4 radiär stehende Furchen getrennte strahlenartige Wülste auf, die ersten Andeutungen der Finger. Bald verlängern sich dieselben und springen knospenartig über den übrigen Rand vor, der schwimmlautartig die Fingeranlage verbindet.

Die Entwicklung der untern Extremitäten geht in ähnlicher Weise vor sich, doch treten die Differenzierungen stets etwas später auf, so zeigt sich die ungegliederte Fußplatte erst, wenn die ersten Fingerstrahlen schon angedeutet sind. Die Zehenanlagen trennen sich erst von einander am Ende des zweiten Embryonalmonats bei 17,5 bis 19 mm langen Embryonen. Nach Retzius (1904) zeigt sich ungefähr zu derselben Zeit auch die Fersenanlage als eckiger Höcker. In der 6. Woche sind die drei Hauptabschnitte der Extremitäten zu erkennen, indem sich noch das proximale Stück durch eine Querrinne in Ober- und Unterarm, Ober- und Unterschenkel gesondert hat. In der 7. Woche findet man an den Spitzen der Finger krallenartige, aus Epidermiszellen bestehende Ansätze, die Urnägel. Das Gerüst der Gliedmassen entwickelt sich aus einem bindegewebigen Blastem, aus welchem Knorpel hervorgeht, welcher wiederum in bekannter