

... seine Augen und seine Finger zu brauchen, zu hören und zu fühlen, so steht er später in der Praxis hilflos da. Kann er ein Röntgenbild, eine Luxation nur mit Hilfe des Röntgenbildes machen, 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, im 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 Zweck wirklich geben kann. Dazu gehört richtige Entnahme des Materials auf Grund einer klaren Fragestellung — also schon ein Stückes geistiger Arbeit — Orientierung des Laboratoriums durch den Arzt über den besondern Zweck der Untersuchung. Ein wirklich gut organisiertes Laboratorium, auf dem Gebiet der Organisation ist uns Amerika zweifellos überlegen. Der systematische, systematische Ausbau der Laboratoriumsdiagnostik, der am ausgesprochensten in Rochester und Cleveland unter Mayo's und unter Crile zum Ausdruck kommt, hat allerdings über die Überschätzung des Laboratoriums nichts zu tun, so lange es nicht bleibt 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 die Arbeit hat, gut durchgeführt, den Vorteil, die technischen Anforderungen auf ein Minimum einzuschränken, aber auch den Nachdruck auf die Fühlung zwischen Arzt und Laboratorium zu betonen. Gerade diese Fühlung ist aber die Vermeidung von Fehlschlüssen ganz besonders wichtig, und manche Irrtümliche Vermeidung eines lakonisch mitgeteilten Befundes könnte durch die 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 einen 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 ist zu geben, war der Zweck unseres Vortrages.

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

### Zur Kenntnis der Methylalkohol-Wirkung.<sup>1)</sup>

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 künftig ähnliche 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 diesen 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 ungefähr 20 Volumenprozent Methylalkohol getrunken hatte, d. h.

<sup>1)</sup> 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 entstehe, 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 die Grund dieser Annahme unternommene therapeutische Versuche, z. B. Darreichung von Natriumbikarbonat, bisher einen sicher lebensrettenden Erfolg erzielt. Die Ameisensauren 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 aus 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 Wasserstoffionmenge 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 statten 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 Aethylalkohol, hat aber eine scheinbar harmlosere, dennoch aber sehr viel gefährlichere Giftwirkung. Eine scheinbar harmlosere deswegen, weil seine Herzwirkung (*Spiro*) und narkotische Wirkung (*Führer*) geringer ist als die des Aethylalkohols. 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 Aethylalkohol. Vielleicht hätte die Frau, die den sechs methylalkoholhaltigen Schnäpsen erlegen ist, von einigen nur aethylalkoholhaltigen 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 1/2 des genossenen Methylalkohols im Körper direkt nachweisbar waren. Er teilt mit den anorganischen Verbindungen die Schwerverbrennbarkeit, 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. Zeitschr. 127, 66) kaum 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 fand 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 Wasserstoffperoxydlösung infolge Oxydation des Guajak blau. Vergleichsproben mit Methyl- und Aethylalkohol anstatt des Wassers bleiben farblos.

2. Benzidinreaktion:

Wasser mit etwas alkoholischer Benzidinlösung und verdünnter Ferrosulfatlösung versetzt, wird bei Zusatz von verdünntem Wasserstoffperoxyd durch ein Oxydationsprodukt des Benzidins blau gefärbt. Bei Verwendung von Methyl- oder Aethylalkohol an Stelle von Wasser unterbleibt die Blaufärbung, und zwar konnte ein Ausfall der Benzidinreaktion auch noch bis zu einem Verhältnis von 1.5 Wasser : 0.6 Alkohol festgestellt werden. Bei noch geringerem Gehalt an Alkohol tritt die Benzidinreaktion schwach auf, bei Aethylalkohol etwas früher als bei Methylalkohol.

3. Indigoozydation:

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

	Indigoblau- lösung w. Fl. II verd.	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> verd.	Tropfen	Tropfen	
2 ccm Wasser	+ 1	+ 1	1	1	sofort Entfärbung
1 ccm Wasser + 1 ccm Methylalkohol	+ 1	+ 1	1	1	nach 3 Min. Entfärb.
1 ccm Wasser + 1 ccm Aethylalkohol	+ 1	+ 1	1	1	nach 15 Min. Entfärb.

