

Zusammenfassung.

1. Das Verhältnis des Alkoholgehaltes des Serums zu dem des Vollblutes wird in Übereinstimmung mit *H. Elbel* zu 1,2 bestimmt (Schwankungsbreite 1,12—1,31).

2. Das Verhältnis des Alkoholgehaltes des Blutkuchens zu dem des Vollblutes ergibt sich bei einer bestimmten Auswaschmethode zu 0,74 (Schwankungsbreite 0,70—0,82).

3. Die Beziehungen des Alkoholgehaltes der Anteile des geronnenen Blutes werden graphisch an einem Dreieck dargestellt. Die Frage nach der praktischen Verwertbarkeit der Verhältniszahlen, insbesondere des Serumfaktors 1,2, darf bejaht werden. Der etwas schwankendere Blutkuchenfaktor 0,74 wird praktisch weniger eine Rolle spielen, gibt aber, falls notwendig, immerhin eine verwertbare Beurteilungsgrundlage.

Literaturverzeichnis.

Elbel, H., Dtsch. Z. gerichtl. Med. **25**, 124 (1935). — *Jungmichel, G.*, Alkoholbestimmung im Blut, Methodik und forensische Bedeutung. Berlin: Carl Heymann 1933. — *Klawer, H.*, Dtsch. Z. gerichtl. Med. **17**, 89 (1931). — *Widmark, E. M. P.*, Die theoretischen Grundlagen und die praktische Verwendbarkeit der gerichtlich-medizinischen Alkoholbestimmung. Wien: Urban u. Schwarzenberg 1932.

(Aus dem Institut für Gerichtliche Medizin der Universität Königsberg i. Pr.
Direktor: Prof. Dr. *Nippe*.)

Untersuchungen über den Alkoholfaktor f bei der Mikrobestimmung nach *Widmark*.

Von

Dozent Dr. med. habil. **R. M. Mayer**,

I. Assistent am Institut.

Mit 1 Textabbildung.

Der Faktor f ist jene Konstante, mittels welcher die Alkoholmenge, welche sich in der eingewogenen Blutmenge befunden hat, in γ berechnet wird. Zu diesem Zwecke ist die verbrauchte Anzahl hundertstel Kubikzentimeter Bichromat, ausgedrückt in $\frac{n}{100}$ - bzw. $\frac{n}{200}$ -Lösung, mit f zu multiplizieren. Da aber nicht eine $\frac{n}{100}$ -Lösung sich in der Vorlage befindet, sondern eine $\frac{n}{20}$ -Lösung (das ist 2,50 mg $K_2Cr_2O_7$ in 1 ccm), empfiehlt *Widmark*¹ (S. 7) den Weg der Differenzbestimmung des Thiosulfatverbrauches der Blindproben und des Thiosulfatverbrauches der Alkoholproben.

Der theoretische Wert von $f = 1,15$ gilt für die vollständige Oxydation des Alkohols zu Essigsäure bei $n/_{100}$ -Lösungen. Die Berechnung erfolgt auf stöchiometrischem Wege ($\text{Mol}/6\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 = 3/2\text{Mol}/6\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

Die von *Widmark*¹ selbst und anderen Autoren angegebenen empirischen Werte für f sind stets kleiner, als der Theorie entspricht. Titriert man mit $n/_{100}$ -Thiosulfat, so ist nach *Widmark* $f = 1,13$, nach *Schmal* 1,128, nach *Jungmichel*² 1,129, nach *Graf* und *Flake*³ 1,09; bei Verwendung von $n/_{200}$ -Thiosulfat ist f nach *Widmark* 0,57, nach *Schmal* 0,568, nach *Jungmichel* 0,565. (Theoretisch = 0,575.)

Es ist offenbar nicht angängig, bei der empirischen Konstanten eine Fehlerbreite anzugeben, die der größten Streuung der Einzelversuche entspricht, da der Einzelversuch mit Wäge-Titrations- und anderen Fehlern belastet ist. Ebenso wenig ist es richtig, zur Ermittlung des empirischen Faktors f das arithmetische Mittel aus der Summe aller Bestimmungen zu ziehen, solange nicht feststeht, ob f als einfache oder als Exponentialfunktion der verbrauchten Bichromatmenge auftritt. Das letztere wäre der Fall, wenn bei abnehmendem Überschuß von Kaliumbichromat die Alkoholoxydation immer unvollständiger oder die Gesamtalkoholumsetzung in zunehmendem Maße durch Nebenreaktionen kompliziert würde. Nur in ersterem Falle ergibt sich bei der graphischen Darstellung für f eine Gerade, wenn man in einem Koordinatensystem den Bichromatverbrauch als Ordinate, die eingewogenen Alkoholmengen auf der Abszisse einträgt. Im letzteren Falle ergibt sich eine Exponentialkurve.

