Das Vorkommen des Arsens in menschlichen Organen, mit besonderer Berücksichtigung des weiblichen Organismus.¹⁾

Von

Dr. Viktor Frommer in Wien.

Die Frage des Vorkommens des Arsens im menschlichen und tierischen Organismus, welche für die gerichtliche Medizin, allgemeine Physiologie und Biochemie von grosser Bedeutung ist, ist bis zum heutigen Tage offen und ungelöst geblieben. Die bisherigen Angaben und Forschungen lauten sehr widersprechend; ganz besonders wurden die Befunde der französischen Schule von den deutschen Autoren vielfach widerlegt oder bestritten. Es muss daher jeder Beitrag mit einwandfreien Untersuchungen auf diesem noch dunklen Gebiete für sehr erwünscht angesehen werden. Seit Sommer 1911 befasste ich mich mit der Frage der Anwesenheit des Arsens im menschlichen Körper und, bevor ich die viel Mühe kostenden Untersuchungen auf Arsen in den Organen begonnen habe, unternahm ich zuerst die experimentellen und vergleichenden Studien, die hier genauer geschildert sind. Diese Voruntersuchungen und Vergleiche haben meine Aufmerksamkeit auf die Beziehungen des Arsens zum weiblichen Organismus gelenkt. Ich habe zuerst die chemischen Befunde des Harns in der Gravidität und in der Eklampsie mit denjenigen bei Arsenvergiftung in Vergleich gezogen. Die vielfache Koinzidenz dieser Ergebnisse veranlasste mich auch, die klinischen Symptome und Erscheinungen wie auch die anatomischen Bilder in den genannten Prozessen miteinander zu vergleichen. In den mehrfachen Analogien fand ich den Anlass, die experimentellen Untersuchungen an Tieren, und zwar an Kaninchen, Meerschweinchen und am Hunde vorzunehmen. Ich konnte an den

1) Die chemischen Untersuchungen stammen aus dem chemischen Laboratorium des k. k. Krankenhauses „Rudolfstiftung“. Vorstand: Prof. Dr. E. Freund.

trächtigen Tieren, die mit Arsenik gefüttert worden sind, den Uebergang des Arsens vom Muttertier in die Placenta und in den Fötus stets deutlich nachweisen. Ich habe dann die menschlichen Placenten und Foeten nach der Methode von Lockemann im Marsch'schen Apparate untersucht. In allen vier Placenten war ein deutlicher Arsenspiegel stets nachzuweisen. Auch in den beiden menschlichen Foeten fand sich ein intensiver Arsenspiegel vor, in dem dritten Foetus war ein negatives Ergebnis, dafür zeigte die ihm zugehörige Placenta einen stark kondensierten Arsenspiegel. Im Menstrualblute konnte ich ebenfalls in allen 4 untersuchten Fällen Arsen nachweisen. Es wurden hierauf verschiedene Organe aus den Leichen der Eklamptischen (2 Fälle), Morbus Banti, Carcinoma usw. auf Arsengehalt untersucht. Die Resultate sind in der später angeführten Tabelle ersichtlich.

Unsere Ergebnisse, die für die gerichtliche Medizin von nicht zu unterschätzender Bedeutung sind, sollen hauptsächlich von dem Standpunkte der Biochemie beurteilt werden und den Beweis dafür liefern, dass in menschlichen Organen Arsen auf die sog. „normale Weise“ wahrscheinlich auf alimentärem Wege vorhanden und aufgespeichert sein kann. Unsere Befunde sind auch geeignet, auf manche Erscheinungen in der Gravidität und während der Menstruation sowie auf die Beziehungen des Arsengehaltes zu denselben ein Licht zu werfen.

Ich habe die Gravidität und Eklampsie deshalb für meine vergleichenden Studien gewählt, weil sie verhältnismässig am meisten Symptome und Erscheinungen bieten, die in vielfacher Hinsicht, wie wir sehen werden, Analogien mit exogener Vergiftung durch Arsen, Phosphor u. dergl. bieten. Andererseits wieder war die Frage nicht von der Hand zu weisen: Was geschieht mit dem Arsengehalt bei Sistierung der Menses während der Gravidität bzw. der Eklampsie bei der Insuffizienz der natürlichen Ausscheidungsquellen, d. i. der Nieren und des Schweissdrüsenapparates, die sonst normalerweise als Ausscheidungsorgane für Arsen anzusehen sind?

Um nicht missverstanden zu werden, betone ich nochmals, dass ich aus meinen Untersuchungen und Befunden keine ätiologischen Schlüsse auf die Schwangerschaftstoxikosen beabsichtige, sondern vielmehr die im allgemeinen wichtige Frage über Arsengehalt im Organismus und speziell im weiblichen Körper in Betracht ziehen will. Die gewonnenen positiven Befunde in menschlichen Organen

und die genaueren Vergleiche der Erscheinungen in der genannten Richtung sollen auch zeigen, vor welch' schwere Aufgabe nicht selten der gerichtliche Sachverständige gestellt wird, besonders in jenen Fällen, in denen es sich um keine besonders ausgesprochen starke Arsenquantität handelt und er stets die Frage vor Augen haben muss, ob im gegebenen Falle eine Arsenintoxikation vorliegt oder die Aufspeicherung von Arsengehalt auf „normalem“ Wege im Organismus zustande gekommen ist.

Die Untersuchungen der Organe auf Arsen wurden im chemischen Laboratorium des Herrn Prof. Dr. Freund, dem ich an dieser Stelle für seine ausserordentliche Zuvorkommenheit und Unterstützung wie auch seinem Assistenten, Herrn Dr. Wilhelm, meinen besonderen Dank ausspreche, ausgeführt.

Die Untersuchungen wurden nach der Methode von Lockemann im Marsch'schen Apparate, selbstverständlich nach vorheriger gründlicher und genauester Prüfung sämtlicher Reagentien und Gläser, vorgenommen, wobei es viel Mühe gekostet hat, die im Handel als arsenfrei vorkommenden Reagentien von dem Arsen wirklich und vollständig zu befreien.

Wir haben auch zuerst die biochemische Methode von Gosio mit *Penicilium brevicaulis*, welches wir auf Kartoffel und Brot künstlich gezüchtet haben, versucht. Die Organe wurden vorher einer 50 tägigen Autolyse unterzogen und sodann mit *Penicilium brevicaulis* behandelt. Die Methode erscheint mir jedoch keineswegs einwandfrei und verlässlich zu sein, da sie eine subjektive Geruchsmethode ist, und ich stimme darin Kunkel bei: Der Mensch ist kein Geruchs-, sondern Augentier. Wir haben deshalb diese Methode bald verlassen und sind zur Lockemann'schen, die wohl als beste zu empfehlen ist, übergegangen.

Wenn man die vorhandene Literatur über die Frage der Anwesenheit des Arsens im menschlichen und tierischen Körper überblickt, so muss hervorgehoben werden, dass schon im Jahre 1838 von Couerbe und Orfila vor der französischen Akademie der Wissenschaften die Behauptung aufgestellt wurde, dass Arsen ein normaler Bestandteil des menschlichen Körpers sei und namentlich in den Knochen existiere. Devergie hat 1848 erklärt, dass die Knochen eine bedeutende Menge Arsen enthalten und dass Arsen sich in geringer Menge in den Muskeln befinde. Obwohl Orfila schon 1841 seine frühere Behauptung selbst widerrufen hatte und alle Chemiker die normale Anwesenheit des Arsens im Organismus

leugneten, wurde lange Zeit in vielen Prozessen die normale Existenz des Arsens behauptet. Im Jahre 1899 hat Gautier diese Frage wieder aufgenommen und der Akademie der Wissenschaften in Paris mitgeteilt, dass er Arsen als normalen Bestandteil in einigen Organen des tierischen Organismus gefunden habe und zwar in der Haut und überhaupt in den ektodermalen Gebilden, ferner in der Schilddrüse, im Thymus und in den Knochen. In seiner Publikation 1900 fand Gautier neben Jod das Arsen als konstanten Bestandteil der menschlichen Schilddrüse und bezeichnet 0,15 mg Arsenik als Gehalt derselben. Das menschliche Blut ist, nach ihm, so arm an Arsen, dass dessen chemischer Nachweis nicht möglich ist, aber jedenfalls unter 0,05 mg pro kg Blut enthält. Die Ausnahme bildet das Menstrualblut normaler Frauen, in welchem durchschnittlich 0,28 mg As pro 1 kg Blut vorhanden ist. Gabriel Bertrand hat die Befunde von Gautier bestätigt; sobald in der kalometrischen Bombe unter 30 Atmosphären Sauerstoffdruck die Organe zerstört worden sind, konnte er Arsen in geringen Mengen von Organen finden, es gelang ihm sogar in niederen Ozeantieren Arsen nachzuweisen.

Diese Befunde von Gautier und Bertrand erregten natürlicherweise grosses Interesse und es wurden mehrfach Untersuchungen in der von Gautier angegebenen Richtung ausgeführt. Die deutschen Autoren, wie C. Hödlmoser, R. Czerny, E. Ziemke, A. J. Kunkel, konnten trotz mühsamer Prüfungen in keinem Organe, selbst nicht in der Thyreoiden und den Zähnen, die am arsenreichsten sein sollten, mit Sicherheit Arsen finden, höchstens nur geringe Spuren.

Von anderen Forschern wieder, wie Guillaume Schaeffer, Hertghe, Garijou, Segale, sind die Befunde und Angaben von Gautier voll bestätigt worden. Schon während der Untersuchungen zu dieser Arbeit — wie Herr Professor Biedl bestätigt — erschien die Publikation von M. Ries-Imhanicky und J. Ries, welche gefunden haben, dass die Uterusschleimhaut während der Menses nur schwach arsenhaltig ist. In postmenstruellen Stadien konnten sie keine Arsenspur nachweisen; in der Zwischenzeit wurde Arsen nachgewiesen. Den meisten Arsengehalt fanden sie in der Uterusschleimhaut während der prämenstruellen Schwellung. Sie wollen die arsenspeichernde Funktion der Uterusdrüsen als Ursache der Menstruation bezeichnen und streifen auch manche Fragen, die in gegenwärtiger Arbeit behandelt werden.

