

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Graz [Vorstand: Prof. Dr. H. Beitzke] und aus dem Medizinisch-chemischen Institut der Universität Graz [Vorstand: Prof. Dr. H. Lieb].)

Arsenikvergiftung durch die Scheide bei einer Schwangeren.

Von

Th. Konschegg, H. Lieb und M. K. Zacherl.

Die Arsenikvergiftung erfolgt gewöhnlich durch Resorption des Giftes im Verdauungstrakt. Doch nehmen auch die unveränderte Haut (*Leva*), offene Hautstellen (*Gies*, *Riedel*), sowie die Vaginalschleimhaut rasch Arsen auf. Vor allem kann letztere zur Eintrittsstelle tödlich wirkender Arsenmengen werden. Die Zahl der beschriebenen Arsenvergiftungen durch die Scheide ist jedoch nicht groß, die Fälle betreffen meist Giftmorde oder unbeabsichtigte Vergiftungen bei der Fruchtabtreibung (*Ansiaux*, *Manger*, *Brisken*, *Justow*, *Haberda*, *Fuchsig*, *Kockel*, *Kratter*, *Byloff*). Wir hatten Gelegenheit, einen Fall *vaginaler Arsenikvergiftung* bei einer Schwangeren anatomisch und chemisch zu untersuchen, der vor allem hinsichtlich der Giftverteilung bemerkenswert ist. Aus der Krankengeschichte der Universitätsfrauenklinik in Graz:

W. M., 18 Jahre alt, wird am 19. XI. 1936 in die Frauenklinik eingeliefert. Sie gibt an, seit 15. XI. an Erbrechen zu leiden.

Die Patientin ist blaßcyanotisch, hat Borken an den Nasenlöchern. Zunge trocken; Atmung ächzend, frequent; Herz dilatiert, Töne laut paukend. Gravidität M. VII—VIII. Herztöne des Kindes nicht nachweisbar. Temperatur 35,7°. Genitalbefund: Nullipara deflorata. Schleimhäute rot, mit nekrotischen Stellen, ähnlich wie bei einer Laugenverätzung. Vaginalwände geschwollen, derb. Portio verstrichen, Muttermund für einen Finger passierbar. Beim Katheterisieren werden nur wenige Kubikzentimeter trüber Harn gewonnen. Unter zunehmendem Verfall und Anurie tritt der Tod um 20 Uhr ein. Es wird der Verdacht einer Vergiftung ausgesprochen. (Vaginale Resorption eines Giftes.)

Sekt.-Pr. 1382/36 vom 20. XI. 1936. Obd. Dr. *Fossel*. 1,38 m große Leiche einer Frau in gutem Ernährungszustand. Haut blaßbraun. Totenstarre und Totenflecke vorhanden. Verstreut über den ganzen Körper finden sich zahlreiche hirsekorn- bis linsengroße, weißliche, pigmentlose Flecke. Nasenöffnungen von bräunlichen Krusten bedeckt. Fingereindrücke an den unteren Extremitäten bleiben bestehen. Äußeres Genitale ödematös verdickt und leicht gerötet. Bauch stark vorgewölbt. Bauch- und Pleurahöhlen ohne fremden Inhalt. Herz entsprechend groß, Muskulatur derb, gelbbraun. Unter dem Perikard und dem Endokard punktförmige bis linsengroße dunkelrote Flecke. Wand links 13, rechts 3—4 mm dick, Höhlen mittelweit. Mitralklappe leicht verdickt, Sehnenfäden teilweise verkürzt und verwachsen. Am Schließungsrand finden sich einzelne graugelbe, wärzchenförmige Auflagerungen. Übrige Klappen zart. Aorta und Kranzarterien zartwandig. Pleuren glatt. Unter der Pleura beiderseits vereinzelt punktförmige dunkelrote Flecke. Am Schnitt sind beide Lungen hellrot bis grau-

rot, lufthaltig. Bronchialschleimhaut blaßgelb. Lungenarterien frei. Schleimhaut des Rachens, weichen Gaumens, Kehlkopfes und der Trachea stark gerötet, glatt. Milz 13:8:3 cm, am Schnitt graubraunrot, Pulpa nicht abstreifbar. Leber 24:15:10 cm, Oberfläche glatt, am Schnitt lehmgelb, mit verwaschener Zeichnung. Gallenwege durchgängig, Gallenblase frei. Pankreas und Nebennieren ohne Befund, Magenschleimhaut grauweißlich, leicht gequollen. Nieren je 11:5:3 cm, Oberfläche glatt, am Schnitt gelbbraun, Rinde bis 7 mm breit. Nierenbeckenschleimhaut grauweißlich, mit einzelnen punktförmigen dunkelroten Flecken. In der Harnblase kein Inhalt, ihre Schleimhaut blaßgelb.

