

(Aus dem Pharmakognostischen Institut der Universität Wien.
Vorstand: Prof. Dr. R. Wasicky.)

Beitrag zur Verteilung des Arsens im Organismus nach percutaner Resorption therapeutischer Dosen.

Von
Dr. Leopold Fuchs.

Über den Arsengehalt der verschiedenen Organe nach tödlich verlaufenen Vergiftungen liegen Berichte zahlreicher Autoren vor, die sowohl Vergiftungen beim Menschen wie auch Tierversuche betreffen. Die vom physiologischen Standpunkte aus wie auch für forensische Untersuchungen mindestens ebenso interessante und wichtige Frage der Arsenspeicherung im Organismus nach längerdauernder Verabreichung subtoxischer bzw. therapeutischer Dosen ist bisher ungleich weniger eingehend behandelt worden. In gerichtlichen Fällen wird bei Vergiftungen, die innerhalb weniger Stunden zum Tode führten, das Ergebnis der chemischen Untersuchung der Organe in der Regel keinen Zweifel lassen, besonders wenn es sich um eine orale Zuführung des Giftes handelt. Die ersten Wege (Magen und Darm) enthalten dann erfahrungsgemäß immer noch größere Mengen Arsen. Anders liegen die Verhältnisse bei Intoxikationen, die erst nach mehreren Tagen oder sogar Wochen den Tod bewirkten. Hier ist das Arsen zum Teil wieder ausgeschieden, zum Teil in den verschiedenen Organen der zweiten Wege (Leber, Nieren, Gehirn usw.) deponiert worden, aus denen es nur langsam wieder abgegeben wird.

Von älteren Untersuchungen, die sich mit der Verteilung des Arsens in den Organen nach mehrfacher Zuführung nicht letaler Dosen befassen, stellt *J. Ogier*¹ in seinem Lehrbuche die Befunde *Ludwigs*² den von *Scolosuboff*³ bei Tierversuchen erhaltenen Resultaten gegenüber. Während *Ludwig* u. a. fand, daß im Gehirn immer wenig Arsen enthalten ist, gleichgültig, ob eine akute oder chronische Vergiftung vorlag, konnte *Scolosuboff* an Hunden und Kaninchen speziell bei längerdauernder täglicher Verabreichung subtoxischer Arsenmengen eine starke Anreicherung von Arsen im Gehirn feststellen. In der Leber fanden beide Forscher relativ große Arsenmengen. Die Befunde *Ludwigs* decken sich mit den Untersuchungsergebnissen anderer Autoren bei akuten Arsenvergiftungen. So fand *Garnier*⁴ in einem derartigen Falle (der Tod war 3 Tage nach der Vergiftung eingetreten) 0,25 mg Arsen im Gehirn und 30 mg in der Leber. *Ekkeley*⁵ gelangte zu ähnlichen Resultaten (0,12 mg Arsen im Gehirn und 10 mg in der Leber), also ebenfalls rund 100mal soviel Arsen in der Leber wie im Gehirn. Nach *Underhill*⁶

