

## D. Rumänien

40. Bontzești (ae). *Avena* sp. oder *Bromus secalinus*, *Triticum aestivum* subsp. *vulgare*, *Hordeum vulgare* subsp. *hexastichum*.  
 41. Hertz a (ca. 9. Jahrh.). *Triticum aestivum*, *Hordeum* sp.

## E. Ägypten

42. Mē a d i (ca. 3000 v. Chr.). *Triticum dicoccum*, *Hordeum vulgare* subsp. *hexastichum*, *Trigonella foenum graecum*, *Vicia cracca*, *Acacia* sp., *Ricinus communis*, *Tamarix* sp.  
 43. Alt ä g y p t e n (1360—1350 v. Ch.). *Juniperus Oxycedrus*, *Phoenix dactylifera*, *Rumex* sp., *Medicago hispida*, *Vicia sativa*, *Lens culinaris*, *Lathyrus Cicera*, *Linum usitatissimum*, *Citrus medica*, *Coryandrum sativum*, *Olea europaea*, *Ziziphus spinae Christi*, *Grewia tenax*, *Cocculus pendulus*, *Sesamum orientale*, *Physalis somnifera*, *Citrullus vulgaris*, *Anthemis* sp.  
 44. Ä g y p t e n (gr-r). *Lawsonia inermis*.

## Mitteilungen

## Placentarer Übertritt starkwirkender Schlafmittel in den fötalen Organismus

Von

H. FISCHER und H. STAUB (Zürich)

(Pharmakologisches Institut der Universität Zürich, Direktor: Prof. Dr. med. H. FISCHER)

Bei Studien über das Schicksal des als Hydantoinderivat den Barbitursäuren chemisch nahe verwandten Nirvanols im Hundeorganismus<sup>1)</sup> konnten wir bei einem trächtigen Tier den Durchgang dieser Substanz durch die Placenta feststellen.

Die Hündin (17,5 kg) bekam die große Dosis von 154 mg/kg Nirvanol intravenös injiziert und wurde nach 4 Stunden durch Halsschnitt getötet, nach unseren Erfahrungen also im Zeitpunkt des maximalen Giftgehaltes der Organe. Bei der andernorts genau beschriebenen chemischen Aufarbeitung der Gewebe konnten ansehnliche Nirvanolmengen nicht nur in der 106 g schweren Placenta, sondern auch im Fruchtwasser (40 ccm) und in den 5 etwa vier Wochen alten Föten (Gesamtgewicht 3,7 g) gefunden werden, wie die folgende Zusammenstellung zeigt.

Nirvanol	Placenta	Fruchtwasser	Föten	Mütterliches Blut
in mg% in Promille der injizierten Menge	13,95 5,48	6,0 0,9	2,7 0,04	7,8 —

Interessant ist, dass die Nirvanolkonzentration der Placenta jene des mütterlichen Blutes etwa um das Doppelte übersteigt, diejenige des Fruchtwassers sie fast erreicht. Absolut enthielt das Fruchtwasser 25mal mehr Nirvanol als die Föten, die Placenta 148mal mehr als die Föten und 6 $\frac{1}{2}$ mal mehr als das Fruchtwasser. Der absolute Blut-Nirvanolgehalt des Muttertieres war bei der Tötung etwa 6mal, 35mal und 830mal höher als der Gehalt in Placenta, Fruchtwasser und Föten.

Aus diesen Zahlen ist neben der Speicherefähigkeit der Placenta, welche gewissermassen als Depotorgan für den mütterlichen und als Filterorgan für den kindlichen Or-

<sup>1)</sup> Helv. Physiol. Acta 3, 135 (1945)

ganismus funktioniert, die Tatsache des Passierens der Placentarsperre bei grossen Blut-Nirvanolkonzentrationen im ersten Vergiftungsstadium und eine dadurch hervorgerufene (relative) Vergiftungsgefahr für die Föten zu erkennen.

Auf welchem Wege das Nirvanol ins Fruchtwasser gelangt, wird solange ungeklärt bleiben müssen, als man sich über den Ort und die Art der Bildung des Fruchtwassers noch keine eindeutigen Vorstellungen zu machen vermag. Vielleicht gibt die vorliegende toxikologische Feststellung, aus welcher hervorgeht, dass der Nirvanolgehalt des Fruchtwassers nur wenig hinter demjenigen des mütterlichen Blutes zurücksteht, einen gewissen Hinweis, der freilich experimentell noch weiter verfolgt werden muss.