In ergänzenden Versuchen wurde auch gemeinsam mit *Schreiber* gefunden, daß bei Verwendung wässriger Alkohollösungen, wenn man nicht doppelt destilliertes Wasser dazu nimmt, durch reduzierende Substanzen in dem uns gelieferten destillierten Wasser stets zu hohe Alkoholwerte sich ergeben, ein Fehler, der den Alkoholfaktor mitunter in wesentlichem Maße beeinflussen kann. Man muß also an doppelt destilliertem Wasser mit Alkoholzusatz die Bestimmungen vornehmen oder man setzt eine entsprechende Alkoholmenge frisch geschlagenem Tierblut zu, das sonst keine reduzierenden Substanzen enthalten darf. Zur gleichmäßigen Alkoholverteilung im Blut ist mindestens eine Stunde erforderlich.

Die genaue Ermittlung des Alkoholfaktors in großen Serienversuchen ist notwendig, wenn man sich vor größeren Stoffwechselversuchen über die Art und Größe der eigenen methodischen Fehler klar werden will. Bedeutet doch der empirische Alkoholfaktor 1,13, daß nur 97,8% der tatsächlich vorhandenen Alkoholmenge zu Essigsäure oxydiert würde, während 2,2% mit Bichromat überhaupt nicht reagiert hätten.

Es soll in folgendem gezeigt werden, daß die Annahme teilweiser Aldehydbildung (*Graf* und *Flake* l. c.) nicht gerechtfertigt ist, und weiterhin, unter welchen Voraussetzungen f als Konstante bzw. als

Variable zu betrachten ist. Hieraus ergeben sich in logischer Weise die notwendigen Schlußfolgerungen für das Verhalten von kleinen Alkoholmengen im Bichromatschwefelsäuresystem.

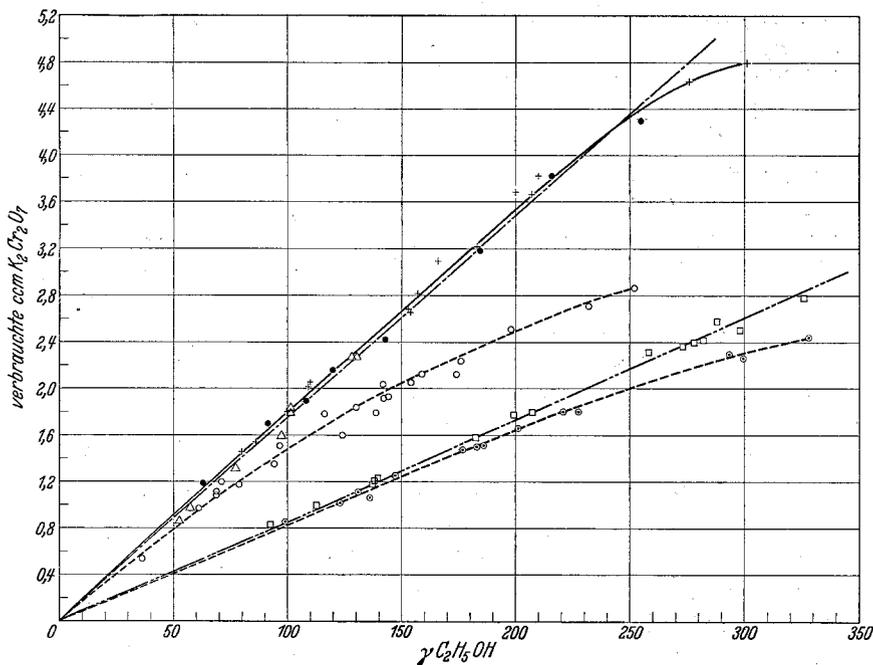
Unter den Bedingungen, welche die Alkoholumsetzung mit Bichromsäure und damit den Faktor f beeinflussen können, kommen in erster Linie Zeit und Temperatur in Betracht. Die von *Widmark* zur Destillation und Reaktion als hinreichend angegebene Zeit von 2 Stunden ist nach eigenen Versuchen reichlich bemessen, denn schon nach etwa 1 Stunde ist auch bei übermäßig großen Blutalkoholeinwaagen aller Alkohol überdestilliert. Das Blut ist dann fast trocken, auch ist die Hauptmenge Alkohol bereits oxydiert. Einige orientierende Versuche legen allerdings die Vermutung nahe, daß der ursprünglich im Serum befindliche Alkohol wenigstens zum Teil zuerst in den Kuchen übertritt, bevor er seinen Aggregatzustand ändert. Es darf als erwiesen gelten, daß die unvollständige Alkoholumsetzung nicht durch zu geringe Reaktionszeit hervorgerufen ist.