Bezüglich der wichtigen Frage nach Ursprung und Herkunft des Arsens im menschlichen Körper können wir uns kaum eine andere Vorstellung bilden, als dass dieses Metalloid, welches in der Natur so vielfach und mannigfaltig verbreitet ist und in zahlreichen Nahrungsmitteln, Getränken, Kleidungsstücken usw. sich vorfindet (Gautier gibt genauere Zusammenstellung über Arsengehalt in mehreren Nahrungsmitteln), auf alimentärem Wege in den Organismus gelangt. Auch in der Luft ist Arsen verschiedentlich nachgewiesen worden, es stammte wahrscheinlich aus der Kohlenheizung und dem Leuchtgas (Hils). Die vielfache Verbreitung dieses Elementes in der Natur zeigt, dass genügende Quellen zur physiologischen Aufnahme des Arsens in den Organismus vorhanden sind. In der Leber und im Gehirn soll sich Arsen an das stark phosphorhaltige Lecithin binden, entweder nur physiochemisch oder unter teilweisem Ersatz des Phosphors im Lecithin. Schäffer meint, dass das Arsen als Arsennukleinsäure gebunden vorkommt. Die Aufspeicherung des Arsens im Körper der Graviden bzw. Eklamp-tischen könnte man, unserer Ansicht nach, auf die Verminderung bzw. Aufhebung der Ausscheidung desselben zurückführen. Die Ausscheidung des Arsens erfolgt bei Frauen normalerweise durch das Menstrualblut, durch die Schweissdrüsensekretion, wie auch den Harn und vermittels der Epidermisgebilde (in den Haaren und Nägeln wurde es vielfach nachgewiesen. Bei der Insuffizienz bzw. Entartung der Ausscheidungsdrüsen kann die Ausscheidungsquelle der Giftstoffe versagen und eventuell die Intoxikationserscheinungen hervorrufen.

Bekanntlich sind in der Schwangerschaft alle jene Organe, welche mit der Entgiftung des Körpers betraut sind, zu höchst gespannter Tätigkeit und Funktionshypertrophie angeregt. Zu diesen gehören besonders, laut Rebaudi, neben den Nieren die Schweissdrüsen, welche bei Zunahme der Giftstoffe im Blute ihre Tätigkeit steigern. Dies äussert sich während der normalen Schwangerschaft. Bei der pathologischen Gravidität erleidet dieser hypertrophische Schweissdrüsenapparat, wie Rebaudi nachweisen konnte, schwere Schädigungen, die sich in parenchymatösen, mehr oder minder schweren Entartungserscheinungen von trüber Schwellung bis zur vollständigen Zerstörung der sezernierenden Teile äussern. Durch diese degenerativen Prozesse in den Zellen der Schweissdrüsen könne im Organismus höhere Ansammlung des Giftstoffes stattfinden, zumal die Niere, welche jetzt vikariierend einzutreten

hätte, ebenfalls in ihrer Funktion im höheren oder geringeren Grade beeinträchtigt zu werden pflegt.

Diese Erwägungen haben mich veranlasst, bevor ich noch die Organe auf Arsen zu untersuchen begonnen habe, nachstehende vergleichenden und experimentellen Studien vorzunehmen. Diese in chemischer, klinischer und anatomischer Richtung ausgeführten Untersuchungen sollen, wie ich bereits oben hervorgehoben habe, lediglich auf eine Reihe gemeinschaftlicher Erscheinungen und Analogien hinweisen, die sich beim Vergleiche von bekannten toxischen Symptomen, wie z. B. bei Arsen, Phosphor u. dergl. mit den Symptomen der Menstruation, Gravidität bzw. Schwangerschafts-Toxikosen ergeben.

Sobald man die chemischen Bestandteile im Harn bei Arsenvergiftung mit denjenigen der Eklampsie vergleicht, findet man in beiden Prozessen die Menge des Harns stark vermindert, zuweilen sogar Anurie; Albumen und Milchsäure sind fast konstant neben den Blutkörperchen, hyalinen Zylindern und Epithelien im Urin der beiden Erkrankungen vorhanden, — sehr häufig, doch nicht immer, ist auch Gallenfarbstoff mittels der Gmelinischen Probe nachweisbar.

Meine Experimente an den trächtigen Kaninchen und Meer-schweinchen sowie an einem Hunde, der durch 26 Tage mit Arsen in steigenden Dosen gefüttert worden ist, decken sich mit denjenigen von Araki. Bei der Darreichung intravenös oder per os dem Kaninchen oder dem Hunde Arseniksäure in kleinen Dosen findet man nach wenigen Tagen in dem Harn Albumen und Milchsäure, häufig auch Gallenfarbstoff.

Die Koinzidenz dieser Stoffe bei Arsenintoxikation und Eklampsie ist sicher auffallend und lässt sich keineswegs stillschweigend übergehen. Bezüglich der Milchsäure müssen wir uns ein wenig aufhalten, da sie doch in der Eklampsie so häufig oder besser gesagt konstant auftritt, dass Zweifel 1905, nachdem er im Blut und Harn von Frauen mit Eklampsie sie stets gefunden hat, die Milchsäure als Ursache der Krämpfe angesehen hat.

Die Untersuchungen von A. Doesschate an 8 Fällen von Eklampsie haben folgende Quantitäten erwiesen: im mütterlichen Blute wurde bei Eklamptischen bis 0,2 pCt. Milchsäure gefunden, im kindlichen Blute bis 0,28 pCt., in der Placenta 0,11—0,16 pCt., im Harn 0,04 pCt. Im Blute der normalen Frauen kaum merkbare Spuren, im normalen Harn keine Spuren.

Bei unserem mit Arsen in steigenden Dosen gefütterten Hunde, im Gewichte von 8 kg 300 g, der 26 Tage im Glaskäfig zwecks Urinsammlung sich befand, habe ich 0,019 pCt. bis 0,0338 pCt. Milchsäure im Harn gefunden. Araki fand bei einem 18,780 g wiegenden Hunde nach 6 Tagen 0,041 g Milchsäure im Urin von 24 Stunden; nach 14 Tagen war sie stets in einer Quantität von 0,462—0,324 g nachweisbar. Morishima fand im Blut nach Arsenvergiftung 0,113 pCt., d. i. 150 pCt. Zunahme im Verhältnis zum normalen Blutbefunde.

Normalerweise kommt Milchsäure im Harn nicht vor, sie findet sich ausser bei Eklampsie und Arsenintoxikation auch bei Epilepsie, bei akuter gelber Leberatrophie, die bekanntlich in der Gravidität nicht selten vorkommt, zuweilen auch bei Leberzirrhose. Der Milchsäuregehalt ist nicht als Ursache der Krämpfe bei Eklampsie anzusehen, sondern er ist als Symptom der Intoxikation in der Gravidität, bzw. als Symptom der Stoffwechselveränderung zu betrachten, wobei das Eiweiss nicht genügend oxydiert wird.

Auch Sellheim hebt zur Begründung seiner namnaren Theorie der Eklampsie hervor, dass es vom physiologisch-chemischen Standpunkte nicht aussichtslos ist, die Quelle der Milchsäure, welche Zweifel im Blut und Harn Eklamptischer fand, gerade in der Brustdrüse als der Stätte der Milchzuckerbildung zu suchen. Dieser Annahme können wir uns nicht anschliessen, es muss vielmehr hervorgehoben werden, dass die Milchsäureausscheidung durch die Abnahme der Herztätigkeit hervorgerufen und unterhalten wird; diese Abnahme der Herztätigkeit hat H. Mayer als eine bereits früh nach geschehener Vergiftung eintretende Folge derselben erwiesen.

Die für Eklampsie so charakteristische Anwesenheit von Albumen im Harn ist für die Arsenintoxikation nicht minder spezifisch. Es lässt sich experimentell an den Tieren in einigen Stunden, manchmal erst in einigen Tagen, im Urin nachweisen und ist sodann konstant während der Darreichung von Arsen im Harn vorhanden.

Auch die häufige Koinzidenz der Gallenfarbstoffe bei Arsenintoxikation und Eklampsie bzw. bei Schwangerschaftstoxämie muss besonders hervorgehoben werden. Bei unserem mit Arsen behandelten Hunde war Urobilin vermehrt und Gallenstoffe nachweisbar. Auch bei dem Hunde von Araki war Gallenstoff schon

nach 6tägiger Arsendarreichung stets vorhanden, d. h. die Gmelinische Probe ist stets positiv gewesen.

In den Arbeiten von Brauer, v. Velden u. a. tritt das Bestreben hervor, die gebräuchliche Unterscheidung von Ikterus levis und gravis fallen zu lassen und zwei Gruppen aufzustellen: Ikterus als zufällige Komplikation der Schwangerschaft und Ikterus bedingt durch die Gravidität. In die erste Gruppe gehörte dann besonders der katarrhalische Ikterus, der in späteren Monaten der Gravidität eine Tendenz zum Uebergang in schwerere Formen mit ungünstiger Prognose für die Mutter besitzen soll (Queirel). Als zweite Kategorie nehmen Brauer und v. d. Velden einen toxischen Schwangerschaftsikerus an, und zwar entweder als polycholischen oder als paracholischen.

Der paracholische Ikterus (Minkowski) kann auf einer Schädigung der Leberzellen durch Gifte besonders beruhen. Leichtere Formen des paracholischen Schwangerschaftsikerus kommen auch entschieden häufiger vor als bisher bekannt.

In schweren akuten Fällen entsteht das Bild der akuten, gelben Leberatrophie, einer Erkrankung, die zumeist letal endet. Schroeder und Lomer haben dabei auf Intoxikationssymptome hingewiesen, auf fettige Degeneration des Herzmuskels, des Darmepithels und anderer Organe, ähnlich den Veränderungen bei der Phosphorvergiftung.