Sowohl vom physiologischen wie vom klinisch-praktischen Standpunkt aus erscheint die Tatsache von grossem Interesse, dass auch bei massiver Überschwemmung des mütterlichen Organismus mit einem stark-wirkenden Schlafmittel, welches in diesem zu schweren allgemeinen Störungen im Sinne der Narkose und der toxischen Stoffwechselbeeinträchtigung führt, der Fötus durch die Placentarbarriere gegen eine Vergiftung weitgehend, wenn auch nicht absolut, geschützt wird.

Da die Frage des placentaren Durchtrittes von Arzneistoffen und Giften von allgemein biologischer Bedeutung ist und ein zur Zeit noch wenig geklärtes Problem darstellt, wäre eine gründliche Untersuchung der Verhältnisse in Zusammenarbeit mit einem Vertreter der Geburtshilfe angezeigt — dies im Hinblick auf die häufige Verwendung von Schlafmitteln während der Geburt. Stark-wirkende Barbitursäurederivate (Luminal, Veronal, Phandorm usw.) werden zur Erzeugung eines Dämmerschlafes während der Geburt immer noch in Kliniken und vom Praktiker verabreicht. Nach der unten wiedergegebenen Literatur, deren Angaben allerdings zum Teil widersprechende sind, ist mit einem placentaren Durchtritt von Barbitursäurederivaten zu rechnen, dies vor allem bei mehrfacher Verabfolgung solcher Mittel. Dass dabei Schädigungen im foetalen Leben zustandekommen können, ergibt sich auch aus der tierexperimentellen Literatur, insbesondere aus den Feststellungen von DILLE (siehe unten).

Wegen der grossen Bedeutung dieses Problems für die Klinik seien einige diesbezügliche, an Barbitaten gemachte Erfahrungen kurz angeführt.

Nach Pernocton-Dämmerschlaf sind verschiedentlich asphyktische (KOBES; KLAHN) oder «im allgemeinen etwas schläfrige» Kinder (FRETWURST u. RÜDER) beobachtet worden, doch konnte gezeigt werden, dass einmal der Bromnachweis (aus dem Bromallyrest des Pernoctons) in Nabelschnurblut und Neugeborenenharn von KOBES nicht einwandfrei ist, dass die von JAROSCHKA aus Placenta isolierte Substanz nicht mit der aus dem Mutterharn isolierten Acetylverbindung, sondern wahrscheinlich mit Indollessigsäure identisch war (HALBERKANN), und dass im Mutterharn neben Pernocton (0,3% der Eingabe) 7,3% Acetylderivat, im Kinderharn dagegen nur etwa 0,4% des letzteren erscheinen, so dass ein Passieren von Pernocton durch die Placenta von FRETWURST und RÜDER abgelehnt wird. Nach Rectidonbehandlung der Eklampsie fehlten Vergiftungserscheinungen der Föten (CARRÉ und GELLÉ), dagegen betont PRICE die Möglichkeit von Leberschädigung des Neugeborenen nach rektaler Numalnarkose. Nach dem in den Vereinigten Staaten häufig verwendeten Amytal wurden Beobachtungen über schläfrige oder narkotisierte (SHIR u. DAICHMAN; LITTELL), zu 3% selbst apnoische Kinder (ohne Dauerschädigung) gemacht (SWENDSON). Asphyktische Säuglinge, bei denen sogar künstliche Atmung notwendig war (CLIFFORD), wurden sowohl nach Amytal oder Amytal-Scopolamin-Dämmerschlaf (DAICHMAN u. Mitarb.) als nach dem im allgemeinen als vollkommen ungefährlich betrachteten Nembutal-Dämmerschlaf (BOYLAN; CLIFFORD u. IRVING; GALLOWAY u. Mitarb.; RAWLINGS) erwähnt; bei letzterem fanden TOLAND und DUGGER bei 300 Geburten 9% schläfrige Kinder. Die Kontrolle des Gaswechsels von mütterlichem und fötalem Blut ergab aber unter Nembutal normale Verhältnisse (KRETSCHMAR und Mitarb.). Mit dem russischen Präparat «Partanalgesin» konnte durch PETROWSKIJ und Mitarb. in 50% der Fälle ein Passieren der Placentaschranke durch Luminal (und Pyramidon) festgestellt werden, ohne dass sich aber schädliche Folgen zeigten; Luminal wurde bei 10 Geburten einmal im Neugeborenen-, fünfmal im Mutter-

harn und in 2 von 9 Fällen in der Milch nachgewiesen<sup>2)</sup>.

