

METHYL ALCOHOL AND TOXIC METHYL COMPOUNDS. *F. Flury and W. Wirth. Arch. f. Gewerbepathol., vol. 7, pp. 221-226 (1936).*

The special toxicity of the methyl alcohols, methyl bromides and methyl derivatives that liberate methyl alcohol does not depend on their impurity, and the formation of formic acid in the organism is of only secondary importance. The special toxicity and peculiar symptoms are due to the gradual oxidation in the body of the relatively slow reacting methylalcohol into formaldehyde which is a very active cell poison.—*L. Teleky.*

1936 Berlin, Germany

FILE COPY

*MeOH & poisonous MeOH compounds*

**Methylalkohol und giftige Methylverbindungen<sup>1</sup>.**

Von

Ferdinand Flury, Würzburg und Wolfgang Wirth, Berlin.

(Eingegangen am 25. Juli 1936.)

Mit der Frage nach der Gesundheitsschädigung durch Methylalkohol haben sich zahlreiche Gewerbehygieniker, vor allem auch *Koelsch*<sup>2</sup>, eingehend befaßt. Bei der Durchsicht der Weltliteratur über dieses Problem läßt sich erkennen, daß hier immer noch Unklarheiten und Widersprüche bestehen. So gibt es noch weite Kreise, in denen die Giftigkeit des Methylalkohols angezweifelt wird. Die Schädigungen werden auf technische Verunreinigungen, z. B. andere Produkte der Holzdestillation zurückgeführt. Es ist wohl nicht zu bezweifeln, daß bei der verschiedenartigen Giftigkeit des unreinen technischen Methylalkohols derartige Substanzen eine Rolle spielen (*Zangger*<sup>3</sup>), dagegen muß die Behauptung, der Methylalkohol sei verhältnismäßig harmlos, schon wegen der verhängnisvollen Folgen dieser Irrlehre auf das schärfste bekämpft werden<sup>4</sup>. Daß auch der reinste, synthetisch gewonnene Methylalkohol zu schweren Vergiftungen führen kann, steht außer jedem Zweifel. Dies beweisen vor allem die exakten Feststellungen von *Rost* und *Braun* und von *Reif*<sup>5</sup>. Die Beobachtungen im Experiment, in der Technik, bei Vergiftungen im täglichen Leben und nicht zuletzt bei den so eigenartig und überaus wechselvoll verlaufenden Massenvergiftungen machen allerdings die immer wieder auftauchenden Zweifel verständlich. Man kann auf der einen Seite beobachten, daß in einzelnen Fällen, z. B. bei langdauernder technischer Beschäftigung mit Methylalkohol keinerlei erkennbarer Schaden entsteht, auf der anderen Seite aber führt oft der Genuß einer verhältnismäßig kleinen Menge von Methylalkohol zu schwerster Vergiftung und zum Tode.

Diese Widersprüche erscheinen für den Laien rätselhaft und unerklärbar. Es ist daher leicht zu verstehen, wenn der Grund für derartige Unstimmigkeiten in der verschiedenen Zusammensetzung des jeweils zugeführten Produktes gesucht wird. Mag dies auch in vereinzelt Fällen zutreffen, so lassen sich in Wirklichkeit die Verhältnisse aber leichter übersehen, wenn man die toxikologische Analyse der Methyl-

<sup>1</sup> Den beiden ältesten deutschen Gewerbeärzten, Herrn Oberregierungsrat Prof. Dr. F. Holtzmann-Karlsruhe und Herrn Ministerialrat Prof. Dr. F. Koelsch-München zum 60. Geburtstag gewidmet. — <sup>2</sup> *Koelsch*: Zbl. Gewerbehyg. 9, 198 (1921). — <sup>3</sup> *Zangger*: In *Flury-Zangger*, Toxikologie 1928. — <sup>4</sup> Vgl. auch die ausländische Literatur, z. B. *Th. Durrans*, Solvents. London 1933. — <sup>5</sup> *Rost, E. u. Braun*: Arb. Gesdh.amt 57, 580 (1926). — *Reif*: Dtsch. med. Wschr. 49, 183 (1923) — Weitere Literatur bei *Starkenstein-Rost-Pohl*: Toxikologie. Berlin und Wien 1929. S. 291.