Von Bedeutung sind die Forschungen der letzten Jahre, welche auf die Beziehungen des Ikterus gravis und der akuten gelben Leberatrophie in der Schwangerschaft bzw. Eklampsie hinweisen. Auf der einen Seite typische Fälle von Eklampsie (Stumpf), die bei der Sektion den auffallenden Befund der akuten gelben Leberatrophie ergaben, auf der anderen Seite wieder den Sektionsbefund der Eklampsie, wie er von Schmorl u. a. beschrieben wurde, in den Fällen, die nicht nach dem Typus der Eklampsie, sondern mehr unter dem klinischen Bilde der akuten gelben Leberatrophie verlaufen waren (Domelin, Wendt, Jeanin zit. von Blau).

Schickele zweifelt nicht daran, dass so mancher Fall schwerer Gelbsucht in der Schwangerschaft eine atypische Eklampsie ist, wenn sich dies auch nicht immer aus der Beschreibung zur Genüge entnehmen lässt. Aehnliche Anschauung vertritt auch Rissmann.

Obwohl unzweifelhaft ein kausaler Zusammenhang zwischen Ikterus und Gravidität zu bestehen scheint, möchte ich mit Neu hervorheben, dass bis nun kein sicherer Beweis durch die Autopsie

für den Ikterus als spezifische Graviditätsintoxikation geliefert worden ist. Es erscheint daher zweckmässig, den Ikterus gravidarum nicht als selbständige Erkrankungsform, sondern lediglich als eines der Symptome einer bestehenden Schwangerschaftstoxikose zu betrachten.

Als fernerer Befund im Harn bei Arsen- und Phosphorvergiftung muss Glykosurie genannt werden, sog. „Arsendiabetes“; sie tritt zwar nicht regelmässig und konstant auf, doch wird sie nicht selten als Begleiterscheinung bei Arsenintoxikation beschrieben. Ich konnte bei meinem Hunde keinen Zucker im Urin nachweisen. Andererseits wieder haben Untersuchungen von Stumpf reichlichen Zuckergehalt im Urin der Eklamptischen ergeben, die mit akuter gelber Leberatrophie einhergingen. Reichenstein hebt hervor die Häufigkeit der selbständigen Traubenzuckerausscheidung und der Glykosurie bei sonst gesunden Schwangeren als noch in den Grenzen einer physiologischen Gravidität liegende Erscheinung.

Bei normalem Stoffwechsel tritt bekanntlich bei der gewöhnlichen Kost keine Ausscheidung von Traubenzucker im Harn ein. Während beim gesunden Menschen die Zufuhr von 100—150 g Traubenzucker fast nie Glykosurie zur Folge hat, stellt sich in der Gravidität nach Untersuchungen von v. Jaksch, Payer, Hofbauer u. a. in einer von 20—80 pCt. schwankenden Häufigkeit Ausscheidung von Zucker ein. Lanz und Hofbauer haben die stärkste Ausscheidung in den letzten Monaten der Schwangerschaft gefunden.

Der aus der Nahrung resorbierte Traubenzucker wird in der Leber und in den Muskeln als Glykogen bis zu seiner Verbrennung aufgespeichert. Viele Autoren haben indessen gefunden, dass in der Schwangerschaft die Assimilationsgrenze für Traubenzucker herabgesetzt ist, indem in der Gravidität das häufige Vorkommen einer Spontanglykosurie und der leichte Eintritt der alimentären Glykosurie festgestellt wurde. Die leichte Störung der Zuckerassimilation der Schwangeren lässt an eine Schädigung der inneren Sekretion der Leber denken. Hofbauer will während der Schwangerschaft auch Glykogenmangel in der Leber festgestellt haben.

Das nicht seltene und reichliche Erscheinen von Zucker neben der gesteigerten Milchsäureausscheidung bei Arsenintoxikation, ferner die frühzeitig auftretenden Veränderungen und Degenerationen in der Leber bei Arsenvergiftung deuten darauf hin, dass auch in dieser Richtung ein Zusammenhang zwischen den Befunden bezüg-

lich Glykosurie bei Arsenintoxikation und der Glykosurie in der Gravidität bestehen kann.

Nun wollen wir die klinischen Symptome bei Arsenintoxikation und diejenigen bei Graviditätstoxämien, bzw. bei der Eklampsie in Erwägung ziehen und die vorhandenen Aehnlichkeiten, bzw. Analogien besonders besprechen. Zu diesem Zwecke müssen die charakteristischen Merkmale und Erscheinungen bei Arsenvergiftung geschildert werden.

Das klinische Bild der Arsenvergiftung ist keineswegs immer gleich und sie tritt in zwei, eigentlich in drei sehr differenten Formen auf: einmal unter dem Bilde einer Gastroenteritis toxica, das zweitemal unter dem einer schweren Erkrankung des Cerebrospinalnervensystems, der sog. narkotischen oder paralytischen Form. Das dritte Bild repräsentieren die häufig vorkommenden Mischformen, in denen sich die Cerebrospinalerscheinungen den gastro-intestinalen anschliessen. Bei der reinen gastroenteritischen Form treten Magenschmerzen, Ekelgefühl, Salivation oder Trockenheit im Munde, Uebelkeit, heftiges, schwer stillbares Erbrechen, besonders früh, schleimiger, sehr selten und nur in späteren Perioden blutig gestriemter Massen auf, Durstgefühl und wässrige Stuhlentleerungen; dabei Tenesmus, Singultus, häufige Kopfschmerzen und in der Regel Ziehen im Kreuze und krampfartige Schmerzen in den Extremitäten (Wadenkrämpfe); ferner Sehstörungen (Nebelsehen und Flimmern), Mydriasis. Die Haut ist kühl, mit Schweiss bedeckt, später im Gesichte, sowie an den Händen cyanotisch. Puls schwach, klein und rasch. Unter oft starker Steigerung der Krämpfe (Trismus, klonische, seltener tetanische allgemeine Krämpfe) und unter grosser Unruhe sowie allgemeiner Paralyse kann der Tod im Coma und im Collaps in 6—24 Stunden eintreten — In den Mischformen hören zwar Erbrechen und die übrigen akuten Symptome bald auf, dafür treten andere ein: darunter die Zeichen der akuten parenchymatösen Nephritis (albumenhaltiger, manchmal bluthaltiger Harn, Epithel- und selbst Fibrinzylinder usw.), weiter Symptome zunehmender Muskelschwäche, erschwertes Atmen, schwache Herzreaktion, ikterische Färbung der Haut und Schleimhaut, Symptome, die zum grössten Teil mit der bei der Arsenvergiftung rasch sich einstellenden körnigen und fettigen Degeneration der parenchymatösen Organe und der Muskulatur im ursächlichen Zusammenhange stehen und unter denen in 3—10 Tagen nach der Vergiftung der Tod erfolgen kann.

Bei den zerebrospinalen Formen treten die Zeichen der Gastroenteritis sehr in den Hintergrund und es prävalieren gleich anfangs die Erscheinungen einer Zerebrospinalaffektion. Die Erkrankung beginnt mit nervösen Symptomen, Parästhesien und Anästhesien, Sprachstörungen, Ohrensausen, Augenflimmern, Trübsehen, selbst Amaurose; ferner treten Schwindel und Kopfschmerz, Ziehen in den Gliedern, Erweiterung der Papillen und Starrheit derselben auf, hierauf sehr häufig Konvulsionen und Krämpfe, und zwar meist klonische, seltener tetanische, Koma und endlich allgemeine Paralyse und Tod in einigen Stunden.

Es besteht ferner eine starke Oligurie, zuweilen auch vollständige Anurie samt den schon früher besprochenen Harnbestandteilen. Der Puls ist klein und schwach, beschleunigt. Das an der Leiche vorgefundene Blut ist locker geronnen, besonders im Herzen und Pfortadergebiet, in den peripheren Gefäßen ist es mehr oder weniger eingedickt, mitunter von sirup- bis teerartiger Konsistenz.

Ausserordentlich häufig sind die Affektionen der Haut und Hautgebilde, z. B. Auftreten von verschiedenen Dermatosen wie Herpes, Ekzema, Pusteln, Urtikaria; Ausfallen der Haare und gleichzeitig Wachsen der kleinen Lanugohaare an anderen Stellen (Marik). Pathognomonisch ist das sog. Melanoderma arsenicosum, d. h. schmutzig-bräunliche Pigmentflecke. Die Haut ist häufig ikterisch verfärbt, später zyanotisch, besonders am Gesichte und den Extremitäten.

Meist steigern sich die Erscheinungen kontinuierlich, doch werden auch Remissionen und Intermissionen nicht selten beobachtet. Die Erholung kann in wenigen Tagen vollständig sein, sich aber auch lange hinziehen. Die Besserung kann am Ende des ersten oder am zweiten Tage eintreten, indem die Erscheinungen von Seite des Allgemeinbefundes und Blutkreislaufes, sowie die Magendarmerscheinungen zurücktreten (subakute Arsenikvergiftung). Als Prodromalsymptome treten häufig sensible Reizerscheinungen auf, wie Parästhesien und Hyperästhesien wie auch Kopfschmerzen. Beim chronischen Arsenizismus wird manchesmal Fieber und Temperatursteigerung durch kurze Zeit beobachtet.

Bei dem Vergleiche der aufgezählten Symptome und Erscheinungen mit denjenigen der Schwangerschaftstoxämien fällt sofort eine ganze Reihe der Identitätsmerkmale auf und, da man sonst in keiner anderen Erkrankung oder Vergiftung so viel Ana-

logien vorfindet, so müssen die wichtigsten Symptome und Erscheinungen etwas genauer besprochen werden.

Es soll gleich anfangs mit Nachdruck hervorgehoben werden, dass wir bei unseren Vergleichen auf die Funktion der verschiedenen Drüsen mit ihrer inneren Sekretion, denen natürlich eine wesentliche Rolle zugeschrieben werden muss, hier nicht eingehen können.