Der Uterus reicht bis zum Schwertfortsatz. Vagina hat einen Umfang von 9 cm, ist stark gerötet und von festhaftenden graugelben Auflagerungen bedeckt. Zwischen den Falten der Schleimhaut finden sich teilweise unter den Auflagerungen weißliche harte Körnchen, die Ähnlichkeit mit Porzellansplintern haben. Muttermund etwa zweischillingstückgroß. Die Schleimhaut der Cervix ist etwa $\frac{1}{2}$ cm vom Muttermund entfernt ebenfalls stark gerötet. Der Muttermund selbst ist mit gelblichen zäh-elastischen Massen bedeckt. Fruchtblase intakt. Nach ihrem Öffnen entleert sich mißfärbiges bräunliches Fruchtwasser. Vorn und rechts im Uterusfundus liegt die Placenta mit 17 cm Durchmesser, von deren linken Rand eine 40 cm lange Nabelschnur abgeht. In der Fruchtblase liegt eine 45 cm lange weibliche Frucht, deren oberflächliche Hautschichten sich stellenweise abschilfern. Die inneren Organe des Kindes befinden sich im Zustand vorgeschrittener Maceration.

Diagnose: Arsenikvergiftung durch die Scheide. Nekrotisierende Colpitis. Verfettung der Leber, Nieren und des Herzmuskels. Schwangerschaft im IX. Lunarmonat mit macerierter weiblicher Frucht. Pharyngitis, Laryngotracheitis. Schwellung der Magenschleimhaut. Rezidivierende Endokarditis der Mitralis. Subpleurale, subperikardiale, subendokardiale Blutungen und Blutungen in die Nierenbeckenschleimhaut. Insertio marginalis der Nabelschnur. Die Diagnose auf Arsenikvergiftung konnte mit Sicherheit auf Grund der Untersuchung der in den Schleimhautfalten der Vagina gefundenen harten Körnchen gestellt werden. Diese lieferten beim Erhitzen mit Kohlë in einem Glasrohr einen typischen Arsenspiegel.

Die chemische Untersuchung der Leichenteile und der Frucht wurde im medizinisch-chemischen Institut vorgenommen.

Zur quantitativen Ermittlung des Arsengehaltes haben wir von den *Organen der Mutter* die ersten Giftwege (Magen und Darm samt Inhalt) gemeinsam, ferner Lunge, Niere, Leber, Herz, Placenta¹ und Vaginalgewebe getrennt untersucht. Von den *Organen des Fetus* wurde die Leber getrennt von den übrigen (Lunge, Herz, Niere, Milz, Thymus, Nabelschnur, Magen und Darm) untersucht. Die einzelnen Untersuchungsobjekte wurden nach mechanischer Zerkleinerung mit Kaliumchlorat und Salzsäure zersetzt. Die ungelöst gebliebenen Anteile wurden abfiltriert und das Filtrat vollständig mit Schwefelwasserstoffgas gesättigt. In jedem einzelnen Fall trat ein mehr oder weniger reichlicher Niederschlag auf, der

¹ Die Placenta wurde ursprünglich zur Gänze als Sammlungspräparat in *Jores* fixiert. Erst nachträglich stand uns ein Teil dieses fixierten Präparates für die Arsenbestimmung zur Verfügung. Dies sei im Hinblick auf den durch die Fixierung geänderten Wassergehalt des Organs eigens erwähnt.