**NOTICE: This material may be protected by copyright law (Title 17 U.S. Code).**

\* 33

FLURY

alkoholvergiftung heranzieht. Diese gestattet einen tieferen Einblick und darüber hinaus auch ein Verständnis für die auffallend starken Giftwirkungen einiger anderer, dem Methylalkohol chemisch und pharmakologisch nahestehender Methylverbindungen. Methylalkohol ist ein schwaches Narkotieum, hat aber daneben, wie z. B. viele technisch verwendete Lösungsmittel, eine ganz ausgesprochene spezifische Giftwirkung. Dies geht schon daraus hervor, daß nach der Einwirkung von Methylalkohol unter gewissen Umständen eine schwere, auch tödlich endende Vergiftung auftreten kann, ohne daß irgendwelche Anzeichen von Betäubung oder Rausch vorausgehen. Man muß also die narkotische Wirkung scharf von der Giftwirkung trennen. Die Sonderstellung des Methylalkohols unter den Alkoholen ist in seinen besonderen physikalischen und chemischen Eigenschaften begründet. Er fällt gewissermaßen aus der Reihe. Ähnliche Verhältnisse sind auch anderwärts bei den niedrigsten Gliedern homologer Reihen bekannt, z. B. bei der Reihe der Fettsäuren bei der reduzierend wirkenden Ameisensäure bei dem niedrigsten Säurechlorid, dem Phosgen oder bei dem Cyanzwasserstoff, dem einfachsten Nitrit. Unter den physikalischen Faktoren spielen bei der Aufnahme, dem Transport und der Ausscheidung im Organismus der Dampfdruck, die Flüchtigkeit, die Löslichkeit eine entscheidende Rolle. Durch die unbegrenzte Löslichkeit in Wasser, die leichte Löslichkeit in den Körperflüssigkeiten und die relativ geringe Löslichkeit in Fetten und Lipoiden unterscheidet er sich erheblich von seinen höheren Homologen. Seine Verteilung im Organismus ist daher auch anderen Gesetzmäßigkeiten unterworfen. Dazu kommt noch das abweichende chemische Verhalten, das für das Schicksal im Körper entscheidet. Da Methylalkohol verbleibt länger im Organismus als andere Alkohole, nicht zuletzt weil er langsamer oxydiert und abgebaut wird. Im Experiment an Tieren und durch klinische Untersuchung bei Vergifteten läßt sich zeigen, daß noch nach Tagen unveränderter Methylalkohol im Körper kreist und daraus zum Teil unverändert ausgeschieden wird. Äthylalkohol verschwindet nach Stunden aus dem Organismus, im allgemeinen spätestens nach einem Tag, Methylalkohol dagegen erst nach mehreren Tagen. Methylalkohol wird langsamer oxydiert als Äthylalkohol. Seine Oxydationsprodukte sind besonderer Art, nämlich Formylaldehyd und Ameisensäure. Äthylalkohol wird dagegen zu Acetaldehyd und zu Essigsäure oxydiert, die weiter zu den unschädlichen Endprodukten Kohlensäure und Wasser „verbrannt“ werden. Aus Methylalkohol dagegen bilden sich im Organismus langsam und allmählich unter Umständen tagelang, stark giftige Reaktionsprodukte. Für die Ameisensäure ist dies schon lange experimentell festgestellt, ihre vermehrte Ausscheidung im Harn ist geradezu als Maßstab für die Dauer der Anwesenheit des Methylalkohols im Körper verwendet worden. Geringe Mengen dieser Säure finden sich übrigens auch normalerweise

im Harn. Die Bildung von Formaldehyd ist von verschiedenen Autoren<sup>1</sup> angenommen worden. Der exakte und einwandfreie Nachweis ist aber erst vor einigen Jahren von *Keeser*<sup>2</sup> erbracht worden. Er fand nach Einverleibung von Methylalkohol bei Kaninchen, unter anderem auch im Glaskörper und im Liquor, Formaldehyd. Weiter konnte er feststellen, daß der Glaskörper frisch getöteter Kälber Methylalkohol zu Formaldehyd oxydiert. Das Oxydationsvermögen überlebender Organe für Methylalkohol ist schon von *Pohl*<sup>3</sup> nachgewiesen worden.

