

## Über die Wirkung von Methyl- und Äthylalkohol auf die Muskelfaser.

Von

**Fritz Verzár**, cand. med. aus Budapest.

(Mit 18 Textfiguren.)

Schon lange Zeit hat die Forscher nicht bloss die Wirkung des Äthylalkohols auf den menschlichen oder tierischen Körper, sondern, wie leicht begreiflich, auch die Wirkung der ihm verwandten, anderen einwertigen Alkohole interessiert. Wohl die ältesten Angaben über die verschiedene Giftigkeit dieser Alkohole rühren her von Rabuteau und Richardson. Es folgten weiter Dujardin-Beaumetz und Audigé, sowie namentlich Sten Stenberg<sup>1)</sup> und viele andere, welche alle im wesentlichen zu der Ansicht gelangten, dass die Giftigkeit der Alkohole mit der Menge der Kohlenstoffatome zunimmt. Am wenigsten giftig sollte also der Methylalkohol sein, giftiger der Äthyl-, Propyl-, Butyl- und am giftigsten der Amylalkohol. Man nannte diese Tatsache das Richardson'sche Gesetz.

Bemerkt sei hierbei, dass die Beurteilung aller dieser Versuchsergebnisse an einem grundsätzlichen Fehler leidet. Man hat, wie das eben üblich war, bei der Vergleichung der Giftigkeit der Alkohole gewöhnlich gleiche Gewichtsmengen genommen, anstatt, was Grützner<sup>2)</sup> zuerst als durchaus notwendig betont hat, gleiche chemische Mengen miteinander zu vergleichen. Geschieht letzteres, so verschieben sich, namentlich wenn die Giftigkeit der Alkohole nicht sehr verschieden ist, die Verhältnisse nicht unbedeutend.

---

1) Sten Stenberg, Einige Beiträge zur Beleuchtung der Frage über den Einfluss, den die Verunreinigungen des Branntweins auf dessen physiol. Wirkungen haben. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 10 S. 356. 1879, woselbst auch die ältere Literatur zu finden.

2) P. Grützner, Über die Bestimmung der Giftigkeit verschiedener Stoffe. Deutsche med. Wochenschr. 1893 Nr. 52, und Über chemische Reizung von motorischen Nerven. Pflüger's Arch. Bd. 53 S. 83. 1892.

Aber abgesehen hiervon, taucht sowohl in den älteren wie in den neueren Arbeiten vielfach die Angabe auf, dass der niedrigste der Alkohole, der Methylalkohol, aus der Reihe herausfällt und giftiger als andere, namentlich als der ihm benachbarte Äthylalkohol ist. So schreibt z. B. Kunkel<sup>1)</sup> in seiner Toxikologie: „Durch viele Versuche ist die Regel gefunden, dass die Intensität der Wirkung der einwertigen Alkohole mit dem Atomgewicht zunimmt. Nur der Methylalkohol macht davon eine Ausnahme; er zeigt sich bei wiederholter Anwendung giftiger als alle übrigen Alkohole.“

Und in der Tat haben neue und schöne Untersuchungen von Pohl<sup>2)</sup> diese Frage über allen Zweifel sichergestellt. So fand z. B. Pohl, dass bei einmaliger Vergiftung der Methylalkoholrausch — im Gegensatz zum schnell vorübergehenden Äthylalkoholrausch — ausserordentlich lange Zeit anhält. „Der Schlaf hierbei dauert mit kurzen Unterbrechungen noch am nächsten Tage an; ja selbst am zweitnächsten Tage ist das Tier (Versuchstiere waren Hunde) bewegungsunlustig, träge, schlafsüchtig und verweigert die Nahrungsaufnahme.“ Wird aber die Vergiftung der Tiere wiederholt, so sind die Wirkungen noch viel schlimmer. Während nämlich die Hunde nach wiederholten Äthyl-, ja sogar nach Amylalkoholräuschen sich immer wieder verhältnismässig schnell erholten und selbst nach monatelang fortgesetzten Vergiftungen keine anatomische Schädigung ihres Körpers erkennen liessen, ist es Pohl niemals gelungen, „Hunde bei Zufuhr von Methylalkohol, wenn die Dosen auch nicht grösser als 15—20 ccm waren und in zweitägigen Intervallen gegeben wurden, länger als wenige Wochen am Leben zu erhalten. Die Tiere lagen gewöhnlich tagelang comatös da, erwachten kaum aus dem Schlafzustand, frassen nicht und gingen, auch wenn man mit der Alkoholzufuhr abbrach, zugrunde.“ Es zeigte sich an ihnen eine intensive Verfettung der Leber.

Weitere in Grützner's Institut angestellte Versuche ergaben aber durchweg, dass der Methylalkohol weniger giftig auf einfache Gewebe wirkte als der Äthylalkohol. So fanden Efron<sup>3)</sup> und

1) A. J. Kunkel, Handbuch der Toxikologie S. 402. Jena 1893.

2) J. Pohl, Über die Oxydation des Methyl- und Äthylalkohols im Tierkörper. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 31 S. 281. 1893.

3) J. Efron, Beiträge zur allgemeinen Nervenphysiologie. Pflüger's Arch. Bd. 36 S. 467. 1885.

später Breyer<sup>1)</sup>, dass die motorischen Nervenstämme weniger durch den Methyl- als durch den Äthylalkohol geschädigt wurden; Räther<sup>2)</sup> konnte das gleiche für sensible Nervenstämme und einige sensible Endorgane feststellen; Breyer für das Flimmerepithel, Dold<sup>3)</sup> für das Herz des Frosches, andere Forscher [ich nenne nur Fühner<sup>4)</sup>] gaben gleiches an betreffend die Wirkung der Alkohole auf die Entwicklung von Seeigeleiern, und nur Blumenthal<sup>5)</sup>, der ebenfalls im hiesigen Institut arbeitete, fand, dass für den quergestreiften Muskel der Methylalkohol giftiger sei als der Äthylalkohol.

Es lag daher nahe, die Frage aufzuwerfen: Liegt hier ein besonderer Ausnahmefall vor, oder sind die Versuchsergebnisse durch irgendwelche, damals nicht bemerkte oder bemerkbare Fehler beeinflusst? Während der gewöhnliche Alkohol, wie bekannt, verhältnismässig schnell und nahezu vollständig in unserem Körper verbrennt, verhält sich die Sache bei dem Methylalkohol anders. Nach dessen Genuss wird ein Oxydationsprodukt desselben, nämlich Ameisensäure bzw. ameisen-saure Salze im Harn ausgeschieden. Es wäre nun vielleicht möglich, dass auch der in verdünntem Methylalkohol befindliche Muskel diesen Alkohol irgendwie zersetzt, da er ja bei seiner Tätigkeit Produkte entwickelt, deren Entstehung entschieden mit Sauerstoffübertragungen Hand in Hand gehen. Eine zweite, wohl näher liegende Möglichkeit wäre die, dass der angewendete Methylalkohol vielleicht von Haus aus nicht ganz rein gewesen ist, was ja nicht selten vorkommt.

---

Als mir daher Herr Professor Dr. v. Grützner vorschlug, diese Frage, welche ein nicht geringes theoretisches Interesse dar-

---

1) H. Breyer, Über die Wirkung versch. einatom. Alkohole auf das Flimmerepithel und die motorische Nerven-faser. Pflüger's Arch. Bd. 99 S. 481, 1903, u. Inaug.-Dissert. Tübingen 1903.

2) M. Räther, Über die Einwirkung verschiedener einwertiger Alkohole auf sensible Nerven und Nervenendigungen. Inaug.-Dissert. Tübingen 1905.

3) H. Dold, Über die Wirkung des Äthylalkohols und verwandter Alkohole auf das isolierte Froschherz. Pflüger's Arch. Bd. 112 S. 600. 1906, u. Inaug.-Dissert. Tübingen 1906.

4) H. Fühner, Pharmakol. Studien an Seeigeleiern. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 51 S. 69. 1904.

5) A. Blumenthal, Über die Wirkung verwandter chemischer Stoffe auf den quergestreiften Muskel. Pflüger's Arch. Bd. 62 S. 513. 1896, u. Inaug.-Diss. Tübingen 1896.

bietet, noch einmal experimentell mit allen Vorsichtsmaassregeln zu prüfen, ging ich gern auf diesen Vorschlag ein und machte mich im Sommersemester 1908 im Tübinger physiologischen Institut daran, die Frage zu beantworten.