4. Phenolreaktion auf Wasserstoffperoxyd

Verdünnte Phenollösung (1:1) gibt mit einigen Tropfen verdünnter Wasserstoffperoxydlösung und etwas Ferrosulfatlösung intensive orangefarbene (Oxydation zu Benzoesäure) Methyl- und Aethylalkohol hemmen die Reaktion und zwar sehr stark. Erst bei dem Verhältnis 1:10 des Wasser tritt die Oxydationsreaktion wieder schwach hervor. Auch bei wirkt der Aethylalkohol 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 die wässrigen Proben ein disperses System vorliegt, und daß die katalytischen Wirkungen nur nach Adsorption an diese Dispersionsphase entfalten könnte (wie z. B. auch die Wirksamkeit der Invertase an die Gegenwart kolloider Stoffe gebunden ist). Gegen eine solche Möglichkeit sprechen jedoch Versuche, die mit wässriger Lösung von Benzidindihydrat angestellt worden sind:

	Benzidin	Fl. II	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	verd.	%
2 ccm Wasser	1 ccm	1 Tropf.	1 Tropf.	1	wird langsa. blau, nimmt später den gleichen braunen Farbton an wie b und c
2 ccm Methylalkohol	1 ccm	1 Tropf.	1 Tropf.	1	gelblich-braun-violett
2 ccm Aethylalkohol	1 ccm	1 Tropf.	1 Tropf.	1	gelblich-braunrot-braunviolett

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 des Blases) in Beziehung steht, nicht durchlaufen.

Es liegt nahe, diese Oxydationshemmungen durch Alkohol dahin zu deuten, daß 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-Phenyldiamin und o-Naphtol wird schon durch Luftsaurestoff zu Indophenolblau oxydiert. E. Wehmer hat diese Reaktion als Schwermetallkatalyse gedeutet. Der Vorgang kann durch Blausäure reversibel gehemmt, durch Zusatz von Schwermetallsalzen wieder in Gang gebracht werden. Eine Lösung von o-Naphtol und p-Phenyldiamin oxydiert sich auf Zusatz von etwas 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 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-Phenyldiamin Cu- und Cyankalium nacheinander hinzugefügt werden, läßt man aber zuerst Kupfer 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 + 6 Tr. 2n KOH + 1 Tr. verd. Cu-Lös.	
b) 1 ccm Wasser + 5 Tr. Naphtolgemisch + 2 Tr. 5nKCN + 1 Tr. verd. Cu-Lös.	

Im ersten Augenblick ist b) intensiver violett gefärbt als a), doch schon nach ca. 1/2 Minute 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 Zusammenreffen 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 Metallcyanalkalysie ist die Beschleunigung der Oxydationsreaktion durch Kupfer + Alkohol zu setzen. Methyl- und Aethylalkohol hemmen für sich nur schwach die Oxydation des (Guiracis) Naphtol-Phenyldiamingemisches. Sie verstärken aber die Katalyse sowohl durch Kupfer als auch durch Kupfer + Cyan. Bei letzterer ist auch hier der Einfluß der Reihenfolge des Reagentienzusatzes zu bemerken, wie aus den folgenden Versuchen II und III hervorgeht.

1 ccm Wasser	1 ccm	1 Tropf.	1 Tropf.	1	schwach rosa
1 ccm Methylalkohol	1 ccm	1 Tropf.	1 Tropf.	1	kräftig rosa
1 ccm Aethylalkohol	1 ccm	1 Tropf.	1 Tropf.	1	schwach rosa
1 ccm Wasser	1 ccm	1 Tropf.	1 Tropf.	1	intensiv violett
1 ccm Methylalkohol	1 ccm	1 Tropf.	1 Tropf.	1	intensiv violett
1 ccm Aethylalkohol	1 ccm	1 Tropf.	1 Tropf.	1	intensiv violett

1 ccm Wasser	1 ccm	1 Tropf.	1 Tropf.	1	schwach rosa
1 ccm Methylalkohol	1 ccm	1 Tropf.	1 Tropf.	1	intensiv rotviolett
1 ccm Aethylalkohol	1 ccm	1 Tropf.	1 Tropf.	1	intensiv violett
1 ccm Wasser	1 ccm	1 Tropf.	1 Tropf.	1	intensiv violett
1 ccm Methylalkohol	1 ccm	1 Tropf.	1 Tropf.	1	intensiv violett
1 ccm Aethylalkohol	1 ccm	1 Tropf.	1 Tropf.	1	intensiv violett

III. Wiederholt man die Versuchsserie in der Weise, daß man zuerst Cyanalkalium resp. KOH und dann erst das NG. hinzusetzt, so erhält man folgenden Resultat:

1 a) wird langsa. 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 Abhängigkeit der beiden Alkohole in ihrer Reaktionsfähigkeit in vitro entspricht ihr ähnliches toxiologisches Verhalten, welches Giftigkeit der Methylalkoholverbindungen ist eine Folge deren geringere Löslichkeit der Methylalkohol kürzere Organismus länger und in höheren Konzentrationen als Aethylalkohol.