Die meisten älteren Autoren legen das Hauptgewicht auf die Entstehung von Ameisensäure im Körper. Diese Auffassung ist nach unserer Überzeugung unrichtig. Ameisensäure ist in freiem Zustand wohl ein recht gefährliches Ätzgift, im Organismus wird sie aber in das harmlosere Formiat-Ion übergeführt. Die Giftigkeit der Formiate wird stark überschätzt. Sie sind verhältnismäßig harmlos. Dafür spricht nicht zuletzt, daß ameisen-saures Natrium bei gewissen Krankheiten sogar als Ersatz für Kochsalz empfohlen und ohne Schaden verwendet worden ist. Das Hauptgewicht ist bei der Beurteilung der Methylalkoholwirkung auf die *Formaldehydbildung* zu legen, und zwar auf die Entstehung dieses hochwirksamen Giftes an Ort und Stelle, gewissermaßen in statu nascendi, innerhalb der Zellen. Formaldehyd ist überaus reaktionsfähig, es fällt Eiweiß und hemmt viele fermentative Vorgänge. Es wird verständlich, daß gerade die außerordentlich empfindlichen Zellen des Sehorgans, die Netzhaut, der Sehnerv, überhaupt die Elemente des Nervensystems ganz besonders stark geschädigt werden. Hier wirkt sich ebenso wie in parenchymatösen Organen, vor allem der Leber, die Formaldehydwirkung am stärksten aus. Man darf annehmen, daß gerade in diesen Zellen besonders starke Oxydations- und Reduktionsprozesse stattfinden, in die der Formaldehyd störend eingreift.

Der Mechanismus der Methylalkoholvergiftung bietet heute also keine grundsätzlichen Rätsel mehr, wenn auch in Einzelfällen zuweilen ganz ungewöhnliche und überraschende Erscheinungen auftreten können. Aber auch diese dürften sich ungezwungen durch die besonderen jeweils vorliegenden Bedingungen erklären. Hier kommen in erster Linie in Betracht neben der eingeführten absoluten Menge die Fragen nach der *Konzentration*, nach den *zeitlichen* Faktoren, nach der *Individualität*, den *begleitenden Umständen*. Die auffallend langsame Ausscheidung und die im allgemeinen träge verlaufende Oxydation begünstigen den späten Eintritt der Vergiftung und bei wiederholter Einverleibung das Auftreten von *Summations-* und *Kumulationserscheinungen*. Die individuell so verschiedene Toleranz erinnert an ähnliche, in so reichem Maße beim gewöhnlichen Alkohol vorliegenden Erfahrungen. Wie bei

<sup>1</sup> *Flury*: Arch. exper. Path. 138, 65 (1928). — *Flury-Zernik*: Schädliche Gase. Berlin 1931. — <sup>2</sup> *Keeser*: Arch. exper. Path. 160, 687 (1931); hier Lit.-Angaben. — <sup>3</sup> *Pohl*: Arch. exper. Path. 31, 281 (1893).

anderen Alkoholen ist eine gewisse Gewöhnung auch an Methylalkohol, allerdings nur innerhalb enger Grenzen, möglich, sie ist jedoch nach allen Erfahrungen ganz erheblich geringer als beim Äthylalkohol. Wir sehen bei den Massenvergiftungen überaus wechselnde Bilder. Dies erklärt sich zunächst aus den starken individuellen Schwankungen der Empfindlichkeit. Entweder sind die Opfer Gewohnheitstrinker, die schon an sich alkoholartige Stoffe schneller „verbrennen“ als ungewöhnte Personen. In anderen Fällen handelt es sich um Exzesse bei Festlichkeiten und Völlereien, bei denen die Füllung des Magens in weitesten Grenzen schwankt, oft spielen noch Äthylalkohol und sonstige Genußmittel eine Rolle, zuweilen handelt es sich auch, wie bei den Insassen des Berliner Nachtasyls, um geschwächte, heruntergekommene und ausgehungerte Individuen.