Der Einfluß der Temperatur zwischen 50 und 60° macht sich dagegen nach *Graf* und *Flake* (l. c.) bei der Alkoholumsetzung erheblich bemerkbar, so daß sie eine Konstanthaltung der Temperatur auf $\pm 0,5^\circ$ fordern. Dieselben Autoren fanden die Alkoholumsetzung um so unvollständiger verlaufend, je höher die Reaktionstemperatur lag. Da eine Alkoholverdunstung ebenso wie eine solche von Aldehyd im geschlossenen System nicht in Frage kommt, müßte sich der in erster Stufe entstehende Aldehyd bei steigender Temperatur um so leichter mit Bichromsäure umsetzen. Teilweise Aldehydbildung erklärt also nicht die unvollständige Alkoholoxydation.

Es bleibt als dritte Möglichkeit nur die Annahme, daß eine direkte Schwefelsäurewirkung auf Alkohol vorliegt und zu Nebenreaktionen, höchstwahrscheinlich zur Bildung von Schwefelsäureäthylester, führt. Zur besseren Veranschaulichung dieser Schwefelsäurewirkung wurde sie in folgenden Versuchen auf 5 ccm in der Vorlage vermehrt ohne gleichzeitige Veränderung der Alkohol- und Bichromatmengen. Man benötigt zu diesen Versuchen etwas größere *Widmark*-Kölbchen. Die Beleganalysen und Alkoholfaktorkurven, die sich daraus ergeben, werden in einer graphischen Darstellung veranschaulicht (s. Abb.). Man erkennt in den beiden einfach gestrichelten Kurven Exponentialkurven, d. h. hier ist f eine variable Größe. Die Alkoholoxydation wird hier um so unvollständiger, je geringer der Überschuß an Bichromsäure ist.

Im Gegenversuch wurde die Schwefelsäure durch 85proz. Phosphorsäure ($s = 1,70$) in derselben Menge ersetzt. Es ergibt sich aus der graphischen Darstellung, daß die so konstruierbaren Alkoholfaktorkurven Geraden sind etwa bis zu der Grenze, bei welcher fünf Sechstel der vorgelegten Bichromatmenge verbraucht ist. Außerdem decken

Alkoholumsetzung mit Bichromsäure.



Erläuterung zur Abbildung.

Strichpunktierte Kurve (· · · · ·) = Kurve der mittleren Alkoholwerte bei theoretischem Faktor 0,575.

Obere gestrichelte Kurve (- - - -) = Kurve der mittleren tatsächlich gefundenen Alkoholwerte.

○ = dazugehörige Beleganalysen unter Verwendung einer 2prom. und einer 1prom. Blutalkoholtestlösung. Vorlage 1,25 mg $K_2Cr_2O_7$ in 5 cem H_2SO_4 titriert mit $n/200-Na_2S_2O_3$.

Ausgezogene Kurve (—) = Kurve der tatsächlich gefundenen mittleren Alkoholwerte, vorgelegt 1,25 mg $K_2Cr_2O_7$ in 5 cem Phosphorsäure.

+ = dazugehörige Beleganalysen unter Verwendung einer 2prom. Blutalkoholtestlösung.

△ = dazugehörige Beleganalysen unter Verwendung einer 1,33prom. Blutalkoholtestlösung.

● = dazugehörige Beleganalysen unter Verwendung einer 1,5prom. Blutalkoholtestlösung.

Strichpunktierte Kurve (- · - · - · -) = Kurve der mittleren Alkoholwerte bei theoretischem Faktor 1,15.

□ = dazugehörige Beleganalysen unter Verwendung einer 2prom. Blutalkoholtestlösung, vorgelegt 2,5 mg $K_2Cr_2O_7$ in 5 cem H_3PO_4 , titriert mit $n/100-Na_2S_2O_3$.

Gestrichelte untere Kurve (- - - -) = Kurve der tatsächlich gefundenen mittleren Alkoholwerte, vorgelegt 2,5 mg $K_2Cr_2O_7$ in 5 cem H_2SO_4 titriert mit $n/100-Na_2S_2O_3$.