hingegen verhielten sich die bei einer chronischen Vergiftung in der Leber und im Gehirn gefundenen Arsenmengen wie 10:1. *Scolosuboff*³ hatte bei seinen Tierversuchen im Gehirn von Hunden sogar rund 3mal soviel Arsen festgestellt wie in der Leber (Leber 2,71 mg, Gehirn 8,85 mg Arsen). *I. Bang*⁷ kommt auf Grund einiger Versuche an Kaninchen zu dem Schluß, „daß das Arsen nur oder vorwiegend allein bei chronischer Vergiftung im Nervensystem abgelagert wird“. Die Ansicht *Bangs* ist nur bedingt richtig, denn auch bei akuten Vergiftungen wurden recht ansehnliche Mengen Arsen im Gehirn gefunden. Ein Versuch, den *S. Blumenfeldt*⁸ durchgeführt hat, ist in dieser Beziehung bemerkenswert: Einem Kaninchen wurden rund 130 mg Arsen in gelöstem Zustande mittels Schlundsonde einverleibt, worauf der Tod nach 1½ Stunde eintrat. Trotz dieser kurzen Zeitspanne waren doch in 11 g Gehirn 0,16 mg (1,5 mg %) Arsen gefunden worden, allerdings in 90 g Leber sogar 8,1 mg und in 15 g Nieren 0,74 mg. Bei *Bang* handelt es sich leider nur um Einzelversuche. In einem Falle erhielt ein 1370 g schweres Kaninchen während 59 Tagen 0,5 g Kaisergrün per os. Das Körpergewicht sank dabei auf 1000 g. Die in den Organen gefundenen Arsenmengen waren: Leber 0,31 mg, Nieren 0,03 mg, Lungen 0,03 mg, Gehirn und Rückenmark 0,07 mg und in 15 g Knochen 0,15 mg (also 1 mg %). Ein anderer Fall betrifft zwar eine akute Arsenvergiftung, ist aber deshalb von Interesse, weil die Resorption des Arsens durch die Haut erfolgte. Einem 3250 g schweren Kaninchen wurde 1 g einer 30proz. As₂O₃-Lanolin salbe auf dem Rücken eingerieben. Der Tod trat nach 8 Tagen ein. Es wurden gefunden: Leber 1,74 mg, Nieren 0,37 mg, Lunge 0,08 mg, Gehirn und Rückenmark kein Arsen. Im Vergleich zum Fütterungsversuch ist hier vor allem der hohe Arsengehalt der Nieren auffallend, während der vollständig negative Befund des Gehirns eigentlich nicht mit den Untersuchungsergebnissen anderer Autoren bei Fütterungs- oder Injektionsversuchen in Einklang zu bringen ist. In der umfangreichen Arbeit von *S. Blumenfeldt*⁸, der die Verteilung des Arsens im Körper nach mehrfachen Giftdosen studierte, ist ein einziger Versuch angeführt, bei dem nicht letale Dosen zur Anwendung gelangten. *Blumenfeldt* verfütterte einem Kaninchen 4mal (jeden 2. Tag) eine bestimmte nicht letale Arsenmenge (7,6 mg Arsen pro dosi). 4 Tage nach der letzten Dosis wurde das Tier getötet, der Versuch erstreckte sich also über 11 Tage. Das Untersuchungsergebnis war: Im Magen und Darm (sowie deren Inhalt), aber auch in den Nieren kein Arsen, in der Leber (70 g) rund 0,2 mg, im Gehirn 0,075 mg und in den Haaren (300 g) 1,4 mg Arsen. Wenn auch in diesem Falle die Haare als weitaus größtes Arsendepot zu betrachten sind (die Knochen waren nicht untersucht worden), so ist daraus doch zu ersehen, daß schon nach wenigen subtoxischen Dosen eine nicht unwesentliche Arsenspeicherung in der Leber und im Gehirn eintritt.

Die von mir untersuchten Fälle betrafen Personen mit inoperablem externen Carcinom, die mit Arsensalben behandelt worden waren. Das wirksame Arsen war in den Salben als anorganische Verbindung enthalten; die Dosierung erfolgte außer nach dem klinischen Befund auf Grund des im Harn bestimmten ausgeschiedenen Arsens. Wohl läßt sich die vom Organismus tatsächlich aufgenommene Arsenmenge bei einer Salbentherapie begreiflicherweise nicht einwandfrei bestimmen, doch bot die nach Beginn der Behandlung prompt eintretende Arsenausscheidung durch den Harn, dessen Arsengehalt je nach der Menge applizierter Salbe und der Zeit schwankte, welche sie zur Einwirkung gelangte, eine ausreichende Kontrollmöglichkeit. Diese Befunde stim-

men mit den Untersuchungen von *I. Bang*⁷ überein, der ebenfalls (bei Patienten, die Arsenpillen oder -tropfen erhalten hatten) feststellte, daß die absoluten und folglich auch die relativen Mengen des ausgeschiedenen Arsens synchron mit entsprechenden Änderungen der eingeführten Mengen steigen und fallen. Ein Unterschied zwischen oraler Zufuhr und der Resorption durch die Haut scheint in dieser Hinsicht daher nicht zu bestehen. Die Behandlungsdauer betrug — wie aus der Tabelle hervorgeht — 14—37 Tage, und die Zeit, in der von einer weiteren Arsenbehandlung abgesehen wurde, 3—32 Tage. Im Falle C wurden 18 Tage nach Aussetzen der Arsenbehandlung noch 0,02 mg und im Falle D nach 32 Tagen 0,008 mg Arsen pro 100 ccm Harn ausgeschieden.

Tabelle.

