

Gerichtlich-chemische Beiträge zu den Vergiftungen mit Methylalkohol

Von

N. IOANID, GH. BORS, I. POPA, L. ARMAŞESCU und N. POPOVICI

(Eingegangen am 7. Juli 1962)

Die Vergiftungen mit Methylalkohol entstehen entweder als Folgen der teilweisen oder völligen Substitution des Äthylalkohols in den Getränken — Methylalkohol ist billiger — oder durch die Verwechslung, die leicht zwischen Äthyl- und Methylalkohol stattfinden kann infolge der Ähnlichkeit der Farbe und des Geruches.

Der Mißbrauch des Methylalkohols führte in einigen Ländern zu Massenvergiftungen: Ungarn 1909, Deutschland 1912, USA 1918, Rumänien 1928 und Frankreich 1943.

Die Giftwirkung des Methylalkohols beruht auf seiner äußerst langsamen Ausscheidung und Oxydation, außerdem sind seine Oxydationsprodukte (Formaldehyd und Ameisensäure) sehr giftig. In kleinen Mengen hat es eine kumulative Wirkung¹³.

HAILE⁹, nach LOEW (1893) zeigt, daß seine Giftigkeit von dem Formaldehyd und der Ameisensäure verursacht wird. Das Formaldehyd verbindet sich nämlich mit manchen Aminosäuren der Proteine, und diese entarteten Eiweiße führen zur Hemmung und Behinderung der normalen enzymatischen Prozesse der Zellen. Derselbe Verfasser betrachtet den Methylalkohol als ein Gift der Capillarprozesse.

Bei Versuchen, die mit Kaninchen vorgenommen wurden, konnte man feststellen, daß das Formaldehyd die größte Wirkung auf das Auge hat und daß bei diesem Niveau eine Verringerung der Polysaccharide, Ribo-Nucleinsäuren und der alkalischen Phosphatase eintritt¹⁶.

Seine Hauptwirkung übt das Gift auf die Blutgefäße aus, die Nebenwirkung auf das Auge und das Zentralnervensystem.

MATSUNAGA²⁹ stellte bei Versuchen mit Kaninchen fest, daß der Methylalkohol im lebenden Organismus schwer oxydiert wird, daß die Ameisensäure erst spät im Harn zu finden ist. Außerdem fand er das Formaldehyd weder in den Organen noch im Harn.

LUND¹⁹ stellte fest, daß, nachdem der Mensch 10—20 ml Methylalkohol aufgenommen hat, die Ausscheidung dieses Methylalkohols als Ameisensäure durch den Harn erfolgt (6—13 mg in 24 Std), ohne daß er im Blut nachgewiesen werden kann; nach Verbrauch von 50 ml, fand man im Blut 50—120 mg-% Ameisensäure und nach 48 Std, 3—7 mg-%, während die im Harn von 24 Std enthaltene Menge zwischen 540 mg und 2050 mg schwankt. Ebenfalls LUND wies bei fünf Todesfällen Ameisensäure im Blut nach.

Der mit Äthylalkohol vermischte Methylalkohol wird im Organismus nicht oder nur schwer oxydiert²⁴; er häuft sich in den Geweben an, vornehmlich im Zentralnervensystem²⁶. SIMON²⁶ behauptet, daß die Giftwirkung des Methylalkohols auf die Unfähigkeit des Organismus ihn zu verdrängen zurückzuführen ist.

Der Äthylalkohol übt einen Hemmungseffekt auf die Ausscheidung der Ameisensäure aus, nach der Aufnahme von Methylalkohol².

ROE^{23,24} vertritt die Ansicht, daß die Vergiftung der Ameisensäure zuzuschreiben sei, da diese die Oxydationsprozesse und die Tätigkeit der Katalase hemmt; es bilde sich eine umkehrbare Verbindung mit dem Eisen aus den Atmungsfermenten, was eine Acidose infolge der Anhäufung von Milchsäure nach sich ziehe; wahrscheinlich greift die Verbindung der Ameisensäure mit dem Eisen des Hämoglobins die Fähigkeit des Hämoglobins an, den Sauerstoff zu fixieren, und die Bindung der Ameisensäure an das Eisen wird mit dem Ansteigen der Konzentration der Wasserstoffionen im Blut (Acidose) häufiger, während die Netzhaut wegen des Fehlens des Sauerstoffs empfindlich wird.