Es fallen in erster Reihe die äusseren Merkmale auf der Haut auf, und zwar die Pigmentierung, Haarausfall am Kopfe und Wachsen der Lanugohaare an anderen Stellen, ferner die Dermatosen und nicht selten ikterische Verfärbung der Haut, Erscheinungen, die sowohl in der Gravidität als auch in der Arsenintoxikation so häufig auftreten, dass sie als charakteristisch zu bezeichnen sind.

Während Wyss die Lokalisation der Arsenhyperpigmentation mit Vorliebe auf jene Partien beschränkt, wo schon normalerweise reichlich Pigment sich ablagert, d. i. Achselhöhlen, Mammae, Anus, grosse Labien bzw. Skrotalgegend, findet Geyer, dass die Arsenpigmentierung am Halse beginnt, sich dann auf den Rumpf ausbreitet und zu allerletzt auf die Extremitäten übergreift. Nie wurden Schleimhautpigmentationen nachgewiesen.

Von den meisten Autoren wird die Hautpigmentierung, welche sich bei chronischem Arsenizismus entwickelt und durch Einlagerung von kleinen, gelbbraunen Pigmentkörnern in das Corium und die Epidermis bedingt ist, den Hämochromatosen zugezählt und auf den regenerativen Einfluss des Arsens auf das Knochenmark und das Blut zurückgeführt.

Die Frage nach der Genese des Pigmentes in der Gravidität hat mehrere Autoren beschäftigt und ist bisnun keineswegs gelöst. Jeanin und andere Autoren vertreten die Anschauung, dass die Pigmentbildung in der Schwangerschaft mit der die letztere begleitenden, physiologischen Amenorrhoe in Zusammenhang gebracht werden müsse, dass es sich um Pigment handle, welches durch Auflösung von roten Blutzellen entstehe. Die mikrochemischen Untersuchungen jedoch von Truzzi, welche auf den Nachweis von Eisen und Hämatoidin ausgingen, hatten regelmässig einen negativen Erfolg; er verwarf deshalb die Hypothese, dass die Pigmentbildungen zu hämolytischen Prozessen in Beziehungen stehen, welche sich aus der Schwangerschaftsamenorrhoe erklären liessen und behauptet vielmehr, dass die Pigmentbildung nur eine einfache

Steigerung der normalen Melanose ist, ohne Dazutreten von Pigment hämoglobinen Ursprunges. Die Hyperpigmentation ist, seiner Ansicht nach, der Gruppe der reflektorischen Melanosen zuzuteilen und findet ihre Ursache im gestörten Innervationsverhältnisse an verschiedenen Stellen des Genitalapparates.

Diese Anschauung kann man schwerlich teilen, die Hypothese von Jeanin erscheint uns dagegen vollkommen gerechtfertigt und könnte vollkommen mit den Ergebnissen unserer Arbeit in Zusammenhang gebracht werden, nämlich dass die Pigmentbildung in der Schwangerschaft mit der physiologischen Amenorrhoe in Zusammenhang gebracht werden muss (Arsen im Menstrualblut) und dass es sich um Pigment handelt, welches durch Auflösung von roten Blutzellen entsteht.

Es sollen auch an dieser Stelle die vielgenannten Erscheinungen an der Haut der Schwangeren, nämlich das Chloasma uterinum (die Gesichtsmaske der Schwangeren) mit einigen Worten besprochen werden. Etwa in 74 pCt. der Fälle überhaupt und in 35 pCt. sehr stark ausgeprägt (Hoffner), treten in der Haut der Graviden, besonders am Gesicht, der Brust und den Armen, gelbliche und bräunliche Flecke auf, welche zumeist bald nach dem Wochenbett wieder verschwinden und sehr häufig bei Eintritt der nächsten Schwangerschaft wiederkehren. Sie waren schon dem Hyppokrates bekannt, „que uturo gerunt, in faue maculam habent, quam *εμφλιν* vocant“. Ueber die Ursache des Entstehens dieser Veränderungen bestehen bis nun nur Hypothesen. Während Bazin das Chloasma uterinum als Effekt der Mikrosporen betrachtete, erblickte Cazenave in denselben nur einfache Pigmentablagerung.

Auffallend ist auch, dass das Chloasma im Winter seltener auftritt und mit der Rückkehr der Menstruation stets verschwindet. Bei den amenorrhoeischen Mädchen sind diese Hautveränderungen auch häufig beobachtet worden. Diese gelblichen und braunen Flecke zeigen auffallende Aehnlichkeit mit den von Geyer u. a. beschriebenen Flecken bei Arsenintoxikation, und die Lokalisation entspricht vollkommen den Angaben bei der Arsenpigmentierung.

Bezüglich des Verhaltens der Behaarung in der Gravidität und während der Arsenintoxikation lässt sich ebenfalls ein Zusammenhang nachweisen. Wir haben bereits früher bemerkt, dass fast alle Autoren übereinstimmend das Arsen in den Haaren nachgewiesen haben, Heffter, Gautier u. a. haben die Ablagerung von Arsen in den Haaren als Ausscheidungsvorgang aufgefasst.

Während kleine Dosen von Arsen von Dermatologen zur Förderung des Haarwuchses therapeutisch empfohlen werden, ist bei der Intoxikation mit Arsen fast überall der Haarausfall am Kopfe beschrieben. Marik berichtet bei seinem Fall mit Arsenintoxikation über Ausfall der Haare am Kopfe, an deren Stelle statt dunkelblonder rötliche wieder wuchsen.

Der Einfluss des Arsens auf die Haare scheint in zweifacher Richtung zu bestehen: kleine Dosen fördern den Haarwuchs, die toxischen verursachen Ausfall und Atrophie der Haare (sie werden dünn und trocken, zuweilen erbleichen sie). Aehnliche Vorgänge lassen sich in der Gravidität und häufig in der Amenorrhoe wie auch bei den Missbildungen der Genitale feststellen. Hierher gehört das bekannte Symptom von Lanugohaaren, welches Halban in der letzten Zeit experimentell nachgewiesen hat, sowie die vielfach beschriebenen Fälle von abnormer Behaarung während der Gravidität. So z. B. berichtet Slocum über einen Fall einer Viertgebärenden, welcher in jeder Schwangerschaft sofort nach Ausbleiben der Menses am Kinn und beiden Wangen ein ansehnlicher Bart wuchs, der sich jedesmal post partum wieder verlor. Die Haare waren etwas heller als die Kopfhare (analog dem Falle Marik's bei Arsenizismus). Die Farbenveränderung der Haare findet auch Erwähnung in den von Kroph beschriebenen Hautaffektionen zur Zeit der Menstruation. In der Genitalgegend nämlich und in der Achselhöhle, die bisher nur von feinen Wollhaaren bedeckt waren, entwickeln sich stärkere Haare. Die Haarfarbe verändert sich, die Sekretion der Talgdrüsen nimmt zu. Diese Erscheinungen treten intensiv vor der Menstruation auf und verschwinden mit ihrem Aufhören.

Andererseits berichten viele Autoren über den Haarausfall bei jungen Mädchen bei Amenorrhoe (Veiel, Bulkley u.a.). Audebert schreibt den Haarausfall den Folgeerscheinungen der Schwangerschaft zu und betrachtet ihn als Folge der Schwangerschaftsintoxikation; Scheuer behauptet, dass der Haarausfall auf einer Intoxikation von der Ovarien her beruht und schliesst sich der von Bethmann aufgestellten Intoxikationstheorie an. Ich habe häufig in der Schwangerschaft und in den Fällen von Amenorrhoe einen reichlichen Haarausfall am Kopfe beobachtet, worüber die Frauen entweder selbst geklagt oder erst über Anfrage diesbezügliche Aufklärungen gegeben haben. Diesem Symptom wird im allgemeinen verhältnismässig zu geringe Aufmerksamkeit geschenkt.

Als weitere sehr häufige Erscheinung auf der Haut sowohl bei Arsenintoxikation als auch in der Gravidität haben wir die Dermatosen bezeichnet. In der reichlichen Literatur über diese Dermatosen als Begleiterscheinungen der Arsenintoxikation werden am häufigsten folgende Hautaffektionen angegeben: Pruritus, Herpes labialis, genitalis und zoster, Erytheme, Keratosen, Uritaria, subakute Oedeme, Pusteln, auch einfache Akne; ferner auch Petechien und Hämorrhagien kommen bei verschiedenen Arten und Formen der Arsenvergiftung vor (Fr. Erben).

Ueber ganz analoge Hautaffektionen wird in der Geburtshilfe nicht minder häufig berichtet. Schroeder behauptet, dass die Dermatosen mitunter das erste Zeichen der erfolgten Konzeption bilden und manchmal ausschliesslich, aber auch regelmässig in jeder Schwangerschaft erscheinen. H. W. Freund hebt hervor, dass die zahlreichen bekannten Dermatosen während der Menses auch durch die Schwangerschaft hervorgebracht werden können. P. J. Vidal betrachtet die in der Schwangerschaft auftretenden Dermatosen als autotoxischen Ursprungs. In der ausgezeichneten Monographie von Kroph sind all die oben genannten Dermatosen genau beschrieben und gewürdigt. Kroph beschreibt eine ganze Reihe von Hautaffektionen, die regelmässig vor dem Beginn der Menstruation auftreten und nach dem Aufhören derselben verschwinden. Noch stärker ausgeprägt sind sie im Verlaufe der Schwangerschaft und können zuweilen so hochgradig werden, dass eventl. Unterbrechung der Gravidität in Frage treten muss. Im Puerperium erfolgt im allgemeinen die Rückbildung der genannten Dermatosen. Vielmals wird von Kroph die Intoxikationstheorie dieser Hautaffektionen, welche in inniger Beziehung zur Gravidität und Amenorrhoe stehen, hervorgehoben und beschrieben.

Die Dermatosen bei Arsenintoxikation erklären sich u. a. auch durch die Tatsache, dass Arsen, ins zirkulierende Blut aufgenommen, auch in die Hautdecken gebracht und hier zum Teil ausgeschieden wird. Durch den hierdurch verursachten Reiz wird die Haut pathologisch alterniert. Dass Arsen sich in den Hautdecken vorfindet, hat Chatin schon vor langer Zeit erwiesen, ausserdem wird bekanntlich Arsen durch Schweiss und Haare ausgeschieden.