abfiltriert und sorgfältig ausgewaschen wurde. Dieser Niederschlag wurde am Filter mit warmem Ammoniak gelöst und diese Lösung am Wasserbad zur Trockne abgedampft. Der verbliebene Rückstand wurde zweimal mit Salpetersäure abgeraucht und sodann mit etwa der zehnfachen Menge eines Gemisches von festem Natriumbicarbonat und Natriumnitrat quantitativ in einen Tiegel gebracht und geschmolzen. Diese Schmelze wurde in destilliertem Wasser gelöst, filtriert und zweimal mit Schwefelsäure abgeraucht. An dieser Stelle ist zu erwähnen, daß selbstverständlich sämtliche zur Aufarbeitung verwendeten Reagenzien von uns auf ihre Arsenfreiheit geprüft waren. Die so erhaltenen schwefelsauren Lösungen der einzelnen Organe bzw. Organteile wurden im Meßkolben auf 100 ccm aufgefüllt und davon jeweils ein äquivalenter Teil zur quantitativen Arsenbestimmung herangezogen.

Wir haben diese Bestimmung nach der von *Gangl* und *Suarez* angegebenen Mikromethode durchgeführt. Diese besteht im wesentlichen darin, daß ein nach *Marsh* in einem geeigneten Zersetzungsrohr aus Quarz gebildeter Arsenspiegel mit Hilfe einer Jodmonochloridlösung gelöst wird. Das hierbei abgeschiedene Jod ist der Arsenmenge äquivalent und wird in stark salzsaurer Lösung bei Gegenwart von Cyan mit Jodat titriert. Da 1 ccm 0,001 m-Jodatlösung 59,5 γ Arsen entspricht und die Titrationsgenauigkeit von *Gangl* zu $\pm 0,5 \gamma$ Arsen angegeben wird, lassen sich mit dieser Methode sehr geringe Arsenmengen mit einem hohen Maß von Genauigkeit bestimmen. Ja, wir haben die Erfahrung gemacht, daß es vorteilhaft ist, jeweils nur recht geringe Arsenmengen (nicht mehr als 0,5 mg As) für eine Analyse zu verwenden, weil sonst die Lösung des Arsenspiegels in Jodmonochlorid manchmal auf Schwierigkeiten stößt. Die von uns erhaltenen Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefaßt.

Verarbeitete Art	Organe g	Arsengehalt mg As	In 100 g Organ mg As
<i>Organe der Mutter.</i>			
Magen und Darm samt Inhalt . . .	642	0,480	0,075
Lunge	310	0,950	0,321
Niere	288	4,46	1,40
Leber	557	6,96	1,25
Herz	269	0,340	0,126
Vagina	28	0,060	0,208
Placenta	32	0,335	1,04
<i>Organe des Fetus.</i>			
Lunge	} 212	0,420	0,198
Herz			
Magen			
Darm			
Niere			
Milz			
Thymus			
Nabelschnur	} 70	0,976	1,39
Leber			