Im allgemeinen tritt bei den tödlichen Fällen, 3—4 Std vor dem Tode, der Verlust des Sehvermögens ein¹.

Die Theorie ROHRS²⁵ besagt, daß der Methylalkohol und der Cytochrom einen Komplex bilden können und folglich mit den Oxydationsprozessen in den Zellen der Netzhaut interferieren.

Mit seinen Versuchen an Hunden und Kaninchen zeigte FINK⁷, daß die entartenden Veränderungen der Netzhaut und des Sehnerves identisch sind, ganz gleich ob Methylalkohol oder Ameisensäure aufgenommen wird, und daß die Wirkung auf die Unfähigkeit des Organismus das Gift zu Kohlendioxyd und Wasser zu oxydieren zurückzuführen ist.

Die Acidose — Funktion des Metabolismus — ist die Ursache von Sehstörungen (Amblyopie), deren Auftreten bei starkem Licht beschleunigt wird und die vor den klinischen Anzeichen der Acidose in Erscheinung treten; sie ist auch die Todesursache und in den meisten Fällen überschreiten die alkalischen Reservestoffe nicht 20% in Volumen.

Der Äthylalkohol verzögert also, wie gezeigt wurde, die Oxydierung des Methylalkohols, beugt der Acidose vor, oder, besser gesagt, schiebt ihr Auftreten hinaus und darf nicht als Gegenmittel des Methanols angesehen werden⁴.

Die tödliche Dosis von Methylalkohol beträgt mindestens 30 ml^{15,28}.

Da der Methylalkohol noch zahlreiche Opfer fordert — wie die folgende Aufzählung zeigen wird — sind wir der Ansicht, daß wir mit der vorliegenden Arbeit sowohl zur Aufklärung des Vergiftungsvorganges beitragen können, als auch möglichst sichere Mittel zur Isolierung und Identifizierung des Methylalkohols oder seiner Oxydationsprodukte, besonders wenn das zu analysierende Material schon stark verwest ist, angeben können.

Beschreibung der Fälle

1. Fall. Der 45jährige C. P. nimmt eine große Menge von alkoholischem Getränk auf, das ihm ein Bekannter anbietet. Später wurde festgestellt, daß dieses Getränk aus Zuckerwasser und aus vor Jahren zum Möbelglänzen gekauften Alkohol zubereitet wurde.

Man hat erfahren, daß auch eine Frau etwa 100 g dieses Getränkes zu sich genommen hatte und 18 Std nach dem Genuß des Alkohols über Kopfschmerzen,

Sehstörungen, Schwindel, Kraftlosigkeit und Brechreiz geklagt haben soll, nach einigen Tagen aber gesund wurde; eine andere Frau bekam 25 g desselben Getränkes, erbrach sich einige Male und klagte nach 18 Std über Kopfschmerzen und Sehstörungen.

Es scheint, daß der obengenannte C. P. zwischen 8 und 17 Uhr eine große Menge dieses Getränkes zu sich genommen hat. Auf dem Heimweg machte er jedoch nicht den Eindruck eines Betrunkenen.

Am folgenden Vormittag mußte er das Bett hüten, klagte über heftige Kopfschmerzen und allgemeines Übelbefinden. Im Laufe des Tages erbrach er sich öfters, erbrach auch die Flüssigkeiten, die ihm gegeben worden waren (Milch und Wasser).

In der Nacht war der Kranke sehr unruhig, erbrach sich, die Kopfschmerzen verstärkten sich, Sehstörungen treten auf, später auch Schmerzen im Unterleib.

Am folgenden Tag atmete er schwächer und starb dann um 5 Uhr.

Die ersten Symptome traten etwa 24 Std nach dem Aufnehmen des Getränkes ein, der Tod erfolgte etwa 20 Std nach dem ersten Krankheitsanzeichen.

Folgende Organe wurden untersucht: Leber, Milz, Magen und Mageninhalt, Eingeweide und deren Inhalt, Nieren und Blut.

2. und 3. Fall. Der 59jährige L. L. und seine 53jährige Frau L. T. sind beide notorische Alkoholiker und tranken, da kein Äthylalkohol vorhanden war, Methylalkohol, den L. L. früher zum Glänzen der Möbel benutzte.