---

Die Versuche wurden an Fröschen im Juni und Juli 1908 ausgeführt. Es wurden grösstenteils frisch eingefangene Frösche, meistens Wasser-, gelegentlich aber auch Grasfrösche benutzt. Die meisten Versuche wurden mit dem Sartorius angestellt. Ich benutzte aber auch den Biceps, Semitendinosus, Gracilis und Gastrocnemius. Der Muskel der einen Seite wurde in normalem Zustand bzw. in Lockelösung, der andere in der entsprechenden Alkohollösung untersucht. Bei längerdauernden Versuchen wurden die Gläser gut verkorkt und die Lösungen von Zeit zu Zeit erneuert, dabei bald der linke, bald der rechte Muskel geprüft.

Als Reizapparat diente ein Bernstein'sches Induktorium mit 1 oder 2 Leclanché-Elementen, welches maximale Öffnungsschläge unmittelbar durch den Muskel schickte. Der Muskel selbst zog an der Feder des Grützner'schen Myographiums.

Gleich die ersten tastenden Versuche, welche die verschiedene Wirkung des Methyl- und Äthylalkohols auf die Muskelfaser aufklären sollten, gaben sehr bestimmte Resultate, welche aber mit den Blumenthal'schen Angaben nicht übereinstimmten. Die beiden Muskeln befanden sich in ganz gleicher Art jeder in einem Gefäss, das mit den verdünnten Alkoholen gefüllt war. Zum Reizen wurden sie alle 2 Minuten auf etwa 20 Sekunden aus den Flüssigkeiten herausgehoben, was sich durch besondere Einrichtungen sehr leicht und schnell bewerkstelligen liess. Ihre Zuckungen schrieben sie unmittelbar untereinander auf.

Der Einfachheit halber gebe ich nicht die langen Reihen von Zuckungen noch ihre Längen in Millimetern wieder, sondern, so wie Blumenthal, nur die Verbindungslinie der höchsten Punkte der Zuckungen, bezogen auf die Abszisse als Zeit. Steigen oder Sinken der so erhaltenen Kurve, welche in ihren Ordinaten stets die jeweiligen mittleren Zuckungshöhen angibt, zeigt das Steigen oder Sinken der Muskeleerregbarkeit an.

**Versuch Nr. 19** (meines Protokolls). (Fig. 1.)

Grosse ungarische Esculenta, weiblich 123 g, curarisiert. Flüssigkeitstemperatur 25° C. Sartorien. Alle 2 Min. aus den Lösungen herausgehoben und mit drei maximalen Öffnungsschlägen gereizt.

Rechter Muskel in Äthylalkohol, einfach normal (1 n.) = 4,59%.

Linker Muskel in Methylalkohol, einfach normal (1 n.) = 3,19%.

8 h 57' einige normale Zuckungen. Dann Muskeln eingelegt in die Alkohol-lösungen; erreichen in etwa 4 Min. das Maximum ihrer Erregbarkeit und zucken höher als unter normalen Verhältnissen, wie solches auch Blumenthal namentlich

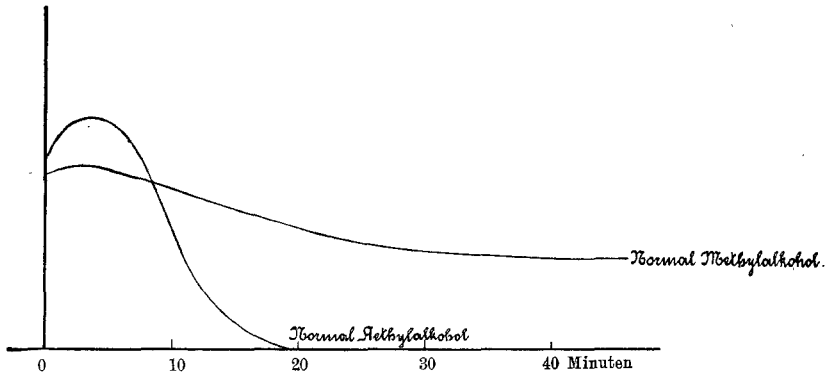


Fig. 1. Versuch Nr. 19. Parallelwirkung von Methyl- und Äthylalkohol.

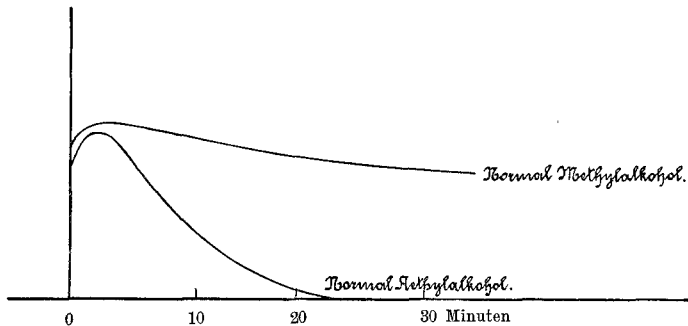


Fig. 2. Versuch Nr. 29. Parallelwirkung von Methyl- und Äthylalkohol.

bei dem Äthylalkohol fand (vgl. Fig. 47 seiner Arbeit). Der Muskel in Äthylalkohol ist aber in 20 Min. (9 h 17') unerregbar. Der Methylalkoholmuskel bleibt noch stundenlang gut erregbar.

**Versuch Nr. 29.** (Fig. 2.)

Grosse ungarische Esculenta. Weiblich, 97 g, nicht curarisiert. Flüssigkeitstemperatur 22° C. Sartorien in gleicher Art wie in Versuch 1 behandelt.

Rechter Muskel in 1 n. Äthylalkohol.

Linker Muskel in 1 n. Methylalkohol.

9 h 23'. Normale Zuckungen. Dann Einlegen in die Alkohollösungen. In 3 Min. erreichen bei beiden Muskeln die Zuckungen ihre grösste Höhe; ihre Erregbarkeit ist über die Norm gesteigert. Der Äthylalkoholmuskel ist in 22 Min. (9 h 46') unerregbar, während der Methylalkoholmuskel noch lange Zeit sehr stark zuckt, wenn er gereizt wird.

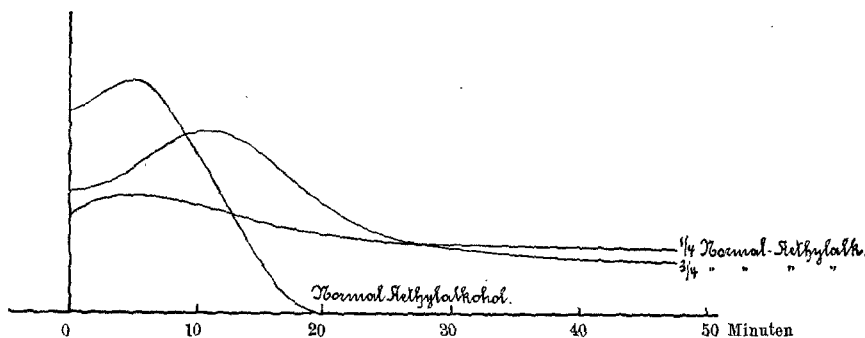


Fig. 3. Verlauf der Zuckungshöhen bei verschieden starkem Äthylalkohol.

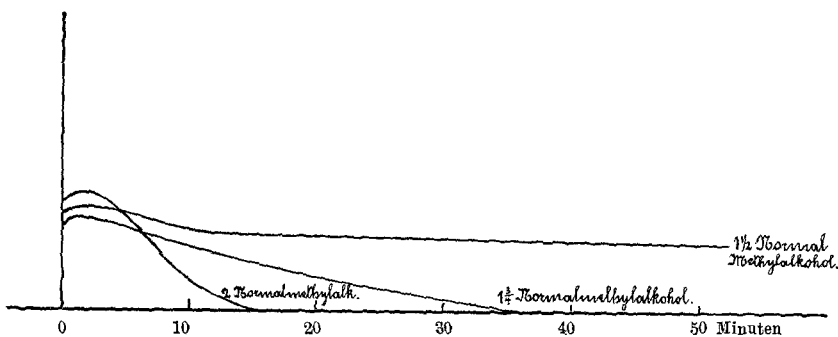


Fig. 4. Verlauf der Zuckungshöhen bei verschieden starkem Methylalkohol.