	Dauer d. Behand- lung	Keine Arsenbehand- lung mehr	mg Arsen in 100 g Organ							Ganze Gallen- blase
			Leber	Gehirn	Herz	Niere	Milz	Lunge	Darm	
A	37 Tage	3 Tage	0,1 [1,8] *	—	0,075 [0,21]	0,1 [0,3]	0,045	0,01 [0,14]	0,025	—
B	14 „	6 „	0,08 [1,4]	—	—	0,09 [0,3]	—	0,01 [0,14]	0,03	0,005
C	32 „	18 „	0,025 [0,45]	0,07 [1,0]	0,01 [0,03]	—	—	—	—	—
D	29 „	32 „	0,04 [0,7]	0,03 [0,4]	—	—	—	—	0,008	0,002

Aus den Untersuchungsergebnissen geht hervor, daß eine Lokalisation des Arsens bis zu 0,1 mg % vor allem in der Leber, aber auch im Gehirn eingetreten war. Besonders im Falle C ist der im Vergleich zur Leber rund dreifache Arsengehalt des Gehirns bemerkenswert, da von den früher erwähnten Autoren nur *Scolosuboff* zwar absolut wesentlich höhere Werte, aber relativ ein ähnliches Verhältnis festgestellt hat. Die Nieren speicherten perzentuell gleich viel Arsen wie die Leber, etwas mehr als nach den bisherigen Untersuchungsergebnissen anzunehmen war. Zieht man allerdings den einen Arsensalbenversuch *I. Bangs* zum Vergleich heran, so kommt man zu dem gleichen Ergebnis, wenn man das Gewicht der Leber ungefähr 6mal so groß annimmt wie das der Nieren. Im Herz werden ebenfalls nennenswerte Arsenmengen deponiert, doch wird es anscheinend rasch wieder abgegeben, da es bei A 0,075 mg %, bei C (18 Tage nach der letzten Arsenbehandlung) jedoch nur 0,01 mg % Arsen enthielt. Wie die Verhältnisse bei der Milz liegen, kann aus der Einzeluntersuchung bei A nicht geschlossen werden. Als Arsendepot kommt sie sicherlich in Frage,

* Die Werte in eckiger Klammer stellen den auf das ganze Organ berechneten Arsengehalt in Milligramm dar.

während die Lunge nicht als Arsenspeicherndes Organ zu betrachten ist. Der Arsengehalt der Gallenblase und des Darmes dürfte sich mit der Ausscheidungsfunktion dieser Organe erklären.

Im Vergleich zu dem Arsengehalt der einzelnen Organe war die während der Salbenbehandlung durch den Harn ausgeschiedene Arsenmenge verhältnismäßig hoch, was darauf hindeutet, daß die Hauptmenge des resorbierten Arsens sehr rasch wieder ausgeschieden wird. Die im Tagesquantum Harn gefundene Arsenmenge betrug in allen Fällen meist 1—5 mg, selten 5—10 mg oder weniger als 1 mg. Es wurde also durchschnittlich an einem Tage mehr Arsen durch den Harn ausgeschieden, als dann in allen untersuchten Organen zusammen gefunden wurde. Kurz nach Aussetzen der Arsenbehandlung war in der Tagesmenge Harn immer nur weniger als 1 mg Arsen enthalten.

Nach diesen Befunden hätte es den Anschein, daß bei Zuführung therapeutischer Dosen die Arsenspeicherung im Organismus keine allzu große wäre. Nun können aber in den Knochen bedeutende Arsenmengen abgelagert werden, was aus dem folgenden Falle besonders deutlich hervorgeht.

Der Arsengehalt von Knochen.