TÜRINA konnte bei Frauen Übertritt von Veronal in das Nabelschnurblut mit stärkster Reaktion nach 3—6 Stunden feststellen; genaue Bestimmungen gelangen ihm nicht. Dass nach Evipan eine Placentarpassage weder klinisch in Erscheinung tritt, noch durch die Bestimmung barbitursäureähnlicher Substanzen im Nabelschnurblut nachgewiesen werden konnte (HOLTERMANN), war bei dem raschen intravitalem Abbau des Evipans von vornherein wahrscheinlich.

Nach grossen subkutanen Nembutaldosen von 400—600 mg/kg konnte PANKRATZ bei Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen im terminalen Schwangerschaftsstadium nach 1—3 Stunden Hemmung von Aktivität, Atmung und Reizbeantwortung der Föten feststellen. Bei Ratten konstatierten BOUCEK und RENTON keine Änderung der Reaktion der Föten nach 80 mg/kg Amytal, dagegen rasch eintretende Narkose der Muttertiere nach Injektion desselben in Föten oder Amnion, was sie als unipolare Permeabilität der Placenta deuten. Eine solche ist jedoch von DILLE bestritten worden, da er bei einem Kaninchen 8 Tage nach intravenöser Injektion von 250 mg/kg Veronalnatrium sowohl Harn als Placenta veronalfrei fand.

Auf chemischem Wege ist das Passieren der Barbitate durch die Placenta von KOPANYI und Mitarb. bei einer Hündin durch den Nachweis von 2,6 mg Veronal in Frucht-

wasser und zwei 12 mm langen Föten 5 Stunden nach intravenöser Injektion von 225 mg/kg Medinal konstatiert worden, und FABRE konnte nicht nur in Gehirn und Blut des Fötus einer luminalvergifteten Frau Luminal nachweisen, sondern in Versuchen an Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen und Mäusen den Durchgang von Veronal durch dessen Bestimmung in Placenta und fötalen Organen (Leber, Blut) weiter erhärten. Nach DILLE ist eine einmalige Barbitatgabe ohne Einfluss auf den Geburtsverlauf, während wiederholte, parenterale Darreichungen bei Katzen, Kaninchen und Meerschweinchen zu Resorption der Föten oder zu Abort führen. Von seinen zahlreichen Versuchen seien hier neben einem solchen mit Amytal nur diejenigen angeführt, in denen er auch den Veronalgehalt des mütterlichen Blutes bei seit 25—26 Tagen trächtigen Kaninchen mitbestimmte.

Dosis mg/kg	Zeit bis zur Fötusent- nahme in Std.	Placenta mg %	Frucht- wasser mg %	Fötus mg %	Mütter- liches Blut mg %
225	1	6	—	15	20
300	12	33	60	21	15
	<sup>1</sup> / <sub>4</sub>	7,5	—	6	15
250	2	12,0	—	8	10
	4	5,0	—	10	9
100 <sup>3)</sup>	<sup>3</sup> / <sub>4</sub>	3,0	2	1,5	—

Meerschweinchen und Katzen verhielten sich Medinal gegenüber gleich wie Kaninchen, und Amytal ging ebenfalls in Fruchtwasser und Föten über.

### Literatur

- BOUCEK, Ch. M. u. A. D. RENTON: Proc. soc. exp. biol. a. med. 28, 490 (1931); Surg. Gynec. a. Obstet. 52, 841 (1931)
- BOYLAN, J. Ph.: Amer. J. obstet. a. gynec. 29, 440 (1935)
- CARRÉ, J. u. P. GELLÉ: Anesthésie et analg. 4, 55 (1938)
- CLIFFORD, St. H.: J. of medicine 17, 612 (1937)
- CLIFFORD, St. H. u. Fr. C. IRVING: Surg. Gynec. a. Obstet. 65, 23 (1937)
- DAICHMAN, I., G. KORNFELD u. M. M. SHIR: Amer. J. obstet. a. gynec. 28, 101, 113 (1934)
- DILLE, J. M.: J. of pharmacol. 52, 130 (1934); Amer. J. of physiol. 109, 29 (1934); Amer. J. obstet. a. gynec. 32, 328 (1936)
- FABRE, R.: C. r. soc. biol. 113, 1380 (1933);

<sup>2)</sup> Wegen des Auftretens einer toxischen Urticaria bei einem Säugling nahm FRÜHWALD Übertritt von Pernocton in die Muttermilch an. Auch FRENSDORF glaubte den nach 4tägiger Luminalbehandlung der Mutter beobachteten typischen Dauerschlaf des Säuglings als Kumulationseffekt des in die Milch ausgeschiedenen Schlafmittels ansprechen zu müssen. Dagegen gelang es SILZER nicht,

in der 6—24 Stunden nach letzter Gabe abgedrückten Milch von 10 längere Zeit mit Luminal behandelten Wöchnerinnen das Mittel chemisch (wie im Urin) nachzuweisen; auch vermisste er nach längerer Phanolordarreichung jegliche Schädigung des Säuglings.

