

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik der Universität
Erlangen-Nürnberg (Direktor: Prof. Dr. Dr. E. WEINTIG)

Zur diaplacentaren Passage von Arzneimitteln, insbesondere von Chinin*, **

Von

GEORG SCHMIDT

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 15. Februar 1964)

In den letzten Jahren wurde dem Durchtritt von Arzneimitteln und Giften durch die Placenta erhöhte Aufmerksamkeit gewidmet. Wegen der übergroßen Zahl von Publikationen wird nur auf folgende Übersichtsreferate verwiesen, von denen allein neun in den Jahren 1960 bis 1962 erschienen sind: KEHRER (1907), DIETRICH (1925), SCHLOSSMANN (1932), PAGE (1957), BAKER (1960), SAPEIKA (1960), MARX (1961), MOYA u. THORNDIKE (1962), PANIGEL (1962), SCHANKER (1962), STERNBERG (1962), VILLEE (1962) sowie WILSON (1962).

Übereinstimmend wird in neueren Arbeiten zum Ausdruck gebracht, daß viele Literaturangaben über die Kinetik der Placentarpassage ungenügend sind, sei es wegen der Versuchsanordnung oder der Analysenmethode. Ganz allgemein ist heute nicht mehr zu fragen, für welche Substanzen die Placenta durchlässig ist, denn von den allermeisten Substanzen ist bekannt, daß sie in den fetalen Kreislauf eindringen. Die Frage ist jedoch, *wieviel* durch die Placenta hindurchgeht (PAGE 1957). Es kommt also auf Konzentration und Verweildauer einer Substanz im fetalen Organismus an.

Für die Sicherheit der Arzneitherapie während der Schwangerschaft und unter der Geburt sowie für die gerichtsmedizinische Beurteilung unklarer Todesfälle im Zusammenhang mit der Geburt ist die Kenntnis solcher Vorgänge von grundlegender Bedeutung.

Am Ende der Schwangerschaft stehen die geburtshilflichen Wehenkuren und Narkosen im Vordergrund therapeutischen Handelns. Wir haben zusammen mit v. KOBYLETZKI bei Chinin-Wehenkuren Mutter- und Nabelschnurblut sowie Mutter- und Säuglingsharn auf Chinin und seine Metaboliten untersucht. Dabei wurde die quantitative Bestimmung der papierchromatographisch aufgetrennten Extraktrückstände spektro-

* Vortrag anlässlich der 42. Tagung der Deutschen Gesellschaft für gerichtliche und soziale Medizin in München, 7. 10. 63.

** Der Deutschen Forschungsgemeinschaft wird auch an dieser Stelle für eine Sachbeihilfe gedankt.

photometrisch durchgeführt. Die Methode wird an anderer Stelle veröffentlicht. Die Blutkonzentrationen der Mütter (nach fünfmal 0,2 g Chininhydrochlorid) lagen stets über denen der Kinder, wenn von einem Fall intrauterinen Fruchttodes abgesehen wird, und es deutete sich bereits bei der linearen Darstellung eine Beziehung zwischen den Mutter- und Kind-Werten an (v. KOBYLETZKI u. Gg. SCHMIDT 1963).

Eine ähnliche Beziehung zeigt sich in einer Darstellung der Ergebnisse von ROOT, EICHNER u. SUNSHINE (1961) mit Secobarbital i. v., bei denen

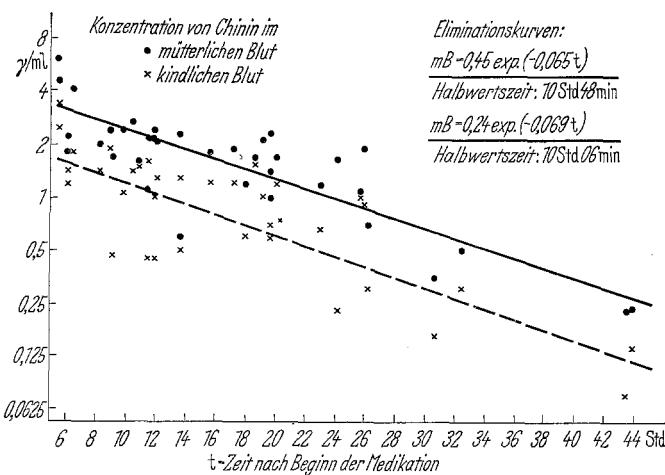


Abb. 1. Eliminationskurven des Chinins im mütterlichen Blut und im Nabelschnurblut (36 Fälle). Halblogarithmische Darstellung

etwa 70% der mütterlichen Werte im Nabelschnurblut vorhanden waren. Dies sei nur als Beispiel für eine Substanz mit viel kürzeren Eliminationszeiten als Chinin erwähnt. Zahlreiche Autoren sprechen von einem *Gleichgewicht der Konzentrationen zwischen Mutter und Kind*.

