Ueber die Giftigkeit des Methylalkohols.

Von Erich Harnack.

Die entsetzlichen Vergiftungsfälle, die sich jüngst in Berlin und minder zahlreich auch an anderen Orten ereigneten, haben plötzlich das allgemeinste Interesse auf den Methylalkohol und auf die Trinkbranntweine überhaupt gelenkt. Es war hohe Zeit, daß das bei uns geschah und daß das öffentliche Gewissen gründlich aufgerüttelt wurde. Die enorm hohe, den Wert des Produktes weit übersteigende Steuer, die auf den tadelfreien, zum Trinken bestimmten Branntwein gelegt ist, macht es begreiflich, daß nach berauschenden Surrogaten gesucht wird, und unsere Steuergesetzgebung trägt unbedingt einen Teil der Schuld daran, daß der arme Mann zu billigeren Ersatzmitteln greift, die seine Gesundheit in weit höherem Grade bedrohen, als es der reine Trinkspiritus tut.¹⁾ Habsucht und Gewissen-

¹⁾ Englische Matrosen sollen sich neuerdings mit Vorliebe des Cordits als Genußmittel bedienen, eines Präparates, das etwa 60% des so eminent giftigen Nitroglyzerins enthält! Was wird nicht auch bei uns alles in der Not von denaturierten Flüssigkeiten getrunken, selbst in Spiritus gelöste Politur u. dgl.

losigkeit betreiben dazu mit Vorliebe das Geschäft der Verfälschung von Nahrungs- und Genußmitteln. Soweit jene Surrogate (zu denen ja auch der jetzt gleichfalls hochbesteuerte Aether gehört) ihrerseits selbst Alkohole der homologen, auf dem Methylalkohol (Karbonol) sich aufbauenden Reihe sind, wirken sie wenigstens bis zum Heptylalkohol hinauf weit giftiger als der reine Weingeist, sowohl die kohlenstoffreicheren als auch der einzige kohlenstoffärmere, der Methylalkohol. Warum auch der letztere, das wollen wir hier besonders betrachten.

Daß in den Berliner Vergiftungsfällen der Methylalkohol wirklich das unheilvolle Gift gewesen ist, wird zwar von manchen Seiten her noch bezweifelt. Ich halte es jedoch zum mindesten für sehr wahrscheinlich, jedenfalls den Einwand, die Vergiftungserscheinungen stimmten nicht mit denen einer Alkoholvergiftung überein, nicht für schlagend. Eine andere Frage ist die, ob es sich in allen Fällen nur um den Methylalkohol als Ursache der Vergiftung gehandelt hat, oder ob nicht noch andere „Verunreinigungen“ des genossenen Trinkbranntweins vorhanden waren. Man kann in solchen Fällen, wo die Flüssigkeit nicht zweifellos festgestellt und genau untersucht werden kann, oft nicht sicher entscheiden, ob nicht eine kombinierte Wirkung von mehreren schädlichen Substanzen zugleich vorgelegen hat. Man hat aber, wie es scheint, in Berlin doch die Hauptquelle für den Methylalkohol entdeckt, und es ist sicher, daß er in weitem Umfang zur Verfälschung von Branntwein dient, für den Menschen aber zum eminent gefährlichen Gift werden kann.

Wir kennen die Methylalkoholvergiftung noch nicht seit geraumer Zeit. Die ersten Mitteilungen über zahlreiche Fälle der Art kamen von England und von Rußland her, wurden aber in Deutschland wenig beachtet. In unserer Literatur¹⁾ wurde im Jahre 1909 ein Fall beschrieben, der mit Erblindung und Tod endete. Der damals erhobene Vorwurf, daß die meisten deutschen Hand- und Lehrbücher der Toxikologie die Vergiftung kaum erwähnten, war nicht unberechtigt, aber begreifen läßt sich die Tatsache wohl. Einmal war die Vergiftung bei uns noch zu selten vorgekommen, jedenfalls nicht als solche immer angesprochen worden, und sodann hatte sich aus dem größten Teile der überhaupt mit der Substanz angestellten Tierversuche scheinbar ergeben, daß der Methylalkohol ein recht unschädliches Ding sei. Freilich nicht aus allen. Es lag und liegt also hier unbedingt ein Widerspruch vor, auf den neuerdings auch Lewin²⁾ hinweist und dessen Aufklärung unbedingt geboten ist. Wir wollen uns bemühen, den scheinbaren Widerspruch zu lösen.