In den Fig. 3 und 4 ist die Wirkung verschiedener Konzentrationen von  $\frac{1}{4}$  n. — 2 n. Äthyl- und Methylalkohol zusammengestellt. Wir sehen, dass durch beide Alkohole anfangs die Erregbarkeit über die Norm gesteigert, und zwar durch den Äthylalkohol mehr als durch den Methylalkohol, bald darauf aber bedeutend herabgesetzt wird, und zwar um so schneller und bedeutender, je stärker der Alkohol war. Der Äthylalkohol erwies sich durchweg schädlicher als der Methylalkohol.

Da ich diese Wirkungen ganz wie Blumenthal an curarisierten und nicht curarisierten Muskeln feststellen konnte, musste es sich hierbei um eine unmittelbare Beeinflussung der Muskelfaser

handeln, nicht um eine indirekte von den Nerven aus. Diese Tatsache möchte ich ganz besonders betonen, weil Scheffer<sup>1)</sup> in einer sehr sorgfältigen Untersuchung zu scheinbar entgegengesetzten Ergebnissen gekommen ist.

Scheffer vergiftete enthirnte Frösche mit Alkohol, und zwar mit  $\frac{1}{1000}$  ihres Körpergewichtes, indem er den mit Wasser verdünnten Alkohol in den Magen der Tiere einführte. Der zweckmässig präparierte Wadenmuskel wurde von seinem (durchschnittenen) Nerven aus in regelmässigen Zeitpausen durch kurze Zeit dauernde tetanisierende Induktionsströme gereizt und mit dem nicht vergifteten der anderen Seite desselben Tieres verglichen. Dabei fand sich ausnahmslos, wie auch ähnliches in unseren Versuchen zutage trat, „dass von  $\frac{3}{4}$  Stunden ab bis 4 Stunden nach Einverleibung des Alkohols die Arbeitsleistung ohne Ausnahme vermehrt, nach 5—6 Stunden aber schnell beträchtlich gesunken war“.

Schaltete Scheffer aber jetzt die nervöse Reizung des Muskels durch Curarevergiftung aus, so konnte er eine bestimmte Wirkung des Alkohols auf die Muskeln nicht mehr nachweisen. Die jetzt „bei direkter Reizung gefundenen kleinen Differenzen“ wurden vielmehr als „physiologische“ aufgefasst und die früheren an nicht-curarisierten Fröschen gefundenen Ergebnisse lediglich als durch die Beeinflussung des „Nervensystems“ (d. h. also im vorliegenden Falle der motorischen Nervenstämmen und ihrer Endplatten) erklärt. Obwohl diese Auffassung nicht ganz einwandfrei ist<sup>2)</sup>, so stimme ich

---

1) H. Scheffer, Studien über den Einfluss des Alkohols auf die Muskelarbeit. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 44 S. 24. 1900.

2) Da die Nervenstämmen gegenüber chemischen Reizen keine besonders empfindlichen Organe sind, schien mir diese Scheffer'sche Deutung nicht ganz einwandfrei. Wenn Scheffer für die Beeinflussung der Nervenstämmen in seinen Versuchen die Arbeiten von Waller, Gad, Werigo und anderen herbeizieht, nach welchen ein motorischer Nerv, den man Alkoholdämpfen aussetzt, im Anfang eine Erhöhung und später eine Herabsetzung seiner Erregbarkeit zeigt, so darf man nicht vergessen, dass Alkoholdämpfe, welche unmittelbar auf einen motorischen Nerven einwirken, doch ein unendlich viel stärkerer Reiz sind als die Spuren von Alkohol, welche bei den Scheffer'schen Versuchen aus dem Blute der Frösche zu den Nerven gelangen konnten; denn die (ausserdem noch mit Wasser versetzten) in den Magen eingeführten Alkoholmengen verhielten sich zu dem Körpergewicht der Frösche wie 1:1000.

Folgender Versuch schien mir hier sehr lehrreich zu sein. Bernstein Moleschott's Untersuch. zur Naturlehre des Menschen usw. Bd. 10 S. 280.

doch in der Beziehung vollkommen mit Scheffer überein, dass eine ganze Menge von Versuchen, welche die unmittelbare Wirkung des Alkohols auf die Muskelfaser beweisen sollen, wie die Ergographenversuche und andere (worauf mich Herr Prof. v. Grützner besonders

---

1870) konnte zeigen, dass ein motorischer Nerv eines durch Chloroform tief betäubten Frosches keine andere Erregbarkeit aufwies, als der nicht chloroformierte der anderen Seite, zu welchem das chloroformhaltige Blut nicht hinzutreten konnte. Setzte man aber motorische Nerven Chloroformdämpfen aus, so zeigte sich — ganz wie bei der Wirkung des Alkohols — erst eine erhöhte und bald darauf eine herabgesetzte Erregbarkeit, die mehr oder weniger schnell in völlige Unerregbarkeit überging. Sollte dies bei einer so geringfügigen Alkoholvergiftung, wie sie Scheffer angewendet hat, anders sein als bei einem chloroformierten Frosch oder sollte der Nervenstamm durch einen tausendfach oder vielleicht noch mehr verdünnten Alkohol so beeinflusst werden wie ein Nervenstamm durch direkte Reizung vermittelt Alkoholdampf?

Da mich diese Frage in hohem Maasse interessierte, machte ich einige dahingehende orientierende Versuche folgender Art: Der eine Unterschenkel eines Frosches mit daran befindlichem, hoch oben durchschnittenem und abgebundenem Hüftnerv wurde mit dem obersten Ende seiner grössten Zehe an ein senkrecht stehendes Häkchen gehängt. Der Unterschenkel selbst hing senkrecht herab und tauchte mit seinem Knieende gerade in ein untergestelltes Schälchen ein, welches mit etwa 12 ccm Ringerlösung erfüllt war. Der Nerv lag in seiner ganzen Länge in der Lösung. Der Nerv des zweiten ganz ebenso hergerichteten Unterschenkels von demselben Frosch, befand sich in Ringerlösung, welche mit sehr wenig Alkohol (1:1000 bis 1:500) versetzt war. Eine grosse, innen mit befeuchtetem Fliesspapier überzogene Glasglocke deckte beide Präparate zu.

Nachdem durch längeres Liegen beider Präparate in Ringerlösung ihre Erregbarkeit ziemlich gleich geworden war, versenkte man sie, wie oben gesagt, in die beiden Schälchen und reizte mit einem fein abstufbaren, tetanisierenden Induktionsapparat die Nerven nahe an ihrem Querschnitt (oben), in ihrer Mitte und nahe den Muskeln (unten) in Zeitabschnitten von 10 Minuten oder Stunden. Anfangs zeigte sich gewöhnlich kein nennenswerter Unterschied in der Erregbarkeit, wohl aber nach mehreren (10—20) Stunden. Da war der in Alkohol liegende Nerv erregbarer, und zwar nicht selten in recht erheblichem Grade erregbarer als ganz im Anfang, während der bloss in Ringer liegende Nerv schon bedeutend unter seine anfängliche Erregbarkeit gesunken war. Der Alkohol hatte also, wie ähnliches bereits Breyer (a. a. O. S. 504) an dem Flimmerepithel beobachtet hat, eine wunderbar erhaltende Wirkung auf das Nervengewebe ausgeübt, worüber weitere Untersuchungen Näheres mitteilen werden. Nach alledem scheint mir der Erklärungsversuch von Scheffer, dass die überaus schwache Alkoholgabe schon nach Minuten oder wenigen Stunden die Erregbarkeit des Nervenstammes erhöht haben sollte, nicht sehr wahrscheinlich. Über etwaige andere Erklärungsversuche will ich mich hier nicht näher auslassen.

Grützner.



aufmerksam gemacht hat), dies ganz und gar nicht tun. Hier handelt es sich unzweifelhaft so gut wie ausschliesslich um Beeinflussung des Nervensystems, und zwar des Zentralnervensystems. Es dürfte diese Tatsache besonders zu betonen sein, weil nicht bloss von Laien dergleichen irrige Meinungen geäussert werden.