Bezüglich der weiteren und gar nicht seltenen Erscheinungen an der Haut haben wir die ikterische Verfärbung der Haut in beiden Prozessen bereits erwähnt und bei der Besprechung der Harnbefunde diese Frage gestreift.

Dass bei Arsenintoxikation recht oft (allerdings nicht so charakteristisch und hochgradig wie bei der Phosphorvergiftung) Ikterus die anderen Krankheitssymptome und Erscheinungen begleitet und nicht selten markant auftritt, ist eine bekannte Tatsache. Auch durch Araki's und unsere experimentellen Untersuchungen ist erwiesen worden, dass nach der Darreichung von Arsen im Urin eines Tieres (Hundes) Gallenfarbstoffe auftreten können.

Es ist auch eine längst bekannte Tatsache, dass die Gelbsucht recht häufig in Beziehungen zu den weiblichen Genitalien gebracht wird; dazu gehören die Fälle von „Icterus menstruationis“ und „Icterus gravidarum“; wohl bekannt ist auch die Neigung Schwangerer, an den schweren Formen der Gelbsucht, Icterus gravis, und akuter gelber Leberatrophie zu erkranken. Senator hat zuerst im Jahre 1872 fünf Fälle von menstruellem Ikterus beschrieben und darauf hingewiesen, dass diese Form von Gelbsucht viel öfter vorkommt, als man anzunehmen pflegt, ganz besonders bei ausbleibender oder bei spärlicher Menstruation. Brauer bezeichnet den während der Gravidität auftretenden Ikterus als Folge der Autointoxikation, die durch die eigenartigen Stoffwechselprodukte der Schwangerschaft, ähnlich wie die Schwangerschaftsnier- und die Eklampsie, entsteht, und nennt diese Form von Gelbsucht toxischen Schwangerschaftsikterus. Im Sinne Bauer's findet die Intoxikationstheorie des Ikterus Schwangerer Förderung in den Arbeiten von v. d. Velden, Rolleston, A. Mayer, Hofbauer u. a. Prävalierend ist die Ansicht, das Icterus menstrualis wie auch gravidarum toxischen Einflüssen zuzuschreiben ist und dass die Schwangerschaftstoxine degenerativ auf die Leber wirken (Schwangerschaftsleber).

Obwohl die Intoxikationstheorie des Icterus gravidarum zweifellos die grösste Berechtigung beanspruchen muss, wollen Rissmann und Schickele die Bezeichnung des Schwangerschaftsikterus höchstens für die bei Eklampsie auftretende Gelbsucht reserviert wissen und hauptsächlich bei der atypischen ohne Krämpfe verlaufenden Eklampsie und Hyperemesis. In diesen Fällen handelt es sich um Gelbsucht in Komplikation mit schwerer Schwangerschaftstoxikose oder mit Nierenleiden.

Damit wollen wir die äusserlichen charakteristischen Veränderungen an der Haut (Pigmentierung, Haarwuchs und Haar- ausfall, Dermatosen, Ikterus) während der Arsenintoxikation und

der Gravidität bzw. in den die Schwangerschaft begleitenden krankhaften Prozessen beenden. Wir sehen dabei eine ganz eklatante Koinzidenz der Symptome und Erscheinungen, wie sie sonst in keiner anderen Erkrankung oder Vergiftung vorkommen, selbst in der Phosphorvergiftung nicht. Ferner muss hervorgehoben werden, dass gerade diese während der Schwangerschaft bzw. in Verbindung mit der Menstruation stehenden Erscheinungen an der Haut bisnun von keiner Seite genügend aufgeklärt worden sind und zu ihrer Erklärung lediglich Hypothesen dienen müssen, wobei Zurückführung auf Intoxikation neben der Funktion der Drüsen, hauptsächlich der Ovarien mit ihrer inneren Sekretion, als herrschende Hypothese an der Spitze steht. Diese Hypothese könnte vielleicht im Einklange mit unseren Ausführungen stehen. Durch die Sistierung der Menses bzw. durch sonstige Herabsetzung des Ausscheidungsprozesses werden die toxischen Substanzen im Organismus aufgespeichert und sind imstande, all die genannten Erscheinungen zu erklären.

Zu den weiteren pathologischen Symptomen bei Arsenintoxikation, die zahlreich in der Literatur beschrieben sind, gehören Augenstörungen, (Augenflimmern, Trübsehen, Funkenseheu, Amblyopie, selbst Erblindung, infolge Neuritis optica, Erweiterung und Starrheit der Pupille, Akkomodationsparese, Exophthalmus und Nystagmus [Fr. Erben]), Erscheinungen, die auf der Alteration des Zentralnervensystems und hauptsächlich auf toxischer Wirkung des Arsens auf den Nervus opticus beruhen.

Auf den Zusammenhang zwischen Augenerkrankungen und den puerperalen Prozessen hat zuerst Power im Jahre 1880 hingewiesen. Abgesehen von zufälligen Erkrankungen der Augen während der Gravidität, die in keiner kausalen Beziehung zum Puerperium stehen, gibt es eine ganze Reihe von Augenerkrankungen, die während der Schwangerschaft auftreten und mit der Geburt wieder vergehen, die also im innigen Konnex mit dem puerperalen Prozesse stehen. Die häufigsten Sehstörungen in der Gravidität treten in Begleitung der Albuminurie und der Eklampsie auf, in beiden Fällen beruhen sie auf der Autointoxikation.

Diese Sehstörungen werden entweder ohne nachweisbare örtliche Veränderung durch die Wirkung des Giftstoffes auf die Sekretion erzeugt, oder es treten lokale Erscheinungen im Auge selbst oder im Sehnerven auf. Als Vorläufer der Eklampsie sind allgemein bekannt die Erweiterung und schwache Reaktion der

Pupillae, leichte Anschwellung der Augenlider, Amblyopie, selbst, wenn auch selten, Amaurose. Bastide hat 21 Fälle der vorübergehenden plötzlichen Erblindung infolge der Eklampsie zusammengestellt. Während des Anfalles bestand Erweiterung und Starrheit der Papillae, nach der Geburt verschwand die Blindheit in 5 bis 6 Tagen spurlos. Die ophthalmologische Untersuchung ergibt entweder normalen Augengrund oder ein vorübergehendes Oedem der Papillae. In den Fällen mit Schwangerschaftsalbuminurie besteht gewöhnlich Retinitis albuminurica oder Neuritis optica. Bei reiner Neuritis optica mit eventueller Atrophie des Nervus opticus treten zuerst Sehstörungen wie Nebel, Skotomata, Funkensehen, Schmerzen in der Orbita ein, sodann allmählich Steigerung derselben bis zu vollkommener Amaurose (Sänger). H. Mayer-Ruegg zählt zu den Autointoxikations-Amaurosen auch die Erblindungsfälle, die bei Icterus gravidarum beobachtet werden.

Die zahlreichen Beobachtungen weisen auch auf die deutlichen Beziehungen der Sehnervenerkrankungen zur Menstruation, besonders mit dem plötzlichen Aufhören der Menses war häufig eine plötzliche Abnahme der Sehkraft verbunden. (Leber, Stocker, Bjelilowsk u. a.) Ausserdem werden zur Zeit der Menstruation bzw. plötzlicher Amenorrhoe ekzematöse Veränderungen an den Lidern, das Auftreten von Herpes, von Hordeola, von entzündlichen Prozessen an der Konjunktiva, Akkomodationsschwäche und ähnliche Zustände nicht selten beobachtet.

Als weitere Erscheinungen bei Arsenintoxikation müssen die Reizzustände der Mundhöhle erwähnt werden; dazu gehören die Salivation, die Schwellung und Hyperämie des Zahnfleisches, manchmal auch der Zunge, die Gingivitis ist besonders am Zahnfleischsaum intensiver, es können seltener auch Ulcera am selben entstehen (gewöhnlich bei chronischer Vergiftung ohne Salivation). Im Schlund wird oft Hitzegefühl, Trockenheit und Durstgefühl empfunden sowie Heiserkeit und Expektion schleimiger Massen wahrgenommen. Diese Symptome beruhen nicht auf lokaler, sondern auf resorptiver Wirkung des Arsens.

An einer Reihe der Schwangeren, besonders in der zweiten Hälfte der Gravidität, konnte ich die Hypertrophie und Hyperämie des Zahnfleisches häufig beobachten, sie verschwand nach Ablauf der Schwangerschaft regelmässig. H. W. Freund fand sie in 53 pCt., Pinard in 60 pCt. der Fälle bei Graviden. Die Hyperämie ist besonders intensiv um die Zahnbasis herum und als stark ge-

rötete Halbmöndchen erkennbar. Aus dem Zahnfleisch tritt häufig beim berühren und auch spontan Blut aus, in schweren Fällen sind Geschwüre und partielle Nekrosen beobachtet worden (H. W. Freund a. a.).

Auch die Salivation in der Schwangerschaft (Ptyalismus gravidarum) kann manchmal sehr lästig werden und sogar, wie die Fälle aus der Literatur beweisen, zur Unterbrechung der Gravidität Indikation geben. Ihre Ursache ist noch nicht bekannt und die Aetiologie basiert auf Hypothesen. Schäffer erblickt in der gesteigerten Sekretion der Speicheldrüsen eine durch Stoffwechseltoxine-Resorption hervorgerufene Reflexneurose, Kehler weist darauf hin, dass mitunter die starke Hirnanämie als Ursache des Ptyalismus gravidarum zu betrachten wäre. Die Menge des produzierten Speichels kann sehr gross sein. Ahlfeld erwähnt einen Fall von 700—800 ccm pro Tag, Lwoff berichtet über Speichelverluste von 1000—1600 ccm. Der Ptyalismus kann zur hochgradigen Kachexie führen, oft auch in den Fällen, wo die produzierte Menge des Speichels nicht so gross war (im Falle Kehler 100—200 ccm täglich). Es ist jedoch bis jetzt ungeklärt, wie die starke Anämie, Abmagerung und Kachexie entstehen kann, obwohl die Verluste an organischen und anorganischen Bestandteilen verhältnismässig sehr gering sind. Die Annahme, dass es sich hier um einen toxischen Prozess handelt, ist daher beinahe zwingend, auch die dabei auftretende Anämie und Kachexie ist derjenigen bei Arsenintoxikation sehr ähnlich. Wie die meisten Fälle lehren, verschwindet der Ptyalismus gravidarum mit vollzogener Geburt; auch die Fälle mit rasch zunehmendem Verlauf sind stets durch Einleitung des künstlichen Abortes rasch zur Heilung gebracht worden.