Zum Vergleich der Wirkungsintensitäten der Alkohole der homologen Weingeistreihe sind zahlreiche Versuchsreihen von verschiedenen Autoren, neuerdings besonders von Fühner³⁾ ausgeführt worden, und zwar vom Methyl- (CH_4O) bis hinauf zum Heptylalkohol ($\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}$). Weitaus die meisten dieser Versuche sind an niederen oder doch weniger hohen Tieren angestellt worden, und in ähnlicher Weise hat man auch die hämolytische Eigenschaft dieser Alkohole als Maßstab für ihre Wirkungsintensitäten quantitativ festgestellt. Ganz übereinstimmend hat sich dabei ergeben, daß die Wirkungsintensitäten⁴⁾ äquimolekularer Lösungen mit der wachsenden Kohlenstoffzahl steigen. Mit den Molekularzahlen steigen bekanntlich auch die Siedepunkte in einer gewissen gesetzmäßigen Progression, und auch für die Wirkungsstärke hat sich eine gesetzmäßige Progression, wenn auch in anderer Relation, nachweisen lassen. Man berechnet diese etwa auf $1 : 3 : 3^2 : 3^3 \dots$ etc., sie ist annähernd direkt proportional

der Löslichkeit in lipoiden Substanzen (Theorie Meyer-Overton) und umgekehrt proportional der Oberflächenspannung (Traube) dieser Flüssigkeiten.

Zur Wirksamkeit dieser Substanzen überhaupt gehören die zusammentreffenden Eigenschaften der Flüchtigkeit, Fettlöslichkeit und niedrigen Oberflächenspannung. Steigt die C-zahl weiter über C_7 , so tritt sehr bald eine Grenze ein, von der ab ganz andere Faktoren obwalten und andere Gesetzmäßigkeit herrscht. Die Alkohole sind dann — wie der als Palmitinsäureester im Walrat enthaltene Cetylalkohol ($\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{O}$) — fest, unlöslich in Wasser und nicht (genügend) flüchtig, sie wirken überhaupt nicht mehr, nicht einmal lokal, und werden nicht resorbiert.

Nach übereinstimmenden Berechnungen wirkt also der Aethylalkohol dreimal, ja nach Fühner sogar annähernd viermal so stark als der Methylalkohol! Schon Baer hatte bei seinen Studien über Alkohol und Alkoholismus die Tatsache festgestellt, daß diese Alkohole von C bis C_6 um so stärker wirken, je reicher sie an C sind, aber er berechnete das Verhältnis der Wirkungsstärke zwischen Methyl- und Aethylalkohol nur auf $0,8 : 1,0$. Damals dachte man auch noch nicht daran, daß für solche Vergleiche nur äquimolekulare Lösungen zugrunde gelegt werden dürfen; berechnet man das, so würde sich auch aus der Baerschen Zahl schon fast das Wirkungsverhältnis $1 : 2$ ergeben. Die Beobachtung ist ja auch sonst mehrfach gemacht worden, daß eine substituierend eintretende Aethylgruppe eine weit stärkere Wirkung erzeugt als eine Methylgruppe: wäre z. B. das Veronal nicht Diäthyl-, sondern Dimethylbarbitursäure, so würde es als Hypnoticum zu schwacher Wirkung wegen nicht brauchbar sein. Auch das Aethyl- und Propylmorphin wirken stärker als das Methylmorphin (Codein). Die Maximaldosis für letzteres ist dreimal so hoch als die für Dionin (Aethylmorphin). Somit könnte man sich bei der scheinbaren Konsequenz, daß Aethylalkohol dreimal so stark wirkt als Methylalkohol, beruhigen.

Dennoch ließ bereits ein Teil der Tierversuche einen tatsächlichen Widerspruch erkennen: namentlich hatte Pohl¹⁾ an höheren Tieren, und zwar hauptsächlich am Hunde, die Beobachtung gemacht, daß der scheinbar nur schwachen Wirkung des Methylalkohols postponierend nach Verlauf mehrerer Tage ein Erkrankungszustand des Tieres folgt, der unter Erscheinungen von allgemeiner Lähmung und Abkühlung zum tödlichen Ausgang führt. Noch viel auffallender jedoch erscheint der Widerspruch nach den nunmehr vorliegenden Erfahrungen am Menschen, wonach der Methylalkohol unter Umständen so überaus schlimme und lebensgefährliche Vergiftungen erzeugt, daß demgegenüber der Weingeist nahezu als ein ganz harmloser Stoff erscheint, von dem man höchstens im Falle eines nicht ganz unsinnigen Exzesses einen Rausch mit bekannter Nachwirkung, aber nicht sein Augenlicht oder sein Leben und Qualen schrecklicher Art riskiert. Warum also hier die so ungleich ominösere Wirkung gerade des Methylalkohols?