Eingehende Untersuchungen über die Giftverteilung im Fetus hat *E. Ziemke* angestellt. Er berichtet von einem Fall, in dem bei Einverleibung von ungefähr 200 mg arseniger Säure in Lösung per os in der Frucht samt Fruchtwasser nur 1,62 mg arseniger Säure, in der Placenta hingegen 2,2 mg nachzuweisen waren. Daraus zieht er den Schluß, daß „ein Großteil des Giftes in der Placenta zurückgehalten wird . . . und daß die Placenta dem Fetus gegenüber gewissermaßen einen Giftschutz ausübt und daß, solange dieser Giftschutz funktioniert, die auf die Frucht übergehenden Giftmengen nur gering sind“. Eine Speicherung von Arsen in der Placenta, wie man sie aus der Darstellung *Ziemkes* entnehmen könnte, ist aber durchaus nicht erwiesen. Vergleicht man nämlich den Gehalt an arseniger Säure von 100 g fetaler Organe (0,68 mg) mit dem Gehalt an arseniger Säure desselben Placentagewichtes (0,75 mg), so ist der Unterschied so geringfügig, daß man daraus eine Arsenspeicherung durch die Placenta nicht ableiten kann. Die Bezeichnung der Placenta als *Giftfilter* hat hingegen mehr Berechtigung. Denn die Organe der Mutter (ohne Magen-Darmkanal als Resorptionsorgan und ohne Gehirn) enthielten 2,11 mg%, die des Fetus dagegen nur 0,68 mg% arsenige Säure. *Ziemke* stimmt mit seiner Ansicht, daß die Placenta als Giftfilter wirke, mit *Becadelli* überein, der auf experimentellem Wege feststellen konnte, daß der Übergang von Quecksilber und Arsen besonders in den späteren Schwangerschaftsmonaten sehr erschwert ist. Auch *Becadelli* stellte in der Placenta stets mehr Arsen fest als in der Frucht. Über ähnliche Ergebnisse mit gleichen Schlußfolgerungen berichten in neuerer Zeit *J. Gierlich* und *F. Künkele* bei einem Fall von Salvarsantod in der Schwangerschaft. In diesem Fall enthielten die Organe, die nicht direkt Ausscheidungs- oder Speicherungsorgane sind (Blut, Muskel, Milz, Gehirn) bei der Mutter prozentual viermal soviel Arsen als die entsprechenden Organe des Fetus. Fallweise kann im Fetus überhaupt kein Arsen vorhanden sein, obwohl die Placenta solches enthält. Solche Fälle wurden von *Audouard*, *Benoist*, *Keber* und *Filomusi-Guelfi* beschrieben. Eine Gesetzmäßigkeit des Giftschutzes durch die Placenta darf man aber daraus nicht folgern. *Ziemke* meint, daß der Schutz von der größeren oder geringeren Diffusionsfähigkeit und den Läsionen abhängt, die das Gift im Placentargewebe hervorruft. Vielleicht sei auch die Dauer der Krankheit von Einfluß. Er zitiert *Strassmann*, welcher vermutet, daß an solchen Stellen, wo schwere Gewebsveränderungen bestehen, Sublimat in die sonst verschlossenen fetalen Räume übergeht. Auch könnten individuelle Verhältnisse eine Rolle spielen, wie dies von *Gauss* gesehen wurde, wo die gleiche Dosis Scopolamin-Morphium der gebärenden Mutter gegeben, beim Kind manchmal keine, manchmal eine ausgesprochene Vergiftung hervorruft. Auch die aufgenommenen Giftmengen könnten eine Rolle spielen.

Da in unserem Falle die Organe des Fetus prozentual sogar etwas mehr Arsen enthielten als die der Mutter, erschien es von großem Interesse, die Placenta nach Veränderungen, die auf eine Giftwirkung zurückzuführen wären, zu untersuchen, und dies um so mehr, als bisher unseres Wissens noch keinerlei Untersuchungen in dieser Richtung vorliegen.

Histologischer Befund der Placenta.

Es handelt sich um eine ausgereifte Placenta. Die Zotten sind entsprechend groß, das Epithel ist meist einschichtig, stellenweise sind Proliferationsknospen der Syncytialzellen vorhanden. Einzelne Zotten zeigen Epitheldefekte und Bedeckung dieser Stellen mit Fibrinoid. Ausgesprochene Fibrinkeile mit Nekrosen der Zotten sind nicht zu sehen. Die intervillösen Räume sind meist leer oder enthalten einige rote Blutkörperchen. An einigen Stellen zeigen sich die intervillösen Räume in größerer Ausdehnung mit einer Flüssigkeit ausgefüllt, die im Schnittpräparat als eosinophile, homogene oder feinfädige, körnige Masse erscheint. Darin liegen Schatten ausgelaugter Erythrocyten und einige Lymphocyten, sowie vereinzelte gelapptkernige Leukocyten. An solchen Stellen sind die Zotten vergrößert, ihre Kerne sind auseinandergerückt, die Capillaren sehr weit und prall mit Erythrocyten gefüllt. Schädigungen des Zottenepithels sind nicht nachweisbar.

Man könnte demnach hier von einer fleckweisen, akuten, serösen Entzündung der Placenta mit Hyperämie und Quellung der Zotten, sowie mit Auftreten serösen Exsudates in den intervillösen Räumen sprechen. Diese Veränderungen entsprechen den histologischen Befunden, wie sie durch Arsenik in nicht ätzender bzw. nekrotisierender Menge hervorgerufen werden (*Petri*). Die entzündlichen Veränderungen, welche mit Austritt seröser Flüssigkeit in die intervillösen Räume einhergingen, könnten den ungehinderten Übertritt des Arsens in den Fetus bei unserem Fall begünstigt haben.