Was für Methylalkohol gilt, läßt sich auf einige andere Stoffe, die unter geeigneten Bedingungen Methylalkohol abspalten, übertragen. Hierher gehören vor allem seine Ester. So nehmen nach unseren Untersuchungen die Methylester der Ameisensäure und der Essigsäure eine toxikologische Sonderstellung unter ihren Verwandten ein<sup>1</sup>. *Methylformiat*, das als Lösungsmittel verwendet wird, ist ein unangenehmer Reizstoff. Da die wiederholte Einatmung zu Krämpfen und zu Tod im Koma führen kann, ist es nur mit großer Vorsicht zu benützen. *Methylacetat*, ein Stoff von geringer narkotischer Wirksamkeit, führt zu allgemeiner Intoxikation mit Erbrechen, Lähmung, Krämpfen, Blut-schädigungen. Ein großer Teil der Versuchstiere (Katzen) geht zugrunde, wenn es nach der Einatmung zu Reflexlosigkeit gekommen ist. Dabei tritt ein Zustand von Koma und starker Säurebildung im Blute auf. Selbst in leichteren Fällen findet erst nach langer Zeit völlige Erholung statt. Hier ist zweifellos mit der Entstehung von giftigen Stoffwechselprodukten zu rechnen.

Der *Methylester* der *Chlorameisensäure*, auch *Chlorkohlensäuremethylester* genannt, ist, wie seine höheren Homologen, ein giftiger und sehr intensiver Reizstoff.

Auch die Ester mit *anorganischen* Säuren sind Gifte mit eigenartigen und hervorstechenden Wirkungen. Die Monohalogen-derivate des Methans können als Ester des Methylalkohols mit den entsprechenden Halogenwasserstoffsäuren aufgefaßt werden.

Praktische Bedeutung besitzen das *Methylchlorid*, das *Methylbromid* und das *Methyljodid*. Die hohe Giftigkeit des technischen Methylchlorids ist vielfach auf gewisse noch nicht näher bekannte Verunreinigungen zurückgeführt worden. Demgegenüber ist zu betonen, daß auch das reine Produkt eine hohe allgemeine Giftwirkung besitzt, die sich besonders am Nervensystem zeigt. Es kommt dabei zu Lähmungen

<sup>1</sup> Flury, F. u. W. Wirth: Arch. Gewerbepath. 5, 1 (1933).

Krämpfen, Koma, auch zu *Sehstörungen*, wodurch das Bild an Methylalkoholvergiftung erinnert. In noch höherem Maße ist dies beim Methylbromid der Fall. Dieses Produkt ist, abgesehen von seiner Anwendung als Methylierungsmittel, in der Kälteindustrie und als Feuerlöschmittel verwendet worden. In seiner Giftigkeit ist es dem Chlorid überlegen. Seine lange Nachwirkung ist aber sicher zum Teil auch auf die Bromkomponente zurückzuführen. Auch Methylbromid löst schwere *Sehstörungen*, Netzhautblutungen, Pupillenstarre aus. Wie beim Methylalkohol treten oft erst nach einem längeren *Latenzstadium* die schweren Vergiftungserscheinungen auf. Wiederum giftiger ist das Methyljodid. Auch dieser Stoff kann zu schweren *Sehstörungen* und nervösen Spätschädigungen führen. Alle diese Verbindungen spalten durch Hydrolyse Methylalkohol ab, damit ist die Möglichkeit der Formaldehydbildung gegeben.