Ohne auf die anderen weniger charakteristischen gemeinschaftlichen und differentiellen Symptome und Erscheinungen hier weiter einzugehen, muss hervorgehoben werden, dass die hier geschilderten Vergleiche schon aus dem Grunde ein besonderes Interesse bieten, weil sie die zahlreichen auf Hypothesen basierenden Erscheinungen durch die Intoxikationstheorie am besten zu erklären imstande sind.

Bezüglich der anatomischen Befunde und Vergleiche muss gleich hervorgehoben werden, dass die Fälle mit chronischer Arsenvergiftung ausserordentlich selten zur Obduktion gelangen; so hat Herr Hofrat Weichselbaum die Güte gehabt, mir mitzuteilen, dass er noch nie Gelegenheit gehabt hat, eine Leiche mit chronischer Arsenvergiftung zu obduzieren; auch auf der hiesigen Abteilung für

gerichtliche Medizin konnte ich kein diesbezügliches Protokoll finden. Es ist daher wohl verständlich, dass die anatomischen Bilder unter den verschiedenen Bedingungen nicht den Anspruch haben können, auf exakter Basis miteinander hier verglichen zu werden, umso weniger, als sie zumeist auf den Tierexperimenten und auf den aus der Literatur bekannten Befunden sich stützen. Wenn wir dennoch diese Aufgabe in Betracht zu ziehen versuchen, so geschieht dies auch aus dem Grunde, weil manche Autoren auf Grund ihrer Obduktionsbefunde uns dazu gewissermassen ermuntern (Winkler), ferner weil einwandfreie Beschreibungen an den Tierexperimenten, speziell die Veränderungen an der Leber unter Arsenwirkung mit den bekannten anatomischen Bildern bei der Eklampsie viele Aehnlichkeiten zeigen. So sei zunächst an die Arbeit von Winkler aus dem Breslauer pathologischen Institute „Beiträge zur Lehre von der Eklampsie“ erinnert. Auf Grund seiner Obduktionsbefunde behauptet Winkler, dass die haemorrhagischen und anämischen Nekrosen an der Leber, wie sie von Schmorl als charakteristisch der Eklampsie zugeschrieben werden, u. a. auch bei der Intoxikation mit Arsen sich finden. Auch Schauta sagt in seinem Lehrbuch der gesamten Gynäkologie, 1. Aufl., dass das anatomische Bild der akuten Phosphorvergiftung dem bei Eklampsie sehr ähnlich ist; auch hier finden sich die hämorrhagischen und anämischen Nekrosen der Leber, — ausser den Blutergüssen in anderen Organen finden sich solche zuweilen auch im Endometrium und im Stroma, sowie in den Follikeln des Ovariums. Was Schauta über Phosphor sagt, das betrifft auch das Arsen, welches bekanntlich zu demselben System gehört. Auch Neu hebt hervor, dass der bestimmte, von verschiedenen Autoren festgelegte anatomische Leberbefund bei Hyperemesis auch bei anderweitigen Vergiftungen in ähnlicher oder gleicher Weise anerkannt ist (nämlich bei Phosphor- und Arsenvergiftungen).

Man hat bei verschiedenen Tiergattungen akute und chronische Vergiftungen ausgeführt, um insbesondere die durch das Arsenik hervorgerufenen Veränderungen der Leberzellen zu untersuchen. Hierher gehören in erster Reihe die Untersuchungen von Ziegler und Obolensky, welche die Verfettung der Leberzellen als charakteristische Erscheinung genau beschrieben haben.

Die Untersuchungen von Wolkow heben neben der Fettmetamorphose der Leberzellen die Nekrosen und die nekrotischen Herde in der Pheripherie der Leberacini hervor. Unter 17 mit

Arsen behandelten Tieren fand Wolkow sechsmal mehr oder weniger ausgedehnte Nekrosen vor. Meine Präparate, die aus der Leber und den Nieren der Kaninchen und Meerschweinchen stammen, welche akute Arsenikvergiftung durchgemacht haben, wie auch aus denselben Organen eines Hundes, der durch 26 Tage mit Arsenik gefüttert worden war, zeigen Befunde, die im allgemeinen mit denjenigen von Wolkow ziemlich übereinstimmen. In den Leberzellen und den Kupffer'schen Sternzellen ist in allen Fällen die charakteristische Fettdegeneration zu beobachten. Die Fettpröpfchen sind meistens fein verteilt, die Leberzellen sind häufig von trüber und kerniger Beschaffenheit. Die fettige Degeneration tritt zum Ausdruck sowohl in den Zellen von normalen Kernen, als auch in den Zellen mit degenerierten und in Teilung begriffenen; sie ist besonders im Zentrum des Leberacini zu beobachten.

In der Leber eines akut vergifteten Meerschweinchens sieht man neben der Fettdegeneration auch Hämorrhagien und Leukozyten in den intraacinosen Kapillaren. In drei Fällen sind Nekrosenherde von wechselnder Grösse zu beobachten. Die Nekrosen umfassen in ovaler oder runder Form wenige Zellen oder verlaufen in länglichen Streifen an der Peripherie der Leberacini. Das Protoplasma der Zellen zeichnet sich häufig durch das homogene, gequollene Aussehen aus. Die Kerne zeigen ein verschiedenes Bild: in vielen Zellen fehlen die Kerne vollständig, in anderen sind die Kerngrenzen noch deutlich sichtbar, in anderen wieder sind sie unregelmässig deformiert.

Nach Wolkow kommen die Nekrosen auffallend häufig an der Peripherie der Acini vor und stellen sich sogar mit besonderer Vorliebe an denjenigen Teilen der Peripherie ein, wo die benachbarten Acini sich am innigsten berühren. Podwysocky beschreibt Nekrosen und nekrotische Herde an der Leber, die schon makroskopisch sichtbar waren. Das Zentrum solch eines nekrotischen Herdes nahm ein Zweig der Pfortader ein, in welchem der Prozess sich nach all den Seiten gleichmässig ausbreitete.

Bezüglich der Lokalisation der Fettinfiltration und der Nekrosen in der Leber bei Schwangerschaftstoxikosen und speziell bei der Eklampsie lässt sich eine bestimmte Gesetzmässigkeit, wenn man die bekannten Fälle übersieht, kaum nachweisen.

Schickele hebt hervor, dass es nicht immer möglich ist, zu trennen zwischen der Fettablagerung und den Nekrosen, teils weil die Autoren Fettablagerung und Zelldegeneration nicht immer aus-

einanderhalten, teils weil zur Zeit der Untersuchung der Leber die primäre Veränderung nicht mehr zu erkennen war. Im allgemeinen lasse sich jedoch sagen, dass die Nekrosen etwas häufiger in der Peripherie der Acini liegen.

Die Befunde von Schickele decken sich mit den bereits geschilderten bei Arsenvergiftung, worauf Schickele selbst aufmerksam macht, indem er sagt, dass die Lokalisation der Nekrosen in der Peripherie der Acini am ehesten für die Eklampsie zutreffend zu sein scheint, und zwar in gleicher Weise für die typische und atypische Form, ebenso wie für gewisse Vergiftungen, und zwar mit Arsen und Phosphor.

Auf die anatomischen Vergleiche und Merkmale bei der Schwangerschaftsleber und bei akuter gelber Leberatrophie wollen wir hier nicht eingehen.

Die Ablagerung von Fett wird in der Eklampsie sowie in Vergiftungen mit Arsen, Phosphor und Schwämmen meistens im Centrum der Leberacini festgestellt.

Bezüglich der Veränderung der Nieren bei Arsenintoxikation muss bemerkt werden, dass die bereits schon früher besprochenen Befunde des Harns auf die akute parenchymatöse Nephritis gedeutet haben. Die Nieren zeigen tatsächlich, wie schon Hoffmann in seinem Lehrbuch der gerichtlichen Medizin hervorhebt, in den ersten Stadien trübe Schwellung und enthalten fast konstant Fibrinzylinder. Je länger der Krankheitsverlauf gedauert hatte, desto deutlicher treten die Veränderungen in Gestalt der fettigen und kernigen Degeneration der Nieren auf. Das anatomische Bild der Nieren bei Arsenintoxikation ist dem bei der Eklampsie analog. In den beiden Prozessen handelt es sich fast regelmässig um degenerative Vorgänge in den Nieren.

Diese in vielfacher Hinsicht interessanten Koinzidenzen der Symptome und Erscheinungen, die wir hier ausführlicher in chemischer, klinischer und anatomischer Richtung in Betracht gezogen haben, veranlassten uns, eine Reihe der Organe auf Arsen zu untersuchen.

Es muss gleich hervorgehoben werden, dass von jedem menschlichen Organe stets nur je 50 g der Gewebssubstanz nach vorheriger Färschierung des ganzen Organs verascht und sodann im Marschschon Apparat untersucht worden sind. In den stark positiven Fällen sind die möglichst zugänglichen Recherchen unternommen worden, um zu erfahren, ob die betreffenden Individuen

vorher Arsen in irgend einer Form genossen hatten. Von den quantitativen Bestimmungen des Arsengehaltes mittels der Zahlen sehen wir deshalb ab, weil die Schätzungen nach den Skalen, die wir auch zum Teil gemacht haben, keineswegs genau sein können und den wissenschaftlichen Forderungen nicht entsprechen; wir hielten es daher für zweckmässiger, die quantitativen Befunde in Worten — je nach dem Ausdruck des Spiegels — zu bezeichnen. Sämtliche Glasröhren befinden sich in Aufbewahrung.