Als L. T. abends um 6 Uhr nach Hause kam, fand sie ihren Gatten bewußtlos vor. Ohne jeden ärztlichen Beistand starb er gegen 23 Uhr.

Der Zustand der Frau wird auch ernst und am nächsten Tag muß sie wegen akuten Wahnsinns ins Spital gebracht werden. Die Diagnose lautet: ernste, akute Geistesgestörtheit nach seelischem Schock (Tod des Gatten) verbunden mit dem Verlust des seelischen Gleichgewichts und chronischer Trunksucht. Gleichzeitig klagte sie, daß sie nicht sehe. Der Tod trat am gleichen Tag gegen 17¹/₂ Uhr ein begleitet von psychomotorischer Erregung.

Zur toxikologischen Untersuchung kamen: Blut, Nieren, Harn, Eingeweide und deren Inhalt, Magen mit Inhalt, Leber.

4. und 5. Fall. S. I., 38 Jahre alt, wird mit Schlafsucht ins Spital eingeliefert und starb trotz Pflege am nächsten Tag um 18 Uhr.

Die Nachforschungen ergaben, daß S. I. mit M. C. (5. Fall) um 12 Uhr gemeinsam Methylalkohol getrunken hatte. M. C. wird zum Ambulatorium gebracht und stirbt am gleichen Tag trotz aller Pflege (Lobelin, Pentasol, Atropin, Coffein, warme Getränke, Campher usw.).

Zur toxikologischen Untersuchung kamen (getrennt): Leber, Milz, Nieren, Blut, Harn, Gehirn, Lungen, Herz, Magen mit Inhalt; von M. C.: Leber, Eingeweide mit Inhalt, Nieren, Blut, Leber und Herz.

6. Fall. I. B. trinkt ein von ihm gebrautes Getränk aus Holzspiritus. Nur Harn- und Blutproben wurden zur Analyse geschickt. Wir verfügen über keine weiteren Angaben.

7. Fall. S. I. ist 42 Jahre alt und bekommt von einem Arbeitskollegen um 8 Uhr einen halben Liter Alkohol, den er aufgelöst in einem halben Liter Wasser trinkt. Abends fühlt er sich schlecht, er muß sofort ins Spital gebracht werden, wo er gegen 24 Uhr stirbt.

Untersucht wurden: Herz, Nieren, Eingeweide, Harn, Leber, Lungen, Blut, Magen.

Zur Analyse kam ferner eine Flasche mit ungefähr 50 ml der Flüssigkeit von der das Opfer getrunken hatte. Die Analyse ergab einen Methylalkoholgehalt von 19,8 g-% (bzw. 25 ml-%).

8. *Fall.* Der 48jährige I. R. bereitet sich abends gegen 6 Uhr ein Getränk aus Zucker und Alkohol (vom Arbeitsplatz entwendet) zu. Mit zwei Freunden und der Gattin wird nun getrunken.

Am nächsten Tag fühlt er sich schlecht, fühlt das Bedürfnis zu schlafen, erbricht sich, verliert das Sehvermögen, ist geistesgestört. Am nächstfolgenden Tag wird er unruhig und muß ins Spital eingeliefert werden, da er an Atemnot, Erkaltung der Gliedmaßen, Verlust des Sehvermögens, heftiger Blausucht und Geistesverwirrung leidet.

Die allgemeine ärztliche Untersuchung ergab: Haut und Schleimhäute heftig von Blausucht ergriffen, Gliedmaßen erkaltet, Pupillen reagieren nicht auf Lichtreiz, die Augäpfel unbeweglich, motorische Erregung, luftige Atemnot mit unregelmäßigen Atembewegungen; der Harnapparat konnte nicht untersucht werden, auch wurde kein Harn sichergestellt.

4 Std nach seiner Einlieferung starb er gegen 12 Uhr, trotz aller Pflege.

Zur toxikologischen Untersuchung kamen (getrennt): Groß- und Kleinhirn, Lungen, Herz, Magen, Mageninhalt, Leber, Galle, Eingeweide, Nieren, Milz, Harn und Blut.

9. *Fall.* Der 43jährige Heizer V. S. entnimmt in der Arbeitszeit einer Cisterne Alkohol.