Wie verhält sich nun aber die Muskelfaser tatsächlich gegenüber dem Alkohol, sollte wirklich, wie Scheffer sagt, nach Eliminierung des motorischen Nervenapparates durch Curare ein Einfluss des Alkohols auf die Muskelarbeit nicht nachweisbar sein? Dies ist nun an und für sich unwahrscheinlich, da Alkohol auf verschiedene erregbare Gebilde (Nervenfasern, Flimmerepithelzellen) erregend und später lähmend wirkt. Zudem widerspricht es auch unsern Beobachtungen. Allerdings hatten wir unsere Untersuchungen an den herausgeschnittenen, Scheffer an den im Körper befindlichen Muskeln angestellt. Auch war die von uns angewendete Alkoholgabe durchweg eine grössere.

Es empfahl sich daher für mich, auch ähnliche Versuche wie Scheffer anzustellen, um etwaigen durch die Methoden bedingten Verschiedenheiten der Ergebnisse auf die Spur zu kommen.

Hierbei verfuhr ich folgendermaassen. Damit die Frösche möglichst wenig Blut verloren, zerstörte ich nicht ihr Gehirn, sondern durchschnitt ihnen meistens beide Hüftnerven hoch oben im Becken und machte sie auf diese Weise unbeweglich und für Reize in den hinteren Extremitäten gefühllos. Hierauf wurden sie auf das von Basler<sup>1)</sup> beschriebene Froschbrett gebunden, der Gastrocnemius freigelegt und seine Sehne vermittelt eines Hakens und Fadens an dem Muskelhebel befestigt. Besondere Sorgfalt verwendete ich dann auf die Zuleitung des Reizstromes, der von einem Induktionsapparat geliefert wurde. Ich legte einen ausreichend starken, befeuchteten Baumwollfaden um das Knie, welcher die eine Elektrode darstellte, während die andere in den ebenfalls wohl befestigten Muskelhaken überging. Hierauf wurde mit diesem alkoholfreien Muskel eine Ermüdungskurve gezeichnet, dann der Frosch vom Brette befreit, mit Alkohol vergiftet und einige Zeit beiseite gelegt. Die Einführung des Alkohols geschah in der Weise, dass stets eine 10 %ige Lösung vermittelt einer mit Kanüle und Schlauch versehenen Pravaz'schen

---

1) A. Basler, Beiträge zur Kenntnis der willkürlichen Bewegung. Pflüger's Arch. Bd. 122 S. 122. 1908.

Spritze in den Magen gebracht wurde. Nach einiger Zeit wurde er wieder aufgespannt und in ganz gleicher Art wie vordem mit dem vergifteten (anderen) Muskel eine Ermüdungskurve gezeichnet. Zur Verwendung kamen stets maximale Öffnungsinduktionsschläge, die durch einen langsam schwingenden Wagner'schen Hammer erzeugt und in der Zahl von 60—150 in der Minute dem Präparate zugeführt wurden. Statt vieler Versuche, die durchweg gleichartige Ergebnisse lieferten, die folgenden zwei.

#### Versuch Nr. 20. (Fig. 5.)

Esculenta, männlich, 23 g schwer, curarisiert. Keine Nervendurchschneidung. Normale Ermüdungskurve (N). Gezeichnet um 3<sup>h</sup> 50'. Das Tier bekommt 3<sup>h</sup> 58' 1 ccm 10 % igen Äthylalkohol = 0,1 g, etwa  $\frac{1}{200}$  seines Körpergewichtes. Zweite Ermüdungskurve gezeichnet 4<sup>h</sup> 50'.

Der Muskel arbeitet nach 52 Minuten langer Vergiftung mit wenig Alkohol trotz Curare viel besser.

#### Versuch Nr. 21. (Fig. 6.)

Esculenta, männlich, 20 g schwer, curarisiert. Keine Nervendurchschneidung. Normale Ermüdungskurve gezeichnet 4<sup>h</sup> 5'. Alkohol gegeben um 4<sup>h</sup> 20', und zwar 4 ccm 10 % igen Äthylalkohol = 0,4 g =  $\frac{1}{50}$  Froschgewicht. Zweite Ermüdungskurve gezeichnet 5<sup>h</sup> 10'.

Der Muskel arbeitet nach dieser starken Alkoholgabe viel schlechter als der alkoholfreie.

Also auch bei dem curarisierten, im Körper befindlichen Muskel ganz dieselbe Wirkung wie früher: kleinere Gaben von Alkohol wirken erregend, grössere lähmend. Wenn Scheffer bei seinen Versuchen diese Erfolge nicht verzeichnen konnte, so lag die Ursache davon wohl in der allzu geringen Gabe des Alkohols ( $\frac{1}{1000}$  Körpergewicht) und vielleicht auch in der Art der Reizung. Der von seinen Nerven aus gereizte (alkoholfreie) Muskel liess sich gewiss besser und gleichartiger erregen als der curarisierte durch die unmittelbare Einwirkung des elektrischen Stromes auf seine Fasern. Hätte Scheffer etwas grössere Alkoholgaben angewendet, so wäre er wohl sicher zu den gleichen Ergebnissen gekommen wie ich.

---

Nachdem nun durch alle diese Versuche gezeigt war, dass der Äthyl- und auch der Methylalkohol unmittelbar auf die Muskelfaser einwirkt, ging ich dazu über, die Wirkungen beider Alkohole auf die Muskelfaser genauer zu vergleichen. Bisher standen mir nur Versuche

hierüber zu Gebote, bei denen die Muskeln in die alkoholischen Flüssigkeiten versenkt waren. Da zeigte sich unzweifelhaft (s. oben

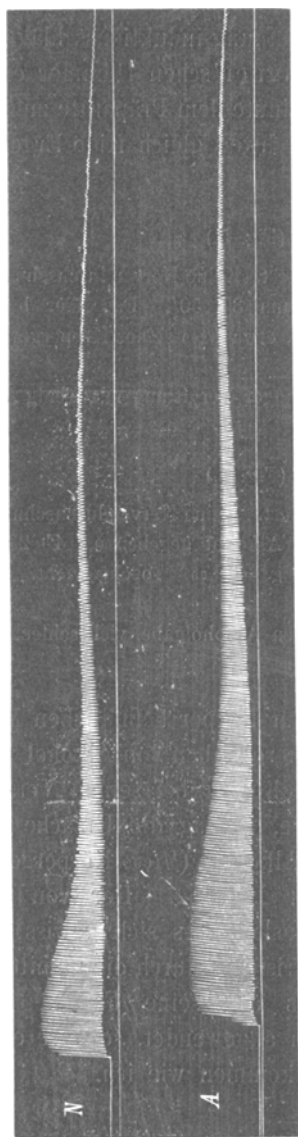


Fig. 5. Versuch Nr. 20. *N* = Normale Kurve, *A* = Alkoholermüdungskurve. Äthylalkohol  $1/200$  Körpergewicht.

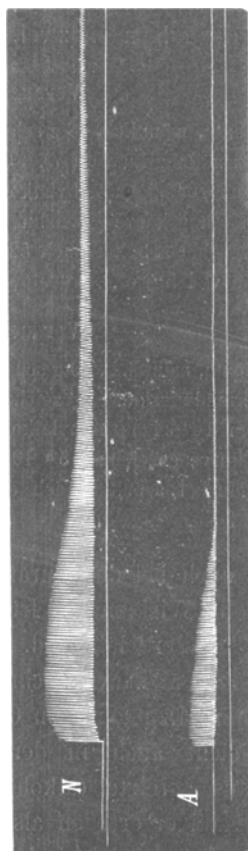


Fig. 6. Versuch Nr. 21. *N* = Normale Kurve, *A* = Alkoholermüdungskurve. Äthylalkohol  $1/50$  Körpergewicht.

Vers. 19 u. 29 S. 402), dass der Äthylalkohol der giftigere war. Aber war es auch so, wenn man, wie dies Scheffer mit dem Äthylalkohol getan hat, den Methylalkohol dem Tiere einverleibte? Wissen wir doch, dass dann der Methylalkohol namentlich nach wiederholter,

lang dauernder Wirkung ausserordentlich viel giftiger ist als sein höherer Nachbar. Ich wiederholte also die oben (s. S. 406) beschriebenen mit Äthylalkohol angestellten Versuche jetzt mit Methylalkohol und stellte beide in zweckentsprechender Weise nebeneinander.