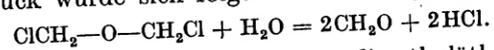
Das *Dimethylsulfat*, ebenfalls ein Ester des Methylalkohols, wird wie die genannten Halogenverbindungen als Methylierungsmittel benutzt. Typisch sind hier die langsam eintretenden schweren Reizwirkungen und Verätzungen an den Augen und den Schleimhäuten der Atemwege. Dimethylsulfat unterscheidet sich vom Phosgen und sonstigen Reizstoffen, mit denen es vor allem so manche Erscheinungen, z. B. auch die Latenzzeit, gemeinsam hat, durch die schweren Nervengiftwirkungen, auch durch die *Sehstörungen*, die sich bei längerdauernder Vergiftung erkennen lassen. Wenn der Tod nicht schnell durch Erstickung infolge des Lungenödems erfolgt, entwickelt sich ein eigenartiges Vergiftungsbild mit Schläfrigkeit, Lähmungen, Krämpfen und Koma. Auch hier erfolgt die Erholung nur sehr langsam, oft erst nach Wochen. In den Organen zeigen sich Blutungen und Degenerationserscheinungen. Das schwere Vergiftungsbild wird verständlich, wenn man die sekundäre, besonders intracelluläre Bildung von Methylalkohol bzw. Formaldehyd und außerdem noch von Schwefelsäure annimmt.

Weiter ist das ebenfalls als Methylierungsmittel dienende *Diazomethan*  $\text{CH}_2\text{N}_2$ , ein Reizstoff von hoher Giftigkeit, zu nennen<sup>1</sup>. Es wirkt stark entzündungserregend auf die Haut und die Schleimhäute der Augen und Atmungsorgane. Nach unseren Untersuchungen führt die Einatmung bei Katzen wie bei anderen Reizgasen zu tödlichem Lungenödem. Diazomethan steht dem Methylalkohol insofern sehr nahe, als es schon durch Einwirkung von Wasser in Methylalkohol übergeht. Bei Methylierungsprozessen werden ähnlich wie aus Diazoessigester 2 Stickstoffatome frei.

Eine Entstehung von Formaldehyd im Organismus muß noch bei anderen, auffallend hochgiftigen chemischen Verbindungen angenommen werden. Als Beispiele seien hier nur noch die Halogenderivate des

<sup>1</sup> Koelsch: In *Teleky-Schloßmann*, Handb. d. soz. Hyg. Bd. 2, S. 359. 1926.

*Methyläthers* angeführt. Solche Verbindungen sind im Weltkriege als Kampfstoffe verwendet worden. Der Dichlordimethyläther dürfte im Organismus in Formaldehyd und Chlorwasserstoff zerfallen. Als einfachster Ausdruck würde sich folgende Gleichung ergeben:



Eine analoge Reaktion kann für den Dibromdimethyläther angenommen werden. Wenngleich diese Auffassung noch nicht experimentell gestützt ist, so gewinnt sie doch durch die Möglichkeit der Synthese dieser Substanzen aus Formaldehyd und den entsprechenden Halogenwasserstoffsäuren an Wahrscheinlichkeit.

*Zusammenfassend* läßt sich also sagen:

Die ungewöhnliche Giftigkeit des Methylalkohols und gewisser Methylalkohol abspaltender Methylderivate, erklärt sich nach den neueren Feststellungen am zwanglosesten durch die im Organismus verlaufende Oxydation des verhältnismäßig reaktionsträgen Methylalkohols zu dem überaus reaktionsfähigen Zellgift *Formaldehyd*. Die für alle hierhergehörigen Methylverbindungen charakteristischen zeitlichen Erscheinungen der Latenz, des beschwerdefreien Intervalls, des langsamen Verlaufes der Kumulation, der Spätwirkungen, sind in den besonderen physikalischen und chemischen Eigenschaften des Methylalkohols begründet. Die schweren, bei Vergiftung durch Methylalkohol und gewisse Methylverbindungen beobachteten nervösen Erscheinungen, die Sehstörungen, das Koma, werden durch die Annahme besonders intensiver Schädigungen einzelner Organe infolge der intermediären Bildung von Formaldehyd verständlich. Der Entstehung von Ameisensäure im Organismus dürfte nur eine untergeordnete Bedeutung für das Zustandekommen des Vergiftungsbildes zukommen.

Prof. Dr. *Ferdinand Flury*, Würzburg und Priv.-Doz. Dr. *Wolfgang Wirth*, Berlin-Spandau, An der Kappe 122.