Anderntags begann sich V. S. schlecht zu fühlen; allgemeines Übelbefinden, Brechreiz, Erbrechen, Verlust des Sehvermögens, nervöse Erscheinungen, Halluzinationen und Erregung.

Im Spital stirbt er dann gegen 11 Uhr.

Mutter und Frau des Betroffenen, die von demselben Alkohol vergiftet sind, werden in ernstem Zustand ins Spital gebracht.

Zur toxikologischen Untersuchung kamen: Blut, Leber, Magen, Mageninhalt, Nieren, Harnblase mit Inhalt.

10. *Fall.* Der 49jährige T. M. wird 15³⁰ Uhr ins Spital eingeliefert. Diagnose: Gehirnentzündung mit leptomeningitischem Bluterguß. Er stirbt kurz darauf.

Da eine Gehirnentzündung die Todesursache war und die Ursache dieser Krankheit nicht aufgeklärt werden konnte, wurden für die Untersuchung übernommen: Leber, Milz, Nieren, Blut, Magen, Gehirn, Herz, Kleinhirn, Eingeweide und Inhalt.

Die Isolierung des Methylalkohols aus den Organen wurde nach der von JUCKENACK¹² angegebenen Methode durchgeführt und die Mengenbestimmung entweder volumetrisch unter Verwendung von Kaliumbichromat (22,965 g-%₀₀, 1 ml = 2,58 mg CH₃OH) nach NICLOUX für die Fälle 1—6, oder colorimetrisch mit dem Schiff-Reagens nach einer früher¹¹ von uns beschriebenen Methode für die Fälle 7—10.

In den Fällen 9 und 10 wurde — parallel mit der colorimetrischen Methode unter Verwendung des Schiff-Reagens — auch die Methode mit Chromotropsäure (Égriwé-Reaktion), wie sie von Boos³ beschrieben wird, angewendet. Beschreibung des Vorgangs:

In 1 ml der zu analysierenden Lösung gibt man 3 Tropfen 5%ige Phosphorsäure und 5 Tropfen 5%iges Kaliumpermanganat. 10 min lang wird diese Lösung bei Zimmertemperatur stehen gelassen, dann wird eine 5%ige Natriumbisulfitlösung Tropfen für Tropfen hinzugefügt, um das Übermaß an Permanganat zu vermindern.

Tabelle. Methylalkohol in Gramm auf 1000 g Material

Nr. Krt.	Organe	Dosierungsmethode										
		Volumetrisch (1 ml Cr ₂ O ₃ , K ₂ 22,965 ^o / ₁₀₀ = 2,38 mg CH ₃ OH)					Colorimetrisch					
		1 C. P.	2 L. L.	3 L. T.	4 S. I.	5 M. C.	6 I. B.	7 S. I.	8 I. R.	9 V. S.	10 T. M.	
1	Leber	0,6	0,75	0,9	2,0	0,7	1,465	1,66+	0,451+	0,533	0,299	0,484
2	Milz	0,8+	1,4		0,9			0,20			0,269	0,465
3	Mageninhalt											
4	Mageninhalt mit Eingeweide mit											
5	Inhalt	0,3	0,9	0,6								
6	Nieren	0,8	1,2	1,2	1,0	0,4	1,188 ^o	1,70	0,624+	0,517	0,300	0,493
7	Blut	0,75+	2,0	2,0+	1,5	1,5+	1,386	1,76	0,604+	0,489	0,289	0,609
8	Magen	0,95	0,95				1,425 ^o	1,78+	0,512+	0,618	0,147	0,307
9	Gallenblase	1,0	1,0					2,0				
10	Harn			1,4	2,2	1,2	2,376	1,56	1,345	1,389	0,140+	0,568
11	Gehirn				1,2	0,9+		1,92				
12	Lungen				1,45	0,7	2,561+	2,17			0,237	0,394
13	Herz				1,05	0,5	1,188	0,64				
14	Magen mit Inhalt Harnblase				0,85				0,692	0,869	0,163+	0,404
15	Eingeweide						2,019 ^o	1,81+				
16	Inhalt der Ein- geweide											0,173+
17	Kleinhirn							1,92				0,315+

Das Zeichen + bedeutet, daß im Destillat Formaldehyd frei nachgewiesen werden konnte, das Zeichen ° deutet auf die Gegenwart der Ameisensäure.