Dabei ergab sich dann in Übereinstimmung mit meinen früheren Versuchen, dass in dieser kurzen Zeit des Versuches der Methylalkohol weniger schädlich war als der Äthylalkohol. Grössere<sup>1)</sup> Gaben beider lähmen sehr bald, der Äthylalkohol früher als der Methylalkohol; kleinere (bis zu  $\frac{1}{200}$  Körpergewicht Äthyl- oder  $\frac{1}{80}$  Methylalkohol, das ist etwa die doppelte chemische Menge des Äthylalkohols) erhöhen die Arbeitsleistung mehrere Stunden. Erst dann erfolgt die lähmende Wirkung, ganz wie es auch Scheffer angegeben hat. Als Beleg mögen folgende Versuche dienen:

### Äthylalkohol.

#### Versuch Nr. 5. (Fig. 7.)

Kleine ungarische Esculenta, männlich, 27 g schwer. Nervendurchschneidung 8 h 50'. Normale Ermüdungskurve 9 h 40' (N). Bekommt um 9 h 55' 5 ccm 10%igen = 0,5 g Äthylalkohol =  $\frac{1}{80}$  Froschgewicht. Ermüdungskurve 10 h 29' (A).

Nach 34 Minuten langer Vergiftung mit viel Alkohol arbeitet der Muskel bedeutend schlechter.

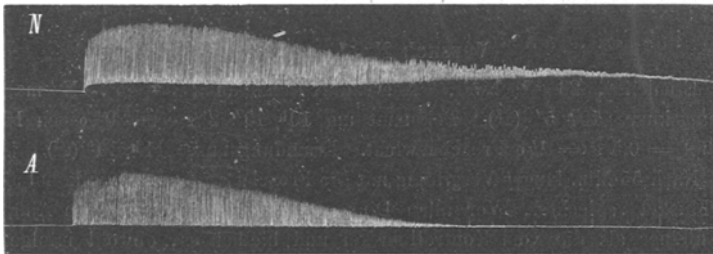


Fig. 7. Versuch Nr. 5. N = Normale Kurve, A = Alkohol-Ermüdungskurve. Äthylalkohol  $\frac{1}{80}$  Körpergewicht.

1) Ich muss noch hinzufügen, dass nach meinen Beobachtungen Frösche  $\frac{1}{80}$  ihres Gewichts selbst in 30%iger Lösung per os oder subcutan, sowohl von Äthyl- wie von Methylalkohol gut vertragen. Nach 15 Minuten sind sie betäubt, nach  $1\frac{1}{2}$ —2—3 Stunden wieder frisch. Die Angabe von Husemann (zitiert nach Scheffer), dass Frösche von  $\frac{1}{100}$  ihres Körpergewichts Alkohol sterben, konnte ich nicht bestätigen.

**Versuch Nr. 11.** (Fig. 8.)

Esculenta, weiblich, 23 g schwer. Nervendurchschneidung 2<sup>h</sup> 30'. Normale Ermüdungskurve 2<sup>h</sup> 45' (N). Bekommt um 9<sup>h</sup> 55' 1/2 ccm 10%igen Äthylalkohol = 0,05 g = 1/500 Froschgewicht. Ermüdungskurve 4<sup>h</sup> (A).

Nach 65 Min. langer Vergiftung mit wenig Alkohol arbeitet der Muskel besser.

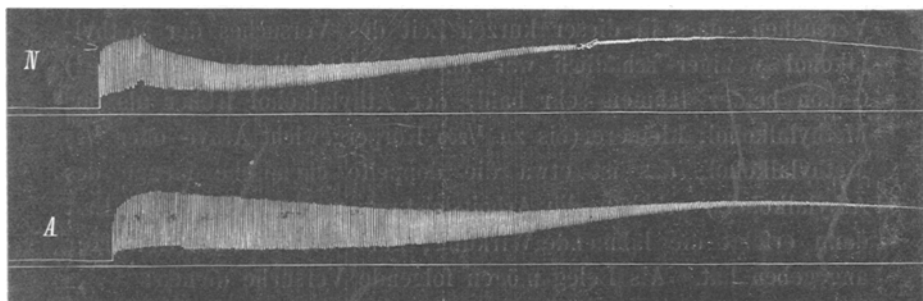


Fig. 8. Versuch Nr. 11. N = Normale Kurve, A = Alkohol-Ermüdungskurve. Äthylalkohol 1/500 Körpergewicht.

**Methylalkohol.****Versuch Nr. 14.** (Fig. 9.)

Esculenta, männlich, 16 g schwer. Nervendurchschneidung 10<sup>h</sup> 35'. Normale Ermüdungskurve 10<sup>h</sup> 45' (N). Bekommt um 10<sup>h</sup> 50' 2 ccm 10%igen Methylalkohol = 0,2 g = 1/50 Froschgewicht. Ermüdungskurve 11<sup>h</sup> 35' (A).

Nach 45 Minuten langer Vergiftung mit 1/50 Froschgewicht Methylalkohol arbeitet der Muskel viel besser. (s. S. 411.)

**Versuch Nr. 19.** (Fig. 10.)

Esculenta, 26 g schwer. Nervendurchschneidung 9<sup>h</sup> 45'. Normale Ermüdungskurve 10<sup>h</sup> 5' (N). Bekommt um 10<sup>h</sup> 15' 2 1/2 ccm 20%igen Methylalkohol = 0,5 g = 1/50 Froschgewicht. Ermüdungskurve 11<sup>h</sup> 10' (A).

Nach 55 Min. langer Vergiftung mit 1/50 Froschgewicht Methylalkohol arbeitet der Muskel schlechter. Vor allen Dingen sind die Zuckungen von Anfang an viel kleiner als die vom Kontrollmuskel und bleiben es, obwohl infolge eines Versehens der Hammer bei der Reizung des Alkoholmuskels eine geringere Frequenz hatte. Die schnellere Reizfolge beim normalen Muskel führte zu tetanischer Zusammenziehung.

Diese und noch viel mehr andere Versuche ähnlicher Art zeigten unzweifelhaft, dass auch bei dieser Anwendung der Äthylalkohol giftiger war als der Methylalkohol. Es entsteht somit die Frage, warum Blumenthal die entgegengesetzte Angabe machen konnte. Ich glaube — und ich gebe hier wesentlich die Anschauungen von Herrn Prof. v. Grützner wieder —, dass es sich bei den Versuchen

Blumenthal's wohl aller Wahrscheinlichkeit nach um ein nicht ganz reines Präparat des Methylalkohols gehandelt hat.

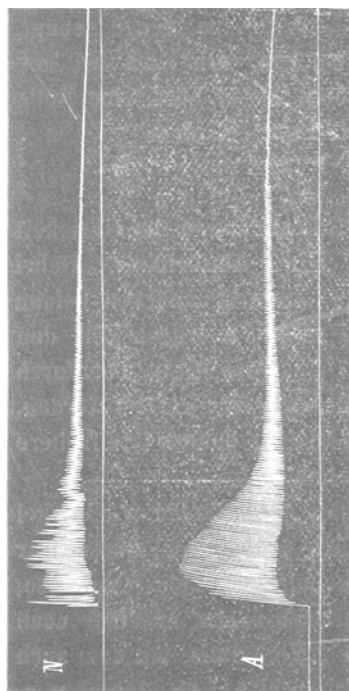


Fig. 9. Versuch Nr. 14. *N* = Normale Kurve, *A* = Alkohol-Ermüdungskurve. Methylalkohol  $\frac{1}{160}$  Körpergewicht.

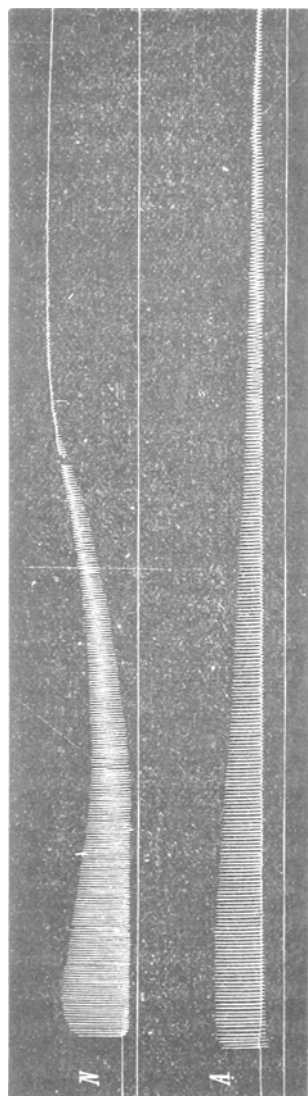


Fig. 10. Versuch Nr. 19. *N* = Normale Kurve, *A* = Alkohol-Ermüdungskurve. Methylalkohol  $\frac{1}{160}$  Körpergewicht.