Da für Chinin noch keine gesicherten Beziehungen bekannt waren, haben wir zusammen mit v. KOBYLETZKI von insgesamt 36 Mutter-Kindpaaren eine Eliminationskurve berechnet. Bei halblogarithmischer Darstellung (Abb. 1) ergibt sich für die Blutkonzentrationen der Mütter eine Halbwertszeit von etwa 11 Std und für die der Kinder eine solche von etwa 10 Std. Selbstverständlich gelten diese Eliminationszeiten nur von der Einstellung eines Gleichgewichtes bis zur Geburt, da das Kind *nach* der Geburt nicht mehr über *placentare Eliminationsmechanismen* verfügt.

Die Korrelation der Werte ließ sich statistisch sichern. Für die Berechnung sagen wir Herrn SEIBERT vom Mathematischen Institut der Universität Gießen besten Dank (Abb. 2). Die Regressionskurve ergibt bei doppelt logarithmischer Darstellung eine Gerade, aus der sich ent-

nehmen läßt, daß im statistischen Mittel die Konzentration im kindlichen Blut 57 % der mütterlichen beträgt.

Bei der Durchsicht der Literatur fällt auf, daß Substanzen, die nach chemischer Struktur und Halbwertszeit recht unterschiedlich sind, ähnliche Quotienten haben. Die Tabelle zeigt, daß u.a. bei Cyclopropan, Äther, Lachgas, Barbituraten, Dolantin, Butazolidin, Sulfonamiden und Metallen Quotienten kleiner als 1 ermittelt wurden. Nach Erreichen eines Gleichgewichtes sinken offenbar die Konzentrationen im mütterlichen und im fetalen Blut fast parallel ab.

Voraussetzung für dieses Verhalten ist jedoch ein intakter fetaler Kreislauf. Bei intrauterinem Fruchttod bleibt die Konzentration im fetalen Bereich stehen, während sie im mütterlichen Organismus weiter absinkt.

BREITENECKER (1940) konnte auf Grund dieser Gesetzmäßigkeit eine Kohlenmonoxydvergiftung nachweisen, da im totgeborenen Feten im Gegensatz zu der überlebenden Mutter noch CO zu finden war.

Bei einem von uns untersuchten Neugeborenen, dessen Nabelschnurblut-Chininkonzentration höher als die des Mutterblutes lag, war der Fruchttod durch Tentoriumrisse unter der Geburt eingetreten. Auch die Angabe von MARTLAND u. MARTLAND (1950) über eine angebliche Speicherung von Barbituraten im Feten ist so zu erklären, daß der Fruchttod bei Barbituratvergiftung einer hochschwangeren Frau bereits einige Zeit vor dem Tode der Mutter eingetreten ist und deshalb in den fetalen Organen höhere Werte als in den mütterlichen gefunden wurden.

Ist jedoch die Frucht intrauterin abgestorben, bevor eine pharmakologisch wirksame Substanz von der Mutter aufgenommen wird, so läßt sich im Feten diese Substanz nicht mehr auffinden. Daß dann nicht einmal eine Passage entsprechend der osmotischen Druckdifferenz oder durch Diffusion nachzuweisen ist, konnten KRAUL u. BODNAR (1926) zeigen: Neosalvarsan wurde 19 Std vor der Ausstoßung einer seit 14 Tagen abgestorbenen Frucht in die Venen der Mutter eingespritzt. Im Feten und in der Placenta war kein Arsen zu finden, obwohl die Placenta noch festhaftete.

In zahlreichen Publikationen werden Hinweise auf eine über längere Zeit konstant bleibende Beziehung zwischen den Konzentrationen in

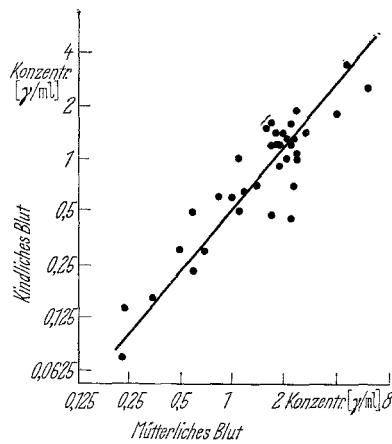


Abb. 2. Beziehung zwischen den Chininkonzentrationen im mütterlichen Blut und im Nabelschnurblut. Doppelt logarithmische Darstellung

Mutter und Kind gefunden, so bei SPITZBART (1962) nach Verabreichung des Sulfonamids Madribon, bei UTER u. LUTZMANN (1960) nach intravenöser Thiopental-Injektion. UTER (1962) stellte ein Gleichgewicht der Thiopental-Konzentrationen zwischen 30 und 60 sec fest, während HELLMAN et al. (1944) es nach 10—12 min und McKECHNIE u. CONVERSE (1955) nach 2—3 min angenommen haben. Nach UTER sowie McKECHNIE u. CONVERSE steigt der Quotient in dem Zeitraum 2—5 min post inj. erheblich über 1, um dann wieder auf knapp über 1 (McKECHNIE u. CONVERSE)