<sup>3)</sup> Amytalversuch

- J. pharm. chim. (8) 18, 417 (1933); 9. Congr. internat. quim. pura applicada (Madrid 1934) 5, 299 (1936); Bull. Acad. Méd. 124, 437 (1941)
- FRENSDORF: Münch. med. Wschr. 73, 322 (1926)
- FRETWURST, F. u. F. B. RÜDER: Mschr. Geburtsh. u. Gynäk. 88, 179 (1931)
- FRÜHWALD, R.: Dermatol. Wschr. 101, 1424 (1935)
- GALLOWAY, Ch. E., R. M. GRIES u. R. BLESING: J. Amer. med. assoc. 107, 1707 (1936)
- HALBERKANN, J.: Zbl. Gynäk. 55, 3251 (1931)
- HOLTERMANN, C.: MÜNCH. med. Wschr. 80, 1548 (1933)
- JAROSCHKA, K.: Zbl. Gynäk. 55, 470 (1931)
- KLAHN, J.: Dtsch. med. Wschr. 65, 793 (1939)
- KOBES, R.: Dtsch. med. Wschr. 55, 1719 (1929)
- KOPPANYI, Th., W. S. MURPHY u. St. KROP: Arch. int. pharmacodyn. 46, 93 (1933)
- KRETZSCHMAR, N. R., H. A. TOWSLEY, F. J. STODDARD u. J. ENGELFRIED: Amer. J. obstet. a. gynec. 42, 677 (1941)
- LITTELL, G. S.: Amer. J. obstet. a. gynec. 23, 741 (1932)
- PANKRATZ, D. S.: Amer. J. obstet. a. gynec. 41, 877, (1941)
- PETROWSKI, Yu. A., T. I. BATURENKO u. P. G. SLATIN: Akus. i Ginek. 1940, Nr. 9, 18
- PRICE, A. S.: Surg. Gynec. a. Obstet. 65, 748 (1937)
- RAWLINGS, W. J.: Med. J. of Australia 1935 ii. 12
- SHIR, M. M. u. I. DAICHMAN: Amer. J. obstet. a. gynec. 24, 115 (1932)
- SILZER, O.: Münch. med. Wschr. 73, 2073 (1926)
- SWENDSON, J. J.: Minnesota Med. 13, 868 (1930)
- TOLAND, O. J. u. J. H. DUGGER: Pennsylv. med. J. 40, 420 (1937)
- TÜRINA, A.: Akus. i Ginek. 1936, Nr. 10, 1217

## Ultramikroskopische Abbildung des Gel-Feinbaues

Von

ERNST A. HAUSER, Mass. Inst. Technology, Cambridge, Mass. USA.  
und

DÉSIRÉE S. LE BEAU, Midwest Rubber Reclaiming Co., East St. Louis, Ill., USA.

(Mit 2 Abbildungen im Text)

In dieser Zeitschrift (Jahrg. 89, Seite 214, 1944) weisen FREY-WYSSLING und MÜHLETHALER auf die Anwendung des Elektronenmikroskopes zur Untersuchung des submikroskopischen Feinbaues von Gelen hin.

Sie stellen fest, dass das submikroskopische Netzwerk im Vergleich mit dem natürlichen Zustand wegen der Trocknung im Vakuum und wegen der grossen Tiefenschärfe des Instrumentes zu dicht erscheint.

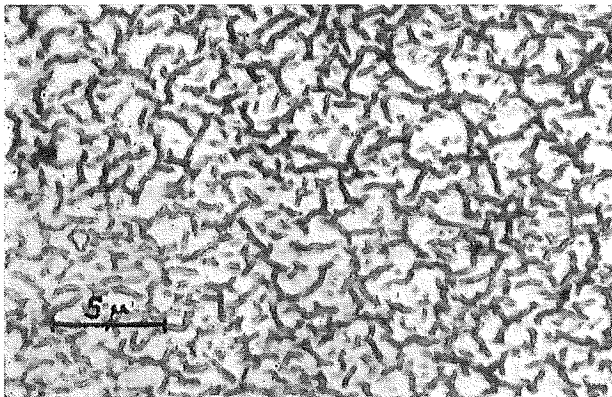


Abb. 1

Film des Tonminerals Montmorillonits (Vergr.  $\times 3000$ )