Die häufigsten Verunreinigungen desselben sind, wie bekannt, Aceton, Formaldehyd und Ameisensäure. Ziemlich harmlos ist das Aceton, ausserordentlich viel giftiger die beiden anderen Stoffe.

Ich fand, dass in etwa 20—30 Minuten den Muskel tötet bzw. unerregbar macht, eine

1 n. (5,8 ‰) Acetonlösung	(in Ringer-Lösung),
$\frac{1}{100}$ n. (0,03 ‰) Formaldehydlösung	„ „
$\frac{1}{100}$ n. (0,046 ‰) Ameisensäure	„ „ 1).

Aus diesen Versuchen hat sich also gezeigt, dass Aceton die häufigste Verunreinigung des Methylalkohols, unmöglich der Grund der grösseren Giftigkeit sein kann; denn es müsste in sehr grossen Mengen vorhanden sein. Die Giftigkeit ist also wohl in erster Reihe dem Aldehyd zuzuschreiben (Ameisensäure ist als Verunreinigung viel seltener), von welchem schon eine sehr geringe Menge genügt, um den Methylalkohol sehr giftig zu machen. Ob auch bei den chronischen Vergiftungen mit Methylalkohol dieser Stoff eine Rolle spielt, darüber möchte ich mir ein Urteil nicht erlauben.

Ich wende mich nun zu der genaueren Bestimmung der Giftigkeit der beiden genannten Alkohole gegenüber der Muskelfaser. Dabei ging ich in der Weise vor, dass ich die Konzentrationen von beiden feststellte, welche in einer bestimmten, nicht zu langen Zeit den Muskel vollkommen unerregbar machten. Dass die Muskeln dadurch so wenig wie andere alkoholisierte Organe endgültig getötet werden, sondern, wenn mit Ringer-Lösung ausgewaschen, nahezu ihre frühere Erregbarkeit wieder erhalten, ist ja bekannt.

Dabei ergab sich, dass einfach normaler Äthylalkohol den Muskel nahezu in derselben Zeit, d. h. etwa in 15—20 Minuten, unerregbar machte, wie zweifach normaler Methylalkohol. Der erstere war also, wenn man diese Wirkung als einen Maassstab ansah, ungefähr noch einmal so giftig wie der Methylalkohol, ein Verhältnis, mit dem auch die Angaben anderer Forscher, wie Fühner, Räther, Dold u. a. bei Vergleichung anderer Giftwirkungen nahezu übereinstimmen.

Selbstverständlich muss man, um die verhältnismässige Giftigkeit von zwei Stoffen festzustellen, nicht bloss zwei, sondern immer mehrere äquimolekulare Lösungen miteinander vergleichen. Stellt man z. B., wie ich das natürlich auch gemacht habe, nur zusammen den einfach normalen Methylalkohol mit dem einfach normalen Äthylalkohol, so

---

1) Nebenbei möchte ich bemerken, dass Ameisensäure selbst in  $\frac{1}{100}$  Normal-Lösung, wie auch Blumenthal angibt, noch als Reiz auf den Muskel wirkt, und dass durch Formaldehyd in  $\frac{1}{100}$  Normal-Lösung nach 8—10 Minuten typische „Veratrinkurven“ entstehen.

würde in ersterem der Muskel in 15—20 Minuten unerregbar werden, in letzterem — wie ich gefunden — selbst noch nach 15 Stunden erregbar sein. Ein Vergleich wäre hier gar nicht möglich.

Es ist von hohem Interesse, zu sehen, wie die Giftigkeit von einer ganz bestimmten Konzentration ab, die man als „Grenzkonzentration“ bezeichnen kann, plötzlich zunimmt. Während nämlich in einem einfach normalen Äthylalkohol nach 15 Minuten die Erregbarkeit verloren geht, erreicht man dasselbe mit einem nur wenig schwächeren, nämlich  $\frac{3}{4}$  normalen Äthylalkohol erst nach 2 Stunden. — In  $\frac{1}{2}$  normalem Äthylalkohol leben die Muskeln 14 und mehr Stunden, in  $\frac{1}{4}$ ,  $\frac{1}{8}$ ,  $\frac{1}{16}$  normalem Alkohol 24 bis 36 Stunden; man kann wohl sagen: ebenso lange, wie in reiner Locke-Lösung.

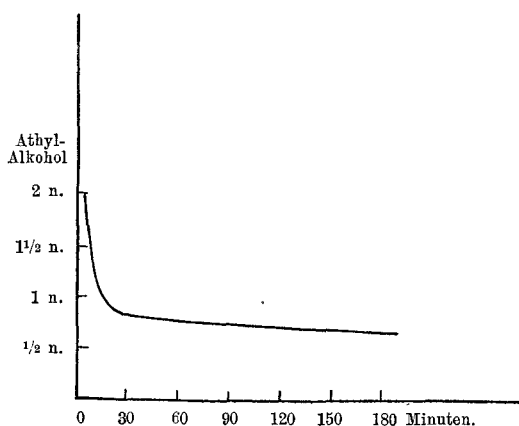


Fig. 11. Lähmende Wirkung des Äthylalkohols.

Beim Methylalkohol liegt diese „Grenzkonzentration“, bei der die starke Giftigkeit beginnt, wie gesagt, höher. Sie ist zweifach normal. Während diese Konzentration in 15—20 Minuten die Erregbarkeit aufhebt, tut der  $1\frac{1}{2}$  normale Methylalkohol dies erst in 3 Stunden und der einfach normale, wie erwähnt, noch nicht nach 15 Stunden. In noch schwächeren Konzentrationen scheint er ebenso wie der Äthylalkohol die Lebensdauer überhaupt nicht, jedenfalls nicht ungünstig, zu beeinflussen. Die überaus schnelle Zunahme der Giftigkeit mit der Konzentration, die übrigens hier keineswegs isoliert dasteht<sup>1)</sup>, tritt am deutlichsten an den beiden

1) Vergl. z. B. die Arbeiten von H. Meyer, Zur Theorie der Alkohalnarkose. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 42 S. 108. 1889, F. Baum ebenda



Kurven in den Figg. 11 und 12 hervor. Auf den Abszissen sind die Zeiten aufgetragen, die Ordinaten zeigen die Höhe der Konzentrationen an. Man sieht, dass der zweifach normale Äthylalkohol in wenigen Minuten den Muskel unerregbar macht, der einfach normale in 15 Minuten, der  $\frac{3}{4}$  normale aber etwa erst in  $1\frac{1}{2}$  Stunden.

Die Kurve stürzt anfangs jäh herab, um dann ganz allmählich zu fallen. Im wesentlichen dasselbe gilt für den Methylalkohol; nur liegen bei ihm die gleichartig wirkenden Konzentrationen alle viel höher (s. Fig. 12).

Ganz ähnlich (S. R. Heinz, a. a. O.) werden Kaulquappen in einer 2%igen Lösung von Äthylalkohol innerhalb 1—2 Minuten völlig narkotisiert, in einer 1%igen selbst nicht nach tagelangem Aufenthalt.

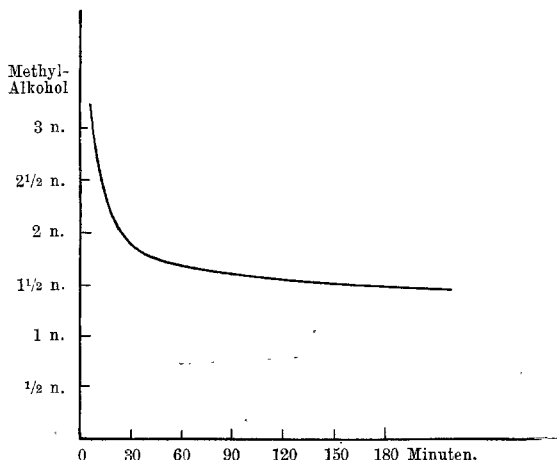


Fig. 12. Lähmende Wirkung des Methylalkohols.