Die Lösung wird in einem Eisbad gekühlt, wobei 4 ml konzentrierter Schwefelsäure und nachher 4 Tropfen einer 2%igen Chromotropsäure hinzugefügt werden.

15 min lang bleibt alles im Wasserbad bei 60° C, sodann wird ausgekühlt und die rot-violette Färbung mit einem geeichten Maß verglichen, das unter denselben Bedingungen vorbereitet wurde und das 20—100 μ g Methylalkohol enthält.

Die Ergebnisse, die aus der beigefügten Tabelle ersichtlich sind, können mit den Ergebnissen der Methode mit dem Schiff-Reagens verglichen werden.

Die Bestimmung des Formaldehyds und der Ameisensäure wurde nach einer von uns in einer früheren Arbeit¹¹ angegebenen Methode gemacht.

Diskussion

Bei den Vergiftungen mit Methylalkohol findet man in den Organen selten Formaldehyd und noch seltener Ameisensäure.

Unsere im Jahre 1928 begonnenen Forschungen, die eine Reihe von Fällen umfaßten, erbrachten diesen Beweis^{10,11}.

Daß in einigen Organen Formaldehyd in freiem Zustand gefunden wurde, natürlich in kleinen Mengen (in Zehntel Mikrogramm), beweist uns, daß im Laufe des Lebens im Organismus der Methylalkohol oxydiert wird und daß das Verhältnis viel größer sein muß, da das Formaldehyd leicht mit den freien Aminogruppen nicht umkehrbare Verbindungen eingeht.

Wahrscheinlich bildet sich die Ameisensäure in Organen in denen das Formaldehyd keine organischen Stoffe mehr vorfindet, mit denen es irreversible Verbindungen eingehen kann.

Zur Isolierung des Formaldehyds und der Ameisensäure muß man bei der Destillierung von saurer Umgebung ausgehen.

FABRE⁶ weist daraufhin, daß die Destillierung der Ameisensäure aus wäßrigen Lösungen schwer vor sich geht und daß etwa 60% wiedergewonnen werden. Aus diesem Grunde empfiehlt er Anregung durch Wasserdämpfe. Die von uns angewendete Technik zur colorimetrischen Bestimmung des Methylalkohols mit Hilfe des Schiff-Reagens, das eine Empfindlichkeit von 1/10000 hat, führte bei unseren Forschungen zu den gewünschten Erfolgen.

Die Methode mit Chromotropsäure ist empfindlicher, ist aber beeinflusst von der möglichen Gegenwart der Nitroprodukte aus der Schwefelsäure, die eine braun-violette Färbung ergeben, die die rot-violette überlagert⁶. Andererseits zeigt LE MOAN⁷, daß das Beisein von Äthylalkohol die Reaktion stört.

RANKOV u. Mitarb.²² kamen zu dem Schluß, daß zur Bestimmung kleiner Mengen Methylalkohol die Chromotropsäure geeignet ist, für

Konzentrationen aber die 0,5 ml/l überschreiten, soll Schiff-Reagens verwendet werden.

Schlußfolgerungen

Nach der chemisch-toxikologischen Untersuchung der 10 Fälle tödlicher Vergiftung mit Methylalkohol ist man zu folgenden Schlußfolgerungen gekommen:

1. Einzelfälle von Vergiftungen mit Methylalkohol sind seltener im Vergleich zu den Vergiftungen eines Kollektivs. Dieses stellten auch andere Forscher fest^{5, 21, 27}.

2. Die colorimetrische Methode unter Verwendung von Chromotropsäure für die Dosierung des Methylalkohols ist viel empfindlicher als die Methode mit dem Schiff-Reagens. Die Ergebnisse sind vergleichbar.

3. Formaldehyd wurde bei den von uns untersuchten Fällen vorgefunden in: Blut, Magen, Hirn, Nieren, Leber, Eingeweiden (in fallender Reihenfolge).

4. Die Gegenwart der Ameisensäure konnte nur in einem Fall (7. Fall) nachgewiesen werden, und zwar im Magen, in der Leber, in den Nieren und Eingeweiden.