⊙ = dazugehörige Beleganalysen unter Verwendung einer 1,5prom. und 2prom. Blutalkoholtestlösung.

sich diese empirischen Geraden mit den theoretischen. *Bei Gegenwart von Phosphorsäure wird also Äthylalkohol quantitativ zu Essigsäure oxydiert*, wie dies auch bei der früher angegebenen Makrobestimmung⁴ mit Bichromphosphorsäure der Fall ist.

Damit ist der Beweis erbracht, daß die Schwefelsäure einen maßgeblichen Einfluß auf die Alkoholumsetzung gewinnen kann im Sinne einer Veresterung desselben. Es stellt sich zwischen den drei reagierenden Flüssigkeiten ein Gleichgewichtszustand ein, der abhängig ist von der relativen Menge jeder Teilkomponente und der Temperatur.

Hält man die Schwefelsäuremenge in der Vorlage in den von *Widmark* angegebenen Grenzen, so wird die Alkoholfaktorkurve im Meßbereich zwar scheinbar zur Geraden, d. h. der Alkoholfaktor ist dann als Konstante zu betrachten. Es hängt jedoch die exakte Bestimmung von f in diesem Falle von der Anzahl der Einzelanalysen ab, von welchen jede mit einem kleinen technischen Fehler behaftet ist. *Widmark* (l. c.) selbst wie auch *Jungmichel* (l. c.) haben darauf hingewiesen, daß ihre Testanalysen nicht selten eine geringere Alkoholmenge bei der Berechnung mit dem empirischen Faktor ergaben, als der eingewogenen Menge entsprach, dagegen nur ganz vereinzelt höhere Werte. Darin kommt wiederum die Tatsache zum Ausdruck, daß auch unter den von *Widmark* geforderten Bedingungen f keine konstante Größe, sondern nur im Rahmen der allgemein-technischen Fehlergrenzen als solche zu betrachten ist.

Tabelle I. Alkoholumsetzung bei Vorlage von 2,50 mg $K_2Cr_2O_7$ in Phosphorsäure 2 Stunden bei 60°.

Einwaage mg Blut	Einwaage γC_2H_5OH	Verbraucht $\frac{n}{100} K_2Cr_2O_7$ ccm	Berechnet γC_2H_5OH $f = 1,15$	Fehler γ	Fehler %
46,0	92,0	0,83	95,4	+ 3,4	3,7
56,0	112,0	0,98	112,7	+ 0,7	0,6
68,5	137,0	1,18	135,7	- 1,3	0,9
68,5	137,0	1,20	138,0	+ 1,0	0,7
69,5	139,0	1,23	141,4	+ 2,4	1,7
91,0	182,0	1,57	180,5	- 1,5	0,8
99,5	199,0	1,76	202,4	+ 3,4	1,7
103,5	207,0	1,78	204,7	- 2,3	1,1
129,0	258,0	2,32	266,8	+ 8,8	3,4
139,0	278,0	2,38	273,7	- 4,3	1,5
136,5	273,0	2,33	268,0	- 5,0	1,8
141,0	282,0	2,41	277,1	- 4,9	1,7
144,0	288,0	2,59	297,8	+ 9,8	3,4
149,0	298,0	2,52	289,8	- 8,2	2,8
163,0	326,0	2,79	320,8	- 5,2	1,6

19. VII. 1935

mittlerer Fehler in Prozent: $\pm 1,8$

$20/_{00}$ Blutalkohol + NaF Blindwert 4,83 ccm

Demgegenüber läßt eine größere Serie von Testanalysen mit vorgelegter Phosphorsäure eine völlig gleichmäßige Fehlerbreite von $\pm 1,8\%$ der eingewogenen Alkoholmenge erkennen (s. Tabelle), so daß in der Verwendung von Phosphorsäure vielleicht doch ein Fortschritt gegenüber der Schwefelsäure zu erblicken ist.

Es besteht dann die Möglichkeit, das Volumen der Bichromatlösung etwas zu vermehren — etwa auf 2—3 ccm in der Vorlage. Dadurch wird aber der Meßfehler beim Einfüllen der Bichromatlösung zweifellos weiter herabgesetzt.

Versuche haben ergeben, daß auch 1 ccm Phosphorsäure völlig hinreicht, um eine genügend schnelle Alkoholdestillation zu erzielen. Bei der Titration ist darauf Bedacht zu nehmen, daß die Phosphorsäure viel schwächer dissoziiert ist als die Schwefelsäure. Infolgedessen darf 1 ccm des Bichromphosphorsäuregemisches vor dem Kaliumjodidzusatz nur mit 5 ccm Wasser verdünnt werden. Eine Minute nach Zugabe von Kaliumjodid kann man auf ein passendes Gesamtvolumen mit Wasser weiter verdünnen, anschließend ist sofort zu titrieren.