Wie man sich diese Tatsachen erklären kann, das näher auszuführen ist hier nicht der Ort.

Schliesslich sei noch erwähnt, dass, je länger der Alkohol auf die Muskeln wirkt, die Zuckungskurven immer niedriger und immer gedehnter werden.

Wie oben mitgeteilt, haben schwache Alkohollösungen so gut wie gar nicht schädigend auf die Muskeln gewirkt. Es war nun

---

sowie R. Heinz, Handb. d. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 1 S. 76. 1904, woselbst die ausführliche Literatur zu finden, und M. Räther, a. a. O. S. 34.

von Interesse, des genaueren festzustellen, ob und wie solch schwache Lösungen die Arbeitsfähigkeit der in ihnen befindlichen Muskeln beeinflussen.

Zu diesem Zwecke wurden die Muskeln in wohlverkorkten Reagenzgläsern in die entsprechende alkoholische Lösung gelegt, während der Vergleichsmuskel gleichzeitig in alkoholfreie Locke-Lösung kam. Nach kürzeren oder längeren Zeiträumen nahm man die Muskeln aus ihren Flüssigkeiten heraus und zeichnete in ganz gleicher Art Ermüdungskurven mit ihnen. Ein langsam pendelnder Wagner'scher Hammer unterbrach — wie oben erwähnt — den primären Strom und lieferte 60—150 maximale Öffnungsreize in der Minute.

Selbst diese schwachen Lösungen erhöhen die Arbeitsleistung der Muskeln, namentlich in den ersten 3 Stunden bedeutend. Bei einem sehr kräftigen Frosch fand ich sogar noch nach 10 Stunden eine bedeutende Erhöhung der Arbeitsleistung. Dann aber tritt die lähmende Wirkung des Alkohols auch bei diesen schwachen Konzentrationen in den Vordergrund, und nach 13 Stunden, bei schwachen Muskeln aber auch schon nach 3—4 Stunden, sieht man die Muskeln schlechter arbeiten (vgl. die Anmerkung S. 404).

Genau dasselbe wie für den Äthylalkohol gilt auch für den Methylalkohol. Die Muskeln arbeiten mehrere Stunden hindurch besser, später aber, bei schwächeren Muskeln etwa nach 4—5 Stunden, bei stärkeren etwa nach 10—13 Stunden schlechter als die Kontrollmuskeln in der Locke-Lösung.

Von der grösseren Anzahl von Versuchen möchte ich wiederum nur einige anführen:

### Äthylalkohol.

#### Versuch vom 29. Juli 1908. (Fig. 13.)

Esculenta, 20 g, weiblich. Biceps. 10 g Federspannung. 60 Öffnungsschläge in der Minute. Eingelegt in die Flüssigkeiten um 10<sup>h</sup> 37' bis 11<sup>h</sup> 30'; dann Ermüdungskurven unmittelbar hintereinander gezeichnet. Rechter Muskel in  $\frac{1}{4}$  n. Äthylalkohol (A). Linker Muskel in Locke-Lösung (N).

Nach etwa einstündiger Einwirkung von  $\frac{1}{4}$  n. Äthylalkohol arbeitet der Muskel bedeutend besser.

#### Versuch vom 22. Juli 1908. (Fig. 14.)

Ungarische Esculenta, 130 g, männlich. Sartorii. Spannung 10 g. 150 Reize in der Minute. Eingelegt in die Flüssigkeiten 10<sup>h</sup> 10' vormittags. Ermüdungskurven 8<sup>h</sup> 15' abends. Rechter Muskel (A) in  $\frac{1}{8}$  n. Äthylalkohol. Linker Muskel (N) in Locke-Lösung.

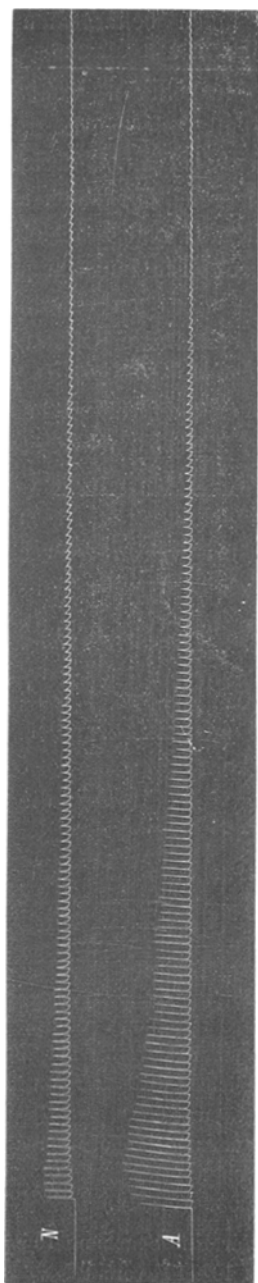


Fig. 13. Versuch vom 29. Juli 1908.  $N$  = Normale Kurve,  $A$  = Alkohol-Ermüdungskurve. Muskel in  $\frac{1}{4}$  n. Äthylalkohol eingelegt.

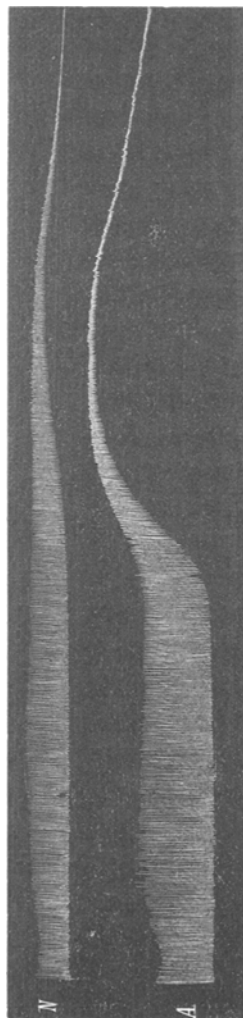


Fig. 14. Versuch vom 22. Juli 1908.  $N$  = Normale Kurve,  $A$  = Alkohol-Ermüdungskurve. Muskel in  $\frac{1}{8}$  n. Äthylalkohol eingelegt.

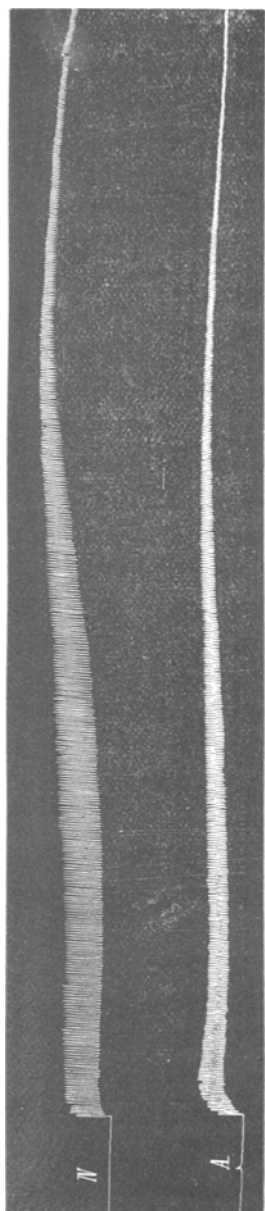


Fig. 15. Versuch vom 26. Juli 1908. *N* = Normale Kurve, *A* = Alkohol-Ermüdungskurve. Muskel in  $\frac{1}{4}$  n. Äthylalkohol eingelegt.

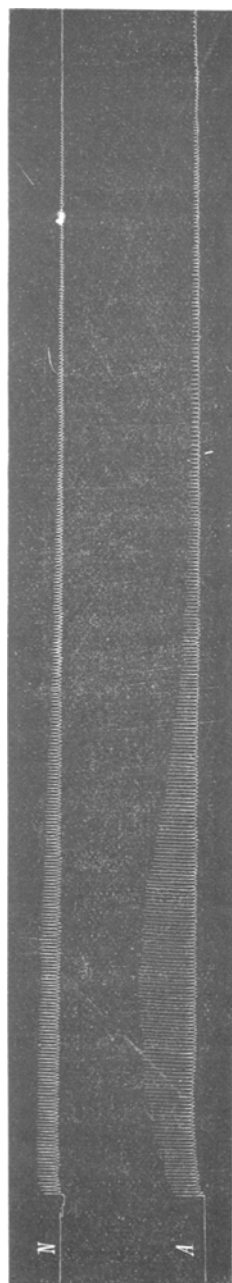


Fig. 16. Versuch vom 30. Juli 1908. *N* = Normale Kurve, *A* = Alkohol-Ermüdungskurve. Muskel in  $\frac{1}{4}$  n. Methylalkohol eingelegt.