Vom Aethylalkohol wissen wir, daß er nach Einführung mäßiger Dosen rasch und zum weitaus größten Teile im lebenden Organismus verbrannt wird, und zwar entstehen dabei nicht die nächst höheren Oxydationsprodukte, Azetaldehyd und Essigsäure, sondern er wird (zu über 90 %) vollkommen zu Kohlensäure und Wasser verbrannt und somit zerstört. Vom Methylalkohol dagegen zeigen schon die Untersuchungen von Pohl, daß er (mindestens zu einem bestimmten Bruchteil) eine langsame Oxydation erleidet, und zwar zu der ihm entsprechenden Säure, der Ameisensäure, die sich auch im Harn nachweisen läßt. Dies ist augenscheinlich der Grund der eventuell so viel giftigeren Wirkung des Methylalkohols. Würde er rasch völlig verbrannt und zerstört, so wäre er ein recht harmloses Ding, es scheint sich das aber bei verschiedenen Tiergattungen sehr verschieden zu verhalten, vielleicht sogar individuell verschieden je nach der oxydierenden Kraft des einzelnen Individuums. Wo infolge von erbärmlicher Ernährung und Siechtum, namentlich aber infolge langjährigen chronischen Alkoholismus die Oxydationsprozesse überhaupt darniederliegen, da wird voraussichtlich die Gefahr besonders

¹⁾ Vgl. Natanson, diese Wochenschrift 1909, No. 45. — Fälle von Erblindung, teilweise mit Wiedergenesung, auch der Augen, waren übrigens zuvor schon von Ophthalmologen beobachtet und der Zusammenhang zwischen der Vergiftung und der spezifischen neuritischen Erkrankung sicher festgestellt worden (vgl. Kuhnt, Zeitschrift für Augenheilkunde, 1899, Bd. I, S. 38).

²⁾ L. Lewin, Medizinische Klinik 1912, No. 3. — Der nämliche Widerspruch läßt sich tatsächlich auch aus den Untersuchungen von Vernon (Journal of physiol. 1911, Bd. 43, S. 325) bereits entnehmen. Der Autor beobachtete zugleich, daß der Formaldehyd den Azetaldehyd etc. an Giftigkeit sehr erheblich übertrifft.

³⁾ Vgl. außer früheren Publikationen namentlich: Fühner, Zeitschrift für Biologie 1912, Bd. 57, S. 465.

⁴⁾ Pohl, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1893, Bd. 31, S. 281.

groß sein. Jene langsame Verbrennung zu Ameisensäure, bei der es auch vor allem darauf ankommt, wo im Körper sie hauptsächlich stattfindet, kann in ihren Folgen in hohem Grade verhängnisvoll werden. Zwar hat sich dabei nicht nachweisen lassen, daß als intermediäres Oxydationsprodukt zuerst der Formaldehyd entsteht, der auch an Giftigkeit den Azetaldehyd übertrifft, aber das ist auch nicht notwendig. Die Ameisensäure nimmt unter den Genossen ihrer homologen Reihe eine völlig eigenartige Stellung ein, indem sie die einzige ist, die Säure und Aldehyd zugleich ist:

Die Punktierung nach a) zeigt die Ameisensäure als Säure ($\text{O}=\text{C}-\text{OH}$), die nach b) als Aldehyd ($\text{H}-\text{C}=\text{O}$). Die