Der Vorschlag von *Graf* und *Flake*, als kleinere Bichromatmenge 1,25 mg in die Vorlage zu geben, ist vor allem bei solchen Stoffwechselversuchen empfehlenswert, bei welchen große Schwankungen in der Alkoholkonzentration zu erwarten sind, aber auch geringe Alkoholkonzentrationen noch sicher erfaßt werden sollen.

Zusammenfassung.

Der Alkoholfaktor ist bei den von *Widmark* angegebenen Reaktionsbedingungen zwar praktisch als Konstante anzusehen, da seine Ermittlung nur mit Hilfe vieler Einzelanalysen gelingt, die alle mit kleinen technischen Fehlern behaftet sind. In Wirklichkeit handelt es sich um eine variable Größe, die veranschaulicht werden kann, wenn man das Volumen der Schwefelsäure vermehrt.

Die Schwefelsäure tritt als Teilkomponente bei der Alkoholumsetzung in Erscheinung und bewirkt teilweise Veresterung, während dies bei Phosphorsäure als Lösungsmittel für Bichromat nicht der Fall ist. Unter dieser Voraussetzung entspricht der Alkoholfaktor den theoretischen Werten im Rahmen der praktisch zur Bestimmung gelangenden Alkoholmengen.

Alkoholbestimmungen nach der *Widmarkschen* Mikromethode lassen sich sowohl mit 1 ccm Bichromatphosphorsäure in der Vorlage, wie auch mit etwas größerem Volumen, das den Vorzug kleineren Meßfehlers beim Einfüllen hat, vornehmen. Bei der Titration sind dann die gegebenen Vorschriften zu beachten.

Literaturverzeichnis.

¹ *Widmark, E. M. P.*, Die theoretischen Grundlagen und die praktische Verwendbarkeit der gerichtlich-medizinischen Alkoholbestimmung. Berlin-Wien: Verlag Urban & Schwarzenberg 1932. — ² *Jungmichel*, Alkoholbestimmung im Blut. Berlin: Karl Heymanns Verlag 1933. — ³ *Graf u. Flake*, Arb.physiol. **6**, 141 (1932). — ⁴ *Mayer, R. M.*, Dtsch. Z. gerichtl. Med. **18**, 638 (1932).

(Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Königsberg i. Pr.
Direktor: Prof. Dr. *Nippe*.)

Intermittierende Alkoholresorption, Speichelalkoholkurve und Alkoholwirkung.

Von

Dozent Dr. med. habil. **R. M. Mayer**,

I. Assistent am Institut.

Mit 4 Textabbildungen.

I. Allgemeine Fragestellung.

Die vorwiegend analysierende Arbeitsweise des Physikers, physikalischen und physiologischen Chemikers leitet durch Abstraktion gewisse Grundsätze aus den Natur- und Lebenserscheinungen her. Aber nur rein dogmatischer Mechanismus wird darin Sinn und Aufgabe finden, alle organismischen Erscheinungen ausschließlich mit physiko-chemischen Prinzipien zu erklären. „Bisher hat sich noch immer . . . sehr bald herausgestellt, daß das eigentlich Vitale der betreffenden Vorgänge sich abermals dem physiko-chemischen Zugriff entzogen hatte“ (*Adolf Meyer*¹).

So können wir beispielsweise genaue, konstante Angaben über die Diffusionsgeschwindigkeit von alkoholischen Lösungen durch eine Membran bekannter Beschaffenheit — mag diese auch ein totes Gebilde tierischer Herkunft sein — machen. Die Permeabilität der lebenden Magendarmwand für den Alkohol wird sich jedoch daraus nicht erschließen lassen. Man kann auch die Verteilungsgesetze von Alkohol in zwei verschiedenen Medien — etwa einem wässrigen und einem öligen — kennen, ohne damit den aprioristischen Schluß auf die Alkoholverteilung in gleichartigen Medien im Rahmen eines belebten Organismus ziehen zu dürfen, da man diesem sonst jegliche zielstrebige Aktivität absprechen und ihn zum passiven Objekt machen würde. Ein wesentlicher Unterschied besteht schon in den *Grenzflächen*.

Der Verfolg der Blut-Alkoholkurve hat *Widmark* zwar im Sinne abstrahierender Gestaltung zu grundsätzlichen Erkenntnissen über Alkoholverteilung und Umsatz des Alkohols in sicher unschädlichen