Die in vitro Lösung in Bern, wiederholt in Obstweindestillierapparaten, kristallisiert nicht unbedenkliche Mengen Metallsalze aus (Bioch. Zeitschr. 85/45, 1917), da die Pekstoffe bei der Gärung wohl regelmäßig Methylalkohol liefern, während wir eine Reihe von Verfahren besitzen, um Methylalkohol leicht nachzuweisen (Dönigès: Compt. rend. 822). Mir selbst hat sich bei gelegentlichen Untersuchungen die folgende Methode gut bewährt:

Nachweis von Methylalkohol neben Aethylalkohol.

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

Schüttelt man gleiche Volumen beider Alkohole je mit dem gleichen Volumen (1:1) 2%prozentiger Ammonsulfatlösung, so bilden sich 1 Aethylalkohol zwei klare Phasen, eine wässrige unten und alkoholische oben. Beim Methylalkohol dagegen scheidet sich sofort ein dicker Kristalltrüb aus. Auf dieses Verhalten begründet E. Meurice eine Methode zum Nachweis von Methylalkohol in Aethylalkohol (Ch. Zbl. 1924, 13). Rascho und scharfe Resultate erhält man nach dieser Methode, jedoch nur herab bis zu einem Gehalt von 6% Methylalkohol. Das Nachweises läßt sich aber bis zu einem Gehalt von 1% Methylalkohol verheben auf Grund der Eigenschaft des Methylalkohols, die Fällung von Wasser in Alkohol zu begünstigen.

Man versetzt man 2 ccm reinen Aethylalkohol (1) und 2 ccm Ammonsulfatlösung, und schüttelt einige Male kräftig um, so tritt in der wässrigen Schicht beträchtlich die obere alkoholische. Setzt man nun beide einige Male gleichmäßig um, so bemerkt man einen Unterschied in der Phasenscheidung. Bei reinem Aethylalkohol entsteht die Methylalkohol versetzten Probe ist die Phasenscheidung, wie oben. Noch deutlicher wird der Unterschied bei Zusatz von 12 Tropfen Wasser in Glas (1) bildet sich nach ca. 1 Minute die wässrige Schicht, die

- 1) 1 cem Wasser + 5 Tr. NG. + 5 Tr. Na Acetat + 1 Tr. verd. Cullösung . . . . . 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 Nr. wird ein Gemisch von 0,1 g p-Phenyldiamin HCl und 0,15 g  $\alpha$ -Naphthol in 100 cem Wasser bezeichnet. Das Na Acetat wurde zum Abstumpfen der HCl zugesetzt.

II.

- 1) 1 cem Wasser + 5 Tr. NG. + 1 Tr. Cu. + 1 Tr. 7n KOH . . . . . kräftig rosa
- 2) 1 cem Wasser + 5 Tr. NG. + 1 Tr. Cu. + 1 Tr. in KCN . . . . . intensiv rotviolett
- 3) 1 cem Methylalkohol + 5 Tr. NG. + 1 Tr. Cu. + 1 Tr. in KOH . . . . . intensiv violett
- b) 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 toxikologisches 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, toxikologisch 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 Tröpfchen, 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 Schwerverbreitbarkeit und Neigung zur Komplexbildung enthält sich der Methylalkohol im Organismus wie ein amorphes Gift. Auch für die Therapie dürfte es das rationellste sein, den Methylalkohol als ein solches Gift anzusehen. Versuche, ihn in eine ungünstige 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 voranzuschicken.

Man erkennt die Anlage der Extremitäten beim Menschen in der zweiten Hälfte der dritten Embryonalwoche, wo sie als kleine Höcker der Extremitäten- oder Wolffschen Leiste erscheinen. Letztere besteht aus Ektoderm und Mesoderm und verläuft an der lateralen Körperwand unmittelbar ventral von der Urdarmreihe. Zuerst tritt der Armhöcker in der Höhe der untern Hals- und der obern 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