Ameisensäure besitzt daher auch Aldehydeigenschaften, wirkt chemisch stark reduzierend, wandelt z. B. Merkur- in Merkuroverbindungen, welche Reaktionen eben allen Aldehyden gemeinsam sind. Die Ameisensäure ist aber von allen Säuren ihrer homologen Reihe die giftigste: einmal gewiß eben aus dem Grunde, weil sie allein zugleich Aldehyd ist, dann aber auch, weil das allgemeine Gesetz über die Wirkungsintensitäten bei den Säuren entgegengesetzt ist wie bei den zugehörigen Alkoholen. Bei den Säuren nimmt nämlich die Stärke der Wirkung mit wachsender C-Zahl im Moleküle ab. Ob dies schon bei den entsprechenden Aldehyden der Fall ist, läßt sich noch nicht sicher entscheiden. Die Ameisensäure wirkt also in äquimolekularer Lösung heftiger als die Essigsäure, diese heftiger als die Propionsäure etc. Es war schon längst bekannt, daß z. B. ein Frosch durch die Bisse weniger großer Ameisen getötet werden kann. Ich habe dann seinerzeit am Frosch (*Esculenta*) eine Reihe von Versuchen ausgeführt, deren Ergebnis ich in der folgenden kleinen Tabelle wiedergebe.

Säuren	Molekulargewichte	Verhältnis der Molekulargewichte	Letale absolute Dosen in g pro Ko. Frosch
Ameisensäure (CH_2O_2) . . .	46	1,0	0,1
Essigsäure ($\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$) . . .	60	1,3	0,2
Propionsäure ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2$) . . .	74	1,6	0,4
Buttersäure ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$) . . .	88	1,9	1,0
Baldriansäure ($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$) . . .	102	2,2	0,8

Berechnet man auf äquimolekulare Mengen, so verhalten sich die zur Erzeugung der gleich starken Wirkung erforderlichen Quantitäten wie folgt:

für die Ameisensäure = 100	für die Buttersäure = 526
" " Essigsäure = 154	" " Baldriansäure = 363.
" " Propionsäure = 250	

Für die Bernsteinsäure ($\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4 = 118$) ergab sich die Relativzahl 389, während Weinsäure ($\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6 = 150$) schwächer wirkt. Warum für die Buttersäure in der obigen Reihe das allgemeine Gesetz als durchbrochen und gerade diese Säure als auffallend schwach wirksam erscheint, vermag ich vorläufig nicht sicher zu erklären. Sollte der Körper an diese Säure mehr als an andere ihr verwandte gewöhnt sein?

Jedenfalls geht aus den Zahlen hervor, daß schon einige Milligramme freier Ameisensäure genügen können, um einen Frosch zu töten!

Wollte man nun meinen, daß, wenn die spezifische Giftigkeit des Methylalkohols auf seiner langsamen Oxydation zu Ameisensäure beruht, der toxische Effekt auch beim Menschen der gleiche sein müßte, wenn man von vornherein eine äquivalente Menge der letzteren einführt, so braucht dieser Schluß doch nicht notwendig richtig zu sein. Einmal fragt es sich wohl, ob es das gebildete Produkt, die Ameisensäure, an sich ist oder der Vorgang der langsamen Oxydation selbst, der, wenn er sich an bestimmten Stellen des Körpers abspielt, das verhängnisvolle Moment bildet. Selbst wenn man aber das erstere annimmt, so muß man doch erwägen, daß es für die Verteilung des Agens innerhalb des Körpers und für seine ganzen Schicksale im Organismus einen wesentlichen Unterschied bilden kann, ob von vornherein der Alkohol oder die Säure eingeführt wurde.

Wird der Methylalkohol eingeführt, so kommt es infolge besonderer molekularer Affinitäten zu einer typischen Verteilung des Agens im Körper; er wird namentlich von ge-

wissen Teilen des zentralen Nervensystems sowie von den nervösen Elementen der Retina, des Sehnervs und seiner Zentren angezogen. Erfolgt an diesen Orten nun die langsame Oxydation zu der aldehydischen Ameisensäure, so werden die betreffenden Teile in der deletärsten Weise beeinflusst, gereizt und gelähmt, und so ergibt sich die Erblindung, so erklären sich die Krämpfe mit ihren furchtbaren Qualen und die Lähmung. Diese Folgen der Vergiftung beruhen eben auf einer Neuritis acuta, die nicht der Methylalkohol als solcher erzeugt. Dadurch wird es auch begreiflich, warum die Erscheinungen der Vergiftung nicht mit denen einer „Alkoholvergiftung“ im gewöhnlichen Sinne übereinstimmen.