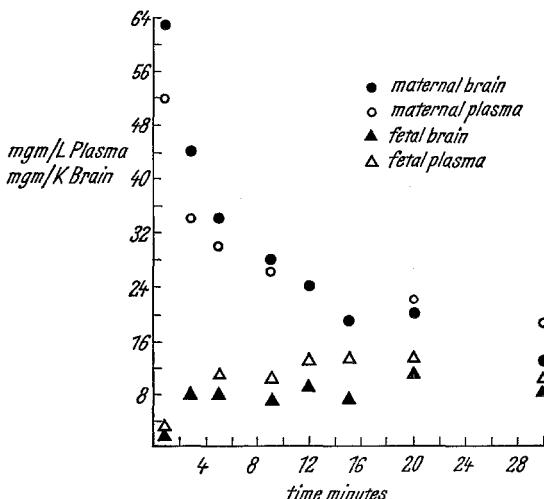


Abb. 3. Thiopentalkonzentrationen im mütterlichen und fetalen Plasma und Gehirn von Kaninchen nach i.v.-Injektion von 30 mg/kg (FLOWERS 1963)

bzw. deutlich unter 1 (UTER) abzusinken. Bei Substanzen mit sehr kurzer Halbwertszeit im Blut muß deshalb an ein zeitweiliges Nachhinken der Konzentration im Nabelschnurblut gedacht werden.

In eigenen Untersuchungen mit Evipan, Thiogenal und Thiopental zeigte sich mehrfach, daß die Konzentrationen bei den Müttern deutlich höher waren als gleichzeitig festgestellte Nabelschnurblutwerte.

FLOWERS (1963) (Abb. 3) kam nach ausgedehnten Untersuchungen am Kaninchen zu stets höherliegenden Werten bei den Muttertieren. Die Einstellung des Gleichgewichtes erfolgte nach 15 min. Das Bild zeigt, daß die Gehirnwerte der Muttertiere oberhalb der Plasmakonzentrationen lagen, während die fetalen Hirnwerte niedriger als die fetalen Plasmakonzentrationen waren.

Damit erklärt sich die klinische Erfahrung, daß Kinder lebensfrisch zur Welt kommen, obwohl die Mütter durch intravenöse Thiobarbiturat-Injektion tief narkotisiert sind: Es werden nicht nur die in Plasma und Gehirn der Mutter auftretenden anfänglichen Spitzenkonzentrationen

vom Feten ferngehalten, sondern die Gehirnwerte des Kindes liegen auch niedriger als die Plasmawerte. Dadurch ist bei Einhaltung einer oberen Grenzkonzentration des Narkoticums, die z. B. bei Thiopental von UTER (1962) mit 6,3 mg/kg Körpergewicht der Mutter angegeben wird, eine Gefährdung des Kindes in der Regel nicht zu befürchten.

Lange hat sich in der Geburtshilfe die Auffassung gehalten, daß nach intravenöser Narkose mit einem kurzwirkenden Barbiturat eine möglichst schnelle Entbindung anzustreben sei. Mittlerweile setzte sich die Vorstellung durch, daß in solchen Fällen eine rasche Entbindung weder notwendig noch erwünscht sei. Im Gegenteil sei die Wahrscheinlichkeit einer Atemdepression beim Kind um so geringer, je mehr Zeit bis zur Abnabelung vergehe (CRAWFORD 1958 und HODGES et al. 1959; zit. HÜGIN 1961).

GENSICHEN u. KLINGMÜLLER (1963) fanden für Butazolidin und Iso-pyrin eine deutliche Abhängigkeit der Nabelschnurblutwerte vom mütterlichen Serumspiegel. Der Quotient lag im Maximum der Konzentrationskurve bei etwa 0,3 für Butazolidin.

Obwohl eine verhältnismäßig große Schwankungsbreite der Korrelation zwischen Mutter- und Kindwerten in Betracht zu ziehen ist, scheint doch eine Gesetzmäßigkeit für zahlreiche Arznei- und Giftsubstanzen zu bestehen, die sich bisher zwar empirisch zeigen, aber in ihrem Zustandekommen nicht befriedigend erklären läßt. Es sei daran erinnert, daß der Wasseraustausch zwischen Mutter und Fet sehr groß ist (GELLHORN u. FLEXNER 1942), daß der osmotische Druck in den fetalen Placentar-Capillaren um 20—30 mm Hg größer sein soll als in den intervillösen Räumen (PAGE 1957) und daß die Placenta nicht nur eine „Hilfsniere“ mit der Fähigkeit zum aktiven Transport und kontrollierten Sauerstoffaustausch (DANCIS 1962), sondern auch eine fermentreiche „Hilfsleber“ des Feten (VILLEE 1962) darstellt.