5. Das Hervortreten des Formaldehyds, falls der Methylalkohol aus den Weichteilen verschwindet, erbringt den sicheren Beweis eines Todes durch Vergiftung mit Methanol (sofern es nicht von der Einbalsamierung mit Formaldehyd herrührt).

6. Obwohl der Tod — in den untersuchten Fällen — nach ziemlich großen Zeitabschnitten (8—45 Std nach Genuß des Getränkes) eintritt, wurden bei der Untersuchung beträchtliche Mengen Gift gefunden, was ein Beweis dafür ist, daß es schwer ausgeschieden wird und langsam oxydiert.

7. Da das Formaldehyd irreversible Verbindungen mit eiweißartigen Stoffen eingeht, wird Formaldehyd in viel geringeren Mengen als die Oxydationsprodukte des Methylalkohols vorgefunden.

Literatur

- ¹ AGG, ZOLTAN: CA (N.Y.) **1951**, 10383.
- ² BASTRUP, J. TH.: Acta pharmacol. (Kbh.) **3**, 312—322 (1947).
- ³ BOOS, R. N.: Analyt. Chem. **20**, No 10, 964—965 (1948).
- ⁴ DÉROBERT, L., et A. HADENGUE: Ann. Méd. lég. **29**, 243—245 (1948).
- ⁵ DEWAR, H. A., and B. F. WICKHAM: CA (N.Y.) **1946**, 3191.
- ⁶ FABRE, R., R. TRUHAUT et A. SINGERMAN: Ann. pharm. franç. **12**, No 6, 409—428 (1954).
- ⁷ FINK, W. H.: Amer. J. Ophthal. **26**, 802—815 (1943).
- ⁸ GESERICK, HEINZ: Z. ges. inn. Med. **6**, 223—228 (1951).
- ⁹ HAILE, HERMANN: Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **39**, 296—308 (1949).
- ¹⁰ IOANID, N., u. GH. BORŞ: Acta med. romana **1/2**, 49—62 (1948).
- ¹¹ IOANID, N., GH. BORŞ u. I. POPA: Farmacia (VI) **1**, 21—27 (1958).
- ¹² JUCKENACK, Z.: Z. Untersuch. Nahr.- u. Genußmitt. **24**, Nr 7 (1912).

- ¹³ KACHER, M. L.: *Klin. Med. (Mosk.)* **21**, 3, 61—64 (1943).
¹⁴ KOBRO, MIKAEL: *Acta pharmacol. (Kbh.)* **2**, 95—108 (1946).
¹⁵ LAZAREV, N. N.: *Substante chimice nocive în industrie (Schädliche chemische Substanzen in der Industrie)*, vol. I, S. 261 (Übers.), Bukarest: Technischer Verlag 1954.
¹⁶ MIMURA, S.: *CA (N.Y.)* **1960**, 19976.
¹⁷ LE MOAN, GEORGE: *Ann. pharm. franç.* No 6 (1956).
¹⁸ NAITO, SHIRO: *CA (N.Y.)* **1958**, 13918.
¹⁹ LUND, ALEF: *Acta pharmacol. (Kbh.)* **4**, 99—107 (1948).
²⁰ MATSUNAGA, HIDE: *CA (N.Y.)* **1953**, 1291.
²¹ OPSAHL, ROALD: *CA (N.Y.)* **1949**, 3096.
²² RANKOV, G., A. POPOV u. A. IOVCHEV: *C. Z.* **1959**, 2635.
²³ ROE, OLUF: *CA (N.Y.)* **1944**, 6395; **1947**, 2805; **1950**, 4130.
²⁴ ROE, O.: *Nord. Med.* **42**, 1925—1927 (1949).
²⁵ ROHR, V.: *Bull. Soc. Ophtal. (Paris)* **35**, 286—290 (1947).
²⁶ SIMON, ITALO: *Athena (Roma)* **18**, 203—208 (1952).
²⁷ TONNING, D. J.: *CA (N.Y.)* **1945**, 1693.
²⁸ WINHAUSEN, L.: *Biochem. Z.* **35** (1929).

Institut für medizinisch-gerichtliche Forschungen
„Prof. Dr. MINA MINOVICI“,
Professor Dr. N. I. IOANID,
Laboratorium für gerichtliche Chemie des Instituts Bukarest,
Str. Căuzași Nr. 9 (Rumänien)