Der Uebersicht halber bringen wir hier die Ergebnisse unserer Untersuchungen in Tabellenform und sehen von der Veröffentlichung der genau geführten Protokolle ab.

Zwei Föten von Kaninchen und 2 Plazenten. Die Muttertiere sind mit Arsen behandelt worden.	Ein deutlicher Arsenspiegel.
Zwei Föten von Meerschweinchen und 1 Plazenta. Die Muttertiere ebenfalls früher mit Arsen behandelt.	Ein deutlicher Arsenspiegel.
Das Menstrualblut von Frau L., 25 cem	Positiv.
Das Menstrualblut von Frau T., 14 cem	Schwacher Arsenspiegel.
Organe einer eklampthischen Leiche der Leopoldine B., 22 Jahre, Schneiderin, aus dem anat.-path. Institut des Herrn Hofrat Weichselbaum. Auf Grund der Recherchen festgestellt, dass L. B. nie früher in ärztlicher Behandlung stand und niemals Arsen genossen hatte:	
Gehirn	Starker Arsenspiegel.
Leber	Deutlich ausgeprägter Arsenspiegel.
Lunge	Negativ.
Thyreoidae	Negativ.
Blut	Negativ.
Uterus, Niere, Milz	Deutlicher Arsenspiegel.
4 Ovarien, zur Hälfte durchschnitten, zumeist mit Corpus luteum, nach der Operation in Spiritus aufbewahrt.	Deutlicher Arsenspiegel.
Leber von Marie Fab., Anaemia gravis	Negativ.
Ein 4½—5 monatl. Fötus	Deutlich. Arsenspiegel.
3 halbe Ovarien, in Spiritus nach der Operation aufbewahrt, 15 g.	Positiv.
Leber einer Mannes-Nephritis	Sehr schwache Spuren.
Ein ca. 4 monatlicher Fötus	Deutlicher Arsenspiegel.
Gehirn, Carcinoma ventriculi	Sehr geringe Spuren.
Gehirn von Raimund R., 20 Jahre alt, Morbus Banti. Durch 6 Monate auf der Abt. der I. mediz. Klinik gelegen und niemals während der Zeit mit Arsenpräparaten behandelt.	Starker Arsenspiegel.
Leber desselben Mannes mit Morbus Banti	Starker Arsenspiegel.
Normale Plazenta	Deutlicher Arsenspiegel.
Normale Plazenta	Deutl. Spuren von As.
Leber, Tbc. pulmonum	Kaum merkbare Spuren.
Gehirn, Tbc. pulmonum	Schwache Spuren.
2 Ovarien eines 18jährigen Mädchens	Spuren.
Frauenmilch am 2. Tage post partum, ca. 10 cem	Negativ.
Kolostrum von 4 Graviden in den letzten Wochen der Schwangerschaft, ca. 15 cem.	Negativ.

Sperma	Negativ.
Plazenta von einem 45 cm langen Fötus	Starker Arsenspiegel.
Fötus, zugehörig zur obigen Plazenta, 45 cm lang	Negativ.
Plazenta, normal	Positiv.
Leber der Zusanna H., Carcinoma ventr.	Spuren.
Niere, Pyämie	Negativ.
2 Ovarien aus der Leiche	Geringe Spuren.
Niere	Negativ.
Menstrualblut von J.R., 20 cem, niemals Arsenpräparat genommen.	Deutliche Spuren.
Menstrualblut von Sch., 350 g, in wässriger Lösung aus den Tüchern genommen	Deutlich positiv.
Gehirn, Carc. ventr. von Fr. W.	Negativ.
Leber, Carc. ventr. von Fr. W.	Negativ.
Gehirn einer Graviden im 3. Monat (ob nicht eine Ver- wechslung mit den vorherigen Organen vorliegt?)	Deutlicher Arsenspiegel.
Leber derselben Frau	Deutlicher Arsenspiegel.
Organe einer im 6. Lunarmonate Graviden, Friede- rike Br. Letzter eklamptischer Anfall 24 Stunden vor Exitum:	
Gehirn	Negativ.
Leber	Negativ.
Blut	Spuren.
Niere	Negativ.
Ovarien	Deutliche Spuren,
Endometrium und Plazentarest	Leichter Arsenspiegel.
Dünndarm	Negativ.
Dickdarm	Deutliche Spuren.

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass wir gegenwärtig über 48 Untersuchungen verfügen. In den beiden ersten Rubriken sind die Befunde aus den Föten und Plazenten der Kaninchen und Meerschweinchen angegeben. Um nämlich den bekannten Uebergang des Arsens vom Muttertier auf den Fötus und Plazenta festzustellen, habe ich am 15. I. einem trächtigen Kaninchen von 2080 g Gewicht durch 6 Tage *Pilulae asiaticae* in steigenden Dosen bis 0,02 per os dargereicht. Am 21. I. ist das Kaninchen eingegangen. Die zwei Föten und Plazenten haben im Marsch'schen Apparate einen deutlichen Arsenspiegel ergeben. Ferner wurde am 15. I. ein trächtiges Meerschweinchen von 700 g Gewicht durch 2 Tage mit *Solutio arsen. Fowleri* à 0,01 pro Dosis zweimal mittels Injektion behandelt. Am dritten Tage ist das Tier den Injektionen erlegen. In den beiden etwa 3wöchentlichen Föten ist Arsen ebenfalls deutlich nachgewiesen worden. Diese Experimente zeigen, dass das Arsen vom Muttertier auf die Plazenta und den Fötus, sei es per os oder Injektion dargereicht, bald in den Fötus übergeht. Parallel zu diesen Untersuchungen konnten wir in den beiden von uns untersuchten Fällen in den menschlichen Früchten (einmal ca. 4monatiger, das zweite Mal 4½- bis

5 monatiger Fötus) den Arsengehalt reichlich nachweisen. Die Arsenspiegel waren stets deutlich ausgeprägt. Auch in menschlichen Plazenten (es wurden 4 Plazenten untersucht) fanden wir stets kleinere oder grössere, doch immer deutlich ausgeprägte Arsenspiegel vor. Sehr interessant ist der Befund an einem 45 cm langen, beinahe ausgetragenen Fötus samt der zugehörigen Plazenta. Die Frucht wurde auf übliche Weise faschirt und aus der Organsubstanz 50 g im Marschschen Apparat untersucht. Das Ergebnis aus dem Fötus war vollkommen negativ, die zugehörige Plazenta hat dagegen einen starken kondensierten Arsenspiegel ergeben. Bis nun fanden wir in jedem von uns untersuchten Fötus deutlich Arsen vor, auch jede Plazenta hat einen Arsenspiegel zum Ausdruck gebracht. In diesem Falle fanden wir bei sehr stark positivem Ergebnis in der Plazenta vollkommen Negatives in der Frucht.

Ob die Toxizität der Plazenta neben anderen Umständen auch auf den vorhandenen Arsengehalt zurückzuführen ist, muss vorläufig noch dahingestellt bleiben. Woher gelangt das Arsen fast regelmässig in die Plazenta bzw. in den Körper der Frucht? Es ist kaum anders zu deuten, als dass das auf alimentärem Wege in den Organismus der Mutter gelangte Arsen in den Körper der Frucht übergeht und wahrscheinlich zur physiologischen Entwicklung derselben bis zu einem gewissen Grade einen vorteilhaften Bestandteil bildet und für das Wachstum der Frucht vielleicht nicht ohne Bedeutung ist. Die Rolle des Arsens im Körper der Frucht muss erst eingehend studiert werden und die weiteren Untersuchungen sind vielleicht geeignet, auf die Aetiologie des Icterus neonatorum Licht zu werfen. Die Wahrscheinlichkeit einer Beziehung des Arsens zu dem letzteren wäre keineswegs unbegründet, zumal das neugeborene Kind nach wenigen Tagen, vielleicht durch den Ausscheidungsprozess den Ikterus bald verliert. Auch bei unserem Hunde fanden wir nach einer chronischen Arsenvergiftung, wie bereits bei der Besprechung der Harnbefunde mitgeteilt worden ist, Gallenfarbstoffe im Urin vor.

Bezüglich der Untersuchungen an den Organen aus den 2 Leichen der Eklamptischen, für deren gütige Ueberlassung ich Herrn Hofrat Weichselbaum bestens danke, muss hervorgehoben werden, dass die Befunde in den beiden Fällen nicht gleich sind. Die Organe der ersten Eklamptischen stammen aus der Leiche einer 22 jährigen Schneiderin Leopoldine B., welche am 15. November 1913

an der I. Frauenklinik an Eklampsie nach Frühgeburt im IX. Lunarmonate und an vorzeitiger Placentaablösung ad exitum kam. Ich habe die Mutter und die Umgebung der verstorbenen Leopoldine B. besucht und es wurde mir dort mit absoluter Sicherheit mitgeteilt, dass die Verstorbene niemals vorher in ärztlicher Behandlung gestanden und auch nie Arsen genossen hatte. Als Schneiderin befand sie sich auch in keinerlei gewerblicher Beziehung zum Arsen. Besonders stark in diesem Falle war der Arsenspiegel aus dem Gehirn; im Vergleiche mit allen anderen Befunden am Gehirne (es wurden 6 Fälle untersucht) kam hier der Arsenspiegel am stärksten zum Ausdruck.

Einen sehr deutlich ausgeprägten Arsenspiegel ergaben auch die Leber der Eklamptischen und die drei, leider zusammenfaschierten und veraschten Organe, und zwar die Niere, die Milz und der Uterus. Blut, Thyreoidea und Lunge zeigten einen negativen Befund. Die Placenta und die Frucht standen uns leider nicht zur Verfügung.