Wird dagegen von vornherein freie Ameisensäure eingeführt, so schlägt diese, ein Körper von ganz anderer Natur und ganz anderen Eigenschaften, jedenfalls andere Bahnen im Körper ein: der Organismus sucht sie möglichst an Basen zu binden, und das gebildete Formiat wird teils verbrannt, teils aber ziemlich rasch im Harn als solches ausgeschieden. Wenn nun auch die Ameisensäure immerhin ein recht giftiger Körper ist, so brauchen doch keineswegs die gleichen Folgen einzutreten, je nachdem es sich um die Säure oder um den Methylalkohol handelt, obschon die langsame Oxydation zu Ameisensäure die spezifisch gefährliche Eigenschaft des letzteren bildet. Tritt diese Oxydation nicht ein — und das scheint bei weniger hohen Tieren durchweg zuzutreffen, — so wirkt der Methylalkohol als solcher eben bei weitem schwächer als seine verwandten Alkohole bis zu C_7 hinauf. Der Mensch scheint aber der Gefahr der langsamen Oxydation jenes Alkohols ganz besonders zu unterliegen und das Gift ihm noch viel gefährlicher zu werden als den warmblütigen Tieren. Dafür haben wir doch schon so manche Analoga, z. B. die größere Giftigkeit des Morphins beim Menschen, zumal bei kleinen Kindern. Der Vorgang ist auch ganz analog dem, wenn infolge mangelhafter oxydativer Kraft beim kranken Menschen giftige Zwischenprodukte des Eiweißabbaues, Leukomaine etc. entstehen und persistieren.

Es wäre in hohem Grade erwünscht, wenn aus dem leider so umfangreichen kasuistischen Material etwa die folgenden Fragen sicher beantwortet werden könnten: Welche absoluten Mengen Methylalkohol haben die schwer oder tödlich vergifteten genossen? Welche Zeit ist zwischen dem Genuß und dem Eintritt der ersten bedenklichen Erscheinungen verflossen?¹⁾ Sind Personen, die kaum geringere Mengen Methylalkohol notorisch genossen hatten, von der Vergiftung ganz oder doch fast ganz verschont geblieben? Es wird allerdings sehr schwierig sein, über diese Fragen sicheren Aufschluß zu erhalten.

Die Sorge für die öffentliche Gesundheitspflege legt uns aber die Pflicht auf, mit allen Mitteln, der Gesetzgebung und namentlich auch der Steuergesetzgebung, dahin zu wirken, daß der Trinkbranntwein rein, frei von allen gefährlichen Beimengungen und nicht zu teuer sei! So sehr es not tut, verständige Mäßigkeitsbewegungen energisch zu unterstützen, so wenig ist daran zu denken, der Menschheit den Trinkbranntwein völlig zu sperren. Es hat sich immer wieder gezeigt, daß, wo solches mit Gewalt versucht wird, viel schlimmere und geradezu menschenmörderische Surrogate ihren Einzug halten. Was mir in der Hinsicht einmal ein Strafanstaltsdirektor mitteilte, war geradezu schauerlich und läßt sich öffentlich kaum wiedergeben. Gewiß, auch der beste Trinkbranntwein wirkt, wenn man ihn mißbraucht, schlimm genug und wird zum verheerenden Gift, aber das steht doch in keinem Verhältnis zu der entsetzlichen Wirkung seiner Surrogate, wie sie jenes erschütternde Massensterben uns wieder gezeigt hat.

Zusammenfassung. Der Methylalkohol an sich ist nur ein schwach wirkendes Agens, das an Wirkungsstärke von den ihm homologen kohlenstoffreicheren Alkoholen seiner Reihe weit übertroffen wird. Das Gefährliche, das ihm speziell eigen ist, besteht aber in der langsamen Oxydation zu Ameisensäure,

¹⁾ Es spricht vieles dafür, daß diese Zeit länger ist als bei vielen anderen akuten Vergiftungen, was nach dem Obigen wohl begreiflich ist, obwohl das Gift wegen seiner Flüchtigkeit jedenfalls sehr rasch resorbiert werden muß. In einem von Kuhnt beschriebenen Falle war am 1. Tage kaum etwas von Wirkung zu bemerken, aber am 5. Tage der Vergiftete stockblind.

die er erleiden kann. Da der Alkohol von bestimmten nervösen Elementen besonders angezogen wird, so spielt sich in diesen jener Prozeß der langsamen Oxydation ab, wodurch sie eine höchst nachteilige und gefährliche Beeinflussung erleiden. Für den Menschen scheint diese Gefahr besonders groß zu sein.