Ob diese Veränderungen auf eine vom Blut her erfolgte Schädigung der Placenta zurückzuführen sind, oder ob es sich um eine Folge der Applikation von Arsen in der Vagina, nämlich um ein Übergreifen des entzündlichen Ödems der Vagina auf den Uterus handelt, ist nicht ganz sicherzustellen. Wir sind geneigt, eher die letztere Möglichkeit anzunehmen. Denn im Fall *Ziemke* mit Vergiftung per os war die Menge des im mütterlichen Organismus gespeicherten Arsens größer als in unserem Fall; trotzdem verhinderte bei *Ziemke* die Placenta den freien Übertritt des Giftes in die Frucht. So enthielten (auf arsenige Säure berechnet) die Leichteile der Mutter bei *Ziemke* 2,11 mg%, in unserem Fall 0,92 mg%. Bei der Berechnung ist in unserem Fall die Vagina als Eintrittspforte wegen möglicher nicht resorbierter Arsenmengen ausgeschaltet worden.

Die relativ großen Giftmengen in der Leber der Mutter und des Fetus sind nicht weiter verwunderlich, die Speicherung in der Leber ist ja bekannt (*Kionka, Kobert*), sie wird aber manchmal von den Nieren

übertrifft, wie z. B. bei *Ziemke*, *Blarez* und *Deniges* und in unserem Fall. Bemerkenswert ist in unserem Fall, daß die Leber des Fetus etwas mehr Arsen enthielt als die Leber der Mutter. Dies stimmt auch mit dem vergrößerten prozentualen Gesamtgehalt des Fetus an Arsen gegenüber dem der Mutter überein. Wir können dies nur so erklären, daß der Arsengehalt der mütterlichen Organe bereits durch Ausscheidung im Sinken begriffen war, während der Fetus, der ja bereits mace-riert war, schon zu einer Zeit abstarb, als der Arsengehalt der Gewebe noch größer war.

Literaturverzeichnis.

- Ansiaux*, zit. nach *Haberda*. — *Audouard*, C. r. Acad. Sci. Paris **1845**. — *Becadelli*, Ref. Dtsch. Z. gerichtl. Med. **2**, 577. — *Benoist*, J. chim. méd. **1846**, 403. — *Blarez* u. *Deniges*, C. r. Soc. Biol. Paris **58**, Nr 6 (1905). — *Brisken*, Vjschr. gerichtl. Med. **25** (1864); zit. nach *Haberda*. — *Byloff*, Arch. Kriminol. **79**, 220 (1926). — *Filomusi-Guelfi*, Ann. Med. e Chir. **1888**, 401. — *Fuchsig*, Wien. klin. Wschr. **1912**, 631. — *Gangl* u. *Suarez*, Z. anal. Chem. **98**, 81 (1934). — *Gierlich* u. *Künkele*, Dtsch. Z. gerichtl. Med. **27**, 116 (1936). — *Gies*, Arch. f. exper. Path. **8**, 175 (1878). — *Haberda*, Lehrbuch der gerichtlichen Medizin. Berlin u. Wien: Urban u. Schwarzenberg 1927. 11. Aufl. — *Keber*, Vjschr. gerichtl. Med. **23**, 271 (1863). — *Kionka*, Vergiftungen. In Lubarsch-Ostertag, Erg. Path. **6**, 23 (1899). — *Kobert*, Lehrbuch der Intoxikationen **1**, 35 (1902). — *Kockel*, Mschr. Geburtsh. **1899**; zit. nach *Haberda*. — *Kratter*, Lehrbuch der gerichtlichen Medizin. 2. Aufl. Zit. nach *Haberda*. — *Leva*, Münch. med. Wschr. **1929**, 1368. — *Manger*, zit. nach *Haberda*. — *Petri*, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie. **10**. Berlin: Julius Springer 1930. — *Riedel*, Vjschr. gerichtl. Med., III. F. **17**, 49 (1899). — *Strassmann*, Arch. f. Anat. **1899**, 95. — *Ziemke*, Dtsch. Z. gerichtl. Med. **13**, 217 (1929).