Der zweite Fall betrifft Friederike B., 37 Jahre alt, Viertgebärende aus der II. Frauenklinik. Frühgeburt im 6. Lunarmonate. 6 Anfälle innerhalb 5 Stunden. Letzter Anfall 24 Stunden ante exitum. Entbindung 20 Stunden ante exitum.

Bei negativem Befunde aus dem Gehirn, der Leber und Niere, wie auch aus dem Dünndarm, konnten starke Spuren von Arsen im Blute, in den Ovarien und im Dickdarm, ferner ein Arsenspiegel aus dem Endometrium und aus den restlichen Teilen der Plazenta festgestellt werden. Wie in allen anderen Fällen haben wir auch in den beiden eklamptischen nur 50 g aus den Organen zur Untersuchung verwendet.

Diese Befunde und hauptsächlich die Ergebnisse aus den Organen der ersten Eklamptischen erfordern unbedingt weitere Untersuchungen bei der Eklampsie, aus denen vielleicht manche Schlüsse zu ziehen wären, auf die wir jedoch auf Grund der unzureichenden Zahl der Fälle nicht eingehen dürfen.

Sehr bemerkenswert und interessant ist der Befund aus dem Gehirn und der Leber eines 20 jährigen Mannes, Raimund R., der durch 8 Monate (vom 26. V. 1913 bis 25. II. 1914) auf der I. medizinischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses gelegen ist. Er wurde am 25. II. 1914 mit der klinischen Diagnose: Morbus Banti, Status hypoplasticus, parenchymatöse Degeneration der Organe zur Obduktion eingeliefert. Im Gehirn und in der Leber konnten

wir in diesem Falle einen sehr wesentlichen und starken Arsenspiegel nachweisen. Ich habe genaue Recherchen unternommen, die lange Krankheitsgeschichte geprüft, bei der Umgebung nachgefragt und konnte feststellen, dass der Verstorbene kein einzigesmal während der 8 Monate seines klinischen Aufenthaltes Arsenpräparate genossen hatte. Auf Grund des stark positiven Befundes und in Anbetracht der bisnun unbekannten Aetiologie des Morbus Banti glaube ich berechtigt zu sein, auf diese Ergebnisse die Aufmerksamkeit zu lenken zwecks weiterer gelegentlicher Untersuchung der Organe auf Arsen bei dieser Erkrankung.

Wir haben auch mehrmals die Ovarien untersucht. Die zwei ersten Untersuchungen an den weiblichen Eierstöcken sind allerdings vielleicht nicht ganz einwandfrei gewesen, da die anlässlich verschiedener Operationen gewonnenen Ovarien in 80 proz. Alkohol aufbewahrt waren; die deutlichen Arsenspiegel der sieben zumeist mit Corpora lutea versehenen, zur Hälfte geteilten Ovarien konnten möglicherweise aus dem Alkohol, der nicht separat untersucht worden ist, herrühren. Die Untersuchungen der anderen Eierstöcke, welche von Kadavern stammten, haben nur Spuren von Arsengehalt gezeigt.

Ohne auf die anderen Befunde, die aus der beigegebenen Tabelle ersichtlich sind, hier einzugehen, müssen wir hervorheben und feststellen, dass wir in der ganzen Reihe der untersuchten Organe Arsen in verschiedenen Quantitäten, von geringen Spuren bis zu den stark ausgeprägten Arsenspiegeln, vorgefunden haben.

Da die Wirkung eines so eminent wichtigen Elementes schon in geringen Mengen sicher keine unwesentliche Rolle im biochemischen Prozesse spielt, muss wohl angenommen werden, dass auch in klinischer und anatomischer Richtung dieselbe sich verschiedenartig manifestieren kann. Bezüglich der Frage, ob auch sehr geringe Quantitäten von Arsen von Einfluss auf den biochemischen Prozess sein können, sei mir gestattet, mit Aron die Antwort in positivem Sinne zu bringen, die er betreffs des Einflusses von Jod in den Organen in folgenden Worten gegeben hat: „Bei rein chemischen Prozessen übt die Anwesenheit mancher in der gleichen oder noch geringerer Konzentration wie Jod schon einen erkennbaren Einfluss aus, besonders, wenn es sich um eine katalytische oder eine ähnliche Wirkung handelt. So beschleunigen nach Tiloff 10 bis 100 g Kupferion in 1 cem (d. h. 0,006 mg Cu im Liter) noch deutlich die Oxidation des Natriumsulfits. Ascoli und Isar fanden,

dass schon 0,03 mg MnO_2 und ähnlich geringe Mengen von kolloidalem Arsentrisulfit die Autolyse des Lebergewebes beträchtlich anzufachen imstande sind.“

Danach müsste man, meiner Ansicht nach, auch schon Spuren von Arsen in Zellen und Organen mit Recht physiologische Bedeutung beimessen dürfen und man kann keineswegs die stark positiven Arsenspiegel im Hirn, Plazenta, Fötus usw. stillschweigend übergehen.

Diese Befunde müssen — abgesehen von ihrer wesentlichen Bedeutung für die praktischen Zwecke der gerichtlichen Medizin — meines Dafürhaltens als bedeutungsvoll auch für die allgemeine Physiologie und Biochemie angesehen werden.

L i t e r a t u r.

- Gabriel Bertrand, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1902. XVI. 8. p. 553. — 1903. VIII. 9. p. 581.
- Rebaudi, Hegar's Beitr. z. Geb. u. Gyn. 1911. Bd. 17.
- Lockemann, Biochem. Zeitschr. 1911. Bd. 35.
- Hils, Boston med. and surg. Journal. Ref. in Schmidt's Jahrbuch. 1894. S. 249.
- Schaeffer, Ann. chim. analyt. appl. XII 52/8.
- C. Hödlmoser, Zeitschr. f. phys. Chemie. 1911. Bd. 33.
- E. Ziemke, Zeitschr. f. phys. Chemie.
- R. Cerný, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 34.
- A. J. Kunkel, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 44.
- Segale, Zeitschr. f. phys. Chemie. 1904. Bd. 42. H. 3.
- M. Ries-Imchanicky und J. Ries, Münch. med. Wochenschr. 1912.
- B. Gautier, Zeitschr. f. phys. Chemie. 1902. Bd. 36.
- Araki, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 17.
- Zweifel, Zentralbl. f. Gyn. 1905.
- Sellheim, Zentralbl. f. Gyn. 1910.
- Morishima, Zit. in v. Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels.
- A. ten Doesschate, Inaug.-Dissert. Utrecht. 1907. Ref. im Zentralbl. f. Gyn. 1910.
- Queirel, Zentralbl. f. Gyn. 1887.
- Brauer, Zentralbl. f. Gyn. 1903. 26.
- v. d. Velden, Beitr. z. Geb. u. Gyn. 1904.
- Lomer, Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 13. S. 169.
- Schickele, Dieses Arch. Bd. 92. H. 2.
- Rissmann, Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 63 H. 1 u. Bd. 65. H. 1. u. Zentralbl. f. Gyn. 1909. Nr. 2.
- Stumpf, Verhand. d. deutsch. Ges. f. Gyn. z. München. 1886. S. 169. Zit. im Handb. f. Geb. Bd. 2. T. 3. S. 2399.
- Reichenstein, Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1911. S. 378.
- Hirschfeld, Zentralbl. f. Gyn. 1911. S. 378.

- v. Jaksch, Prager med. Wochenschr. 1895. S. 52.
 Payer, Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 1899. Bd. 10. H. 6. S. 559.
 Lanz, Wiener med. Presse. 1895. Nr. 49.
 Hofbauer, Wiener klin. Rundschau. 1899. Nr. 1. S. 1. — Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1908. Bd. 61. S. 262. — Med. Klinik. 1909.
 Märk, Wiener klin. Wochenschr. 1891.
 Wyss, Korrespondenzbl. f. Schweizer Aerzte. 1890. Nr. 5.
 Geyer, Arch. f. Dermat. 1898. Bd. 43.
 Jeanin, Zit. von Rosthorn im Handb. f. Geb. Bd. 1. H. 1. S. 423.
 Truzzi, Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 1898. Bd. 11.
 Hoffner, Hegar's Beitr. 1901. Bd. 4.
 Cazenave, Zit. von Rosthorn.
 Halban, Wiener klin. Wochenschr. 1907.
 Slocum, New York med. Record. 1875. July 10.
 Kroph, Erkrankungen der weibl. Genit. in Bez. zu innerer Med. Bd. 2.
 Neu, Schwangerschaftstoxikosen. Erkrankungen der weibl. Genit. in Bez. zu innerer Med. Bd. 2.
 H. W. Freund, Handb. f. Geb. Bd. 2. H. 1.
 Fr. Erben, Handb. der ärztl. Sachverst.-Tätigkeit. 1909. Bd. 7. 1. Hälfte.
 P. J. Widai, Ref. im Zentralbl. f. Gyn. 1907. S. 1017.
 Chatin, Husemann Toxikologie. Bd. 2. S. 825.
 Senator, Berliner klin. Wochenschr. 1872. S. 615.
 Chvostek, Wiener klin. Wochenschr. 1909. Nr. 5.
 Rolleston, Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1910. S. 1438.
 A. Meyer, Med. Klinik. 1906. Nr. 45.
 Power, Lancet. 1880. I. p. 709, 757, 829.
 H. Mayer-Ruegg, Handb. der Geb. Bd. 2.
 Kehrner, Beitr. z. klin. exp. Geburtsh. 1892. S. 192.
 Ahlfeld, Lehrb. der Geb. 2. Aufl.
 Windscheid-Menge, Zentralbl. f. Gyn. 1910. Nr. 30. S. 806.
 Winkler, Festschr. E. Ponfick. 1899. S. 210.
 Schauta, Lehrb. der gesamten Gyn. 1896. 1. Aufl. S. 655.
 Ziegler und Obolonsky, Ziegler's Beitr. 1888. Bd. 2. S. 293.
 Wolkow, Virchow's Arch. 1892. Bd. 127.
 H. Aron, Handb. der Biochemie. 1904. Bd. 1.
 Ascoli u. Izar, Biochem. Zeitschr. Bd. 4. Zit. von Aron.