Nach 10 stündiger Einwirkung von  $\frac{1}{8}$  n. Äthylalkohol arbeitet der Alkohol-Muskel noch bedeutend besser und geht, weil die Zuckungen ausserordentlich gedehnt werden, bei dieser Schlagfolge in einen klonischen Tetanus über.

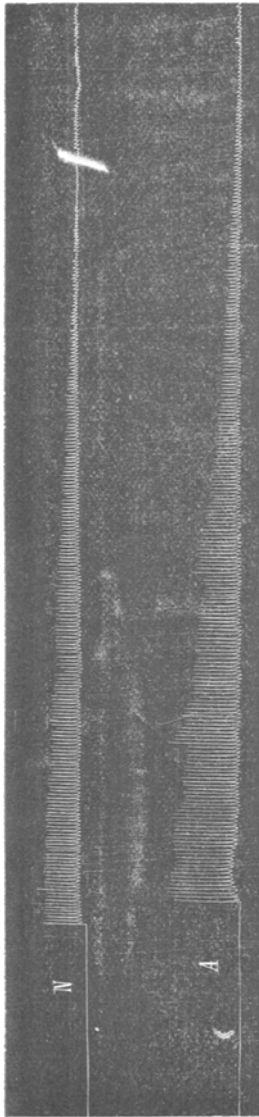


Fig. 17. Versuch vom 31. Juli 1908.  $N$  = Normale Kurve,  $A$  = Alkohol-Ermüdungskurve. Muskel in  $\frac{1}{2}$  n. Methylalkohol eingelegt.

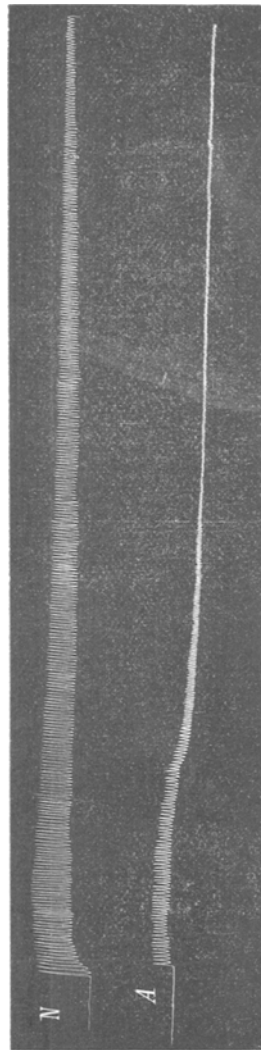


Fig. 18. Versuch vom 24. Juli 1908.  $N$  = Normale Kurve,  $A$  = Alkohol-Ermüdungskurve. Muskel in  $\frac{1}{2}$  n. Methylalkohol eingelegt.

#### Versuch vom 26. Juli 1908. (Fig. 15.)

Temporaria, weiblich, 60 g. Sartorii. Spannung 10 g. 150 Reize in der Minute. Eingelegt vormittags 10<sup>h</sup> bis 7<sup>h</sup> 30' abends. Dann Ermüdungskurven gezeichnet. Rechter Muskel in  $\frac{1}{4}$  n. Äthylalkohol ( $A$ ). Linker Muskel in Locke-Lösung ( $N$ ).

Der Alkoholmuskel zuckt niedriger und ermüdet früher als der Kontrollmuskel. Nach  $9\frac{1}{2}$  stündiger Einwirkung von  $\frac{1}{4}$  n. Äthylalkohol werden also schwächere Muskeln schon in ganz auffälliger Weise geschädigt.

### Methylalkohol.

#### Versuch vom 30. Juli 1908. (Fig. 16.)

Kleine Esculenta, männlich, 25 g. Biceps. 10 g Spannung. 60 Reize in der Minute. Eingelegt um  $11^h$  bis  $3^h 30'$ , hierauf die Ermüdungskurven gezeichnet. Linker Muskel in  $\frac{1}{4}$  n. Methylalkohol (A). Rechter Muskel in Locke-Lösung (N).

Nach  $4\frac{1}{2}$  stündiger Einwirkung von  $\frac{1}{4}$  n. Methylalkohol arbeitet der Muskel bedeutend besser als der Kontrollmuskel.

#### Versuch vom 31. Juli 1908. (Fig. 17.)

R. fusca, weiblich, 35 g. Sartorii. 20 g Spannung. 60 Reize in der Minute. Eingelegt in die Flüssigkeiten um  $8^h 59'$  bis  $10^h$ , hierauf Ermüdungskurven gezeichnet. Rechter Muskel in  $\frac{1}{2}$  n. Methylalkohol (A). Linker Muskel in Locke-Lösung (N).

Nach einstündigem Einwirken von  $\frac{1}{2}$  n. Methylalkohol arbeitet der Muskel bedeutend besser.

#### Versuch vom 24. Juli 1908. (Fig. 18.)

Esculenta, männlich, 22 g. Gastrocnemii. 10 g Spannung. 150 Reize in der Minute. Eingelegt  $5^h 50'$  nachmittags bis  $8^h 30'$  vormittags des nächsten Tages. Hierauf Ermüdungskurven gezeichnet. Rechter Muskel in  $\frac{1}{2}$  n. Methylalkohol (A). Linker Muskel in Locke-Lösung (N).

Nach 14 Std. 40 Min. langem Liegen in  $\frac{1}{2}$  n. Methylalkohol arbeitet der Muskel schlechter als der Kontrollmuskel.

### Zusammenfassung.

Fasse ich hiernach die wesentlichen Ergebnisse meiner Versuche zusammen, so dürften dieselben folgendermaassen lauten.

1. Methylalkohol wirkt auf die Muskelfaser (sowie nebenbei bemerkt auch auf andere erregbare Gebilde wie Flimmerepithel und Nervenfasern) gemäss dem Richardson'schen Gesetz weniger schädlich als Äthylalkohol.

Die entgegengesetzte Angabe von Blumenthal dürfte, da es sich hierbei nicht um chronische Wirkungen gehandelt hat, die mit Zersetzungen des Methylalkohols einhergehen können, auf Verunreinigungen des Methylalkohols beruhen.

2. Nimmt man als Maassstab eine Zeit von etwa 15 Minuten, innerhalb welcher beide Alkohole einen Muskel unerregbar machen, so braucht man für den Methylalkohol etwa die doppelte chemische

Menge als für den Äthylalkohol. Er ist also hiernach halb so giftig wie der Äthylalkohol.

3. Beide Alkohole wirken in mässigen Mengen erst erregend bzw. die Erregbarkeit steigernd, dann dieselbe herabsetzend, schädigend. Sehr kleine Gaben von Alkohol schädigen den Muskel nachweisbar gar nicht oder so gut wie gar nicht, erhöhen im Gegenteil auf sehr lange Zeit hinaus seine Leistungsfähigkeit und setzen sie erst sehr spät etwas herab. Starke Gaben von Alkohol setzen die Erregbarkeit entweder sofort oder nach kurzdauernder Erhöhung in wenig Minuten herab.

4. Ganz gleichartige Wirkungen lassen sich auch beobachten sowohl für Methyl- wie für Äthylalkohol, wenn man die Muskeln nicht in alkoholische Lösungen hineinlegt, sondern den Alkohol dem ganzen Tiere einverleibt, so wie es Scheffer getan hat. Dies gilt auch für curarisierte Tiere; nur muss man die Alkoholgaben etwas grösser nehmen, als dies Scheffer getan hat. Auch bei diesen Versuchen erweist sich der Äthylalkohol giftiger als der Methylalkohol.

---

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. P. v. Grützner für die gütige Leitung bei der Ausführung und Abfassung meiner Arbeit meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

---