Es handelt sich um einen Mann mit einem Neoplasma an der Fußsohle. Er war durch 49 Tage mit der gleichen Arsensalbe behandelt worden wie die Fälle A, B, C und D; schließlich wurde, nachdem 18 Tage mit der Arsenbehandlung ausgesetzt worden war, der Unterschenkel amputiert. Der Arsengehalt des Harns während der Salbenbehandlung war nur 3mal wenig höher wie 1 mg in der Tagesmenge, sonst durchweg kleiner wie 1 mg (0,3—0,9 mg), was bei der kleinen, rundlichen Resorptionsfläche von etwa 3 cm Durchmesser nicht verwunderlich war. 14 Tage vor der Amputation, also 4 Tage nach Aussetzen der Arsenbehandlung waren im Harn 0,03 mg% Arsen (0,3 mg in der Tagesmenge) enthalten. Zu bemerken wäre in diesem Falle, daß 2 Jahre vorher aus einem anderen Grunde eine Arsenbehandlung (ebenfalls mit einer anorganischen Arsenverbindung) vorgenommen worden war. Von dem amputierten Unterschenkel untersuchte ich Stücke des Schienbeines auf ihren Arsengehalt. In dem frischen Knochen waren 6 mg% Arsen enthalten. Diese Menge ist überraschend groß, steht aber im Einklang mit dem Arsensalbenversuch von *I. Bang* am Kaninchen, bei dem in den Knochen 1 mg% Arsen festgestellt wurde. Die Kaninchen lagern aber außerdem noch in den Haaren beträchtliche Mengen Arsen ab⁸, so daß im Vergleich zum Tierversuch eine größere Speicherung des Arsens im menschlichen Knochen durchaus wahrscheinlich ist. Vielleicht handelte es sich in diesem einen Falle um einen Mann, der aus nicht feststellbaren Gründen immer nur wenig von dem aufgenommenen

Arsen wieder ausschied und daher mehr als es normalerweise geschieht, das Arsen im Organismus deponierte; die Tatsache, daß ein derart hoher Arsengehalt nach therapeutischen Dosen in den Knochen gefunden werden kann, bleibt bestehen. Auch für forensische Untersuchungen ist dies bedeutungsvoll, besonders bei der Bewertung der in exhumierten Leichen gefundenen Arsenmengen, weil in diesen Fällen nicht selten nur mehr die Knochen als Untersuchungsmaterial zur Verfügung stehen. So berichtet *Hans Popp*⁹ über eine genaue Untersuchung der Knochen einer bereits 12 Jahre beerdigt gewesenen Leiche eines Mannes, der 8 Tage vor seinem Tode, vermutlich nach Verabreichung eines Giftes, plötzlich erkrankt war. Er fand in den Arm- und Beinknochen 2,3 mg% Arsen und in den Rippen 2,51 mg%. Alle übrigen Knochen enthielten weniger. In dem von mir untersuchten Unterschenkelknochen war also nahezu die dreifache Arsenmenge enthalten, wie sie *Popp* in den entsprechenden Knochen der exhumierten Leiche fand. Dies zeigt, daß der Arsenspeicherung in den Knochen nach therapeutischen Dosen eine größere Bedeutung beigemessen werden muß, als dies bisher geschehen ist.

Die Arsenbestimmungen im Harn wie auch in den Organen waren — nach Veraschung mit Salpetersäure und Schwefelsäure — nach der Methode von *Beck* und *Merres*¹⁰ (Gelb- bis Braunfärbung der mit Quecksilberchlorid präparierten Papierstreifen durch den entwickelten Arsenwasserstoff) colorimetrisch durchgeführt worden. Es wurden stets mindestens zwei Bestimmungen ausgeführt; zum Vergleich diente eine mit bekannten Arsenmengen hergestellte Vergleichsskala.

Literaturverzeichnis.

¹ *Ogier, J.*, u. *E. Kohn-Abrest*, *Traité de chimie toxicologique*, 2. Aufl. Paris: Gaston Dion 1924. — ² *Ludwig*, *Z. anal. Chem.* **20**, 608 (1881). — ³ *Scolosuboff*, *Bull. Soc. Chim. biol. Paris* **24**, 124 (1875) — *Ann. Hyg. publ.* **1876**. — ⁴ *Garnier*, *C. r. Acad. Sci. Paris* **67**, 738 (1909). — ⁵ *Ekeley*, *J. amer. chem. Soc.* **35**, 483 (1913). — ⁶ *Underhill*, *J. of biol. Chem.* **19**, 515 (1915). — ⁷ *Bang, I.*, *Biochem. Z.* **165**, 377 (1925). — ⁸ *Blumenfeldt, S.*, *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **15**, 501 (1930). — ⁹ *Popp, Hans*, *Z. angew. Chem.* **44**, 658 (1931). — ¹⁰ *Beck* u. *Merres*, *Arb. ksl. Gesdh.amt* **50**, 38 (1917); vgl. auch *J. Gadamer*, *Lehrbuch der chem. Toxikologie*, 2. Aufl. Göttingen: Vandenhoeck u. Ruprecht 1924.