Manche Arzneimittel dringen kaum in den fetalen Kreislauf ein, vor allem gut wasserlösliche und wenig lipoidlösliche Substanzen wie Glucuronide und quarternäre Basen. Der Fet ist zur wirksamen Glucuronidbildung offenbar nicht in der Lage (DANCIS).

Zusammenfassung

1. Die Blut-Eliminationskurve des Chinins wurde aus 36 Mutter-Kind-Paaren mit einer Halbwertszeit von 11 Std für die Mütter und von 10 Std für das Nabelschnurblut berechnet.

2. Der Quotient Konzentration im Nabelschnurblut:Konzentration im Mutterblut lag im statistischen Mittel bei 0,57, im arithmetischen Mittel bei 0,61.

3. Ähnliche Quotienten sind in der Literatur für zahlreiche andere Substanzen zu finden (s. Tabelle).

Tabelle. Placentarpassage von Arzneimitteln und Fremdsubstanzen

Substanz	Species	Graviditätsmonat	Anwendung	Dosis	Zeit bis zum Erreichen des Quotienten	Quotient Nabelschnurblut: Mutterblut	Anzahl der Fälle	Autor
Alkohol	Merschweinchen		Magensonde	10% Alkohol 0,5—5 ml abs. Alkohol/kg	weniger als 50 min	0,76	4	NICLOUX (1899)
	Mensch	X	per os	20 g in 100 H ₂ O	40 min Ausgleich wird durch Verlangsamt Wehen	1 vorher 0,7	17	OLOW (1923)
Alkohol	Mensch	X	i.v. 5%ig	20—60 g	Minuten	0,8	20	BELLINKOFF u. HALL (1950)
Alkohol	Mensch	X	i.v.-Inf.	im Mittel 228 ml/Std 7,5% in 5% Glucose		0,66	100	CHAPMAN u. WILLIAMS (1951)
Alkohol	Merschweinchen und Kaninchen		i.v. oder s.c.			1		SCHWETZER (1963)
Amytal	Mensch	IV—VII	i.m.	250 mg	30 min	1	20	PLOMAN u. PERSSON (1957)
Amytal	Mensch	IV—VI	i.m.	2×0,25 g 16 bzw. 3 Std vor der Operation		0,9	10	PERSSON (1960)

Arsen	Mensch	VIII	per os Selbstmord		0,5	1	ZIEMKE (1929)
Äther	Meerschweinchen	X	Inhalation	0,83	3	NICLOUX (1908)	
Äther	Mensch	X	Inhalation	8 min 0,96 (Nabel- venenblut) 0,5 (Nabel- arterienblut)	68	SMITH u. BARKER (1942)	
Äther	Mensch	X	Inhalation		33	DORZAUER (1930)	
Äther	Ratten, Mäuse, Merschweinchen			im Mittel etwas größer als 1, stark wechselnd		DYBRING u. STORMORKEN (1932)	
Barbital	Mensch	IV—VI	per os	20 min deutlich unter 1		PERSSSON (1960)	
Barbital-Natrium	Mensch	X	i.v.	2×0,5 g 16 bzw. 3 Std vor der Operation	0,8	10	
Buthalitone-Natrium	Mensch	X	i.v.	5 mg/kg	um 1 stark schwankend	FLOWERS (1957)	
Butazolidin	Mensch	X	i.m.	6,05—9,82 mg/kg	5 min etwa 0,7 starke Schwankungen	KANE u. STEPHENS (1959)	
Butazolidin aus Irgapyrin	Mensch	X	i.m.	0,6 g	0,4	STROBEL u. LEUXNER (1957)	
Chinin	Mensch	X	per os	5 ml Irgapyrin 1 g	12 min 0,3 weniger als 2 Std	LEUXNER u. PULVER (1956)	
						v. KOBYLETZKI u. GG. SCHMIDT (1963)	

Tabelle (Fortsetzung)

Substanz	Species	Graviddatumsmonat	Anwendung	Dosis	Zeit bis zum Erreichen des Quotienten	Quotient Nabelschnurblut: Mutterblut	Anzahl der Fälle	Autor
Chloralhydrat			rectal		15 min	1		BERNSTEIN et al. (1954)
Chloramphenicol	Mensch	X		500 mg	71 min	0,6	10	CHARLES (1954)
Chloramphenicol	Mensch	X	per os	2 g			10	SCOTT u. WARNER (1950)
Chloroform	Meerschweinchen		Inhalation			0,72	4	NICLOUX (1906)
Coffein	Hund					1		FABRE u. RÉGNIER (1934)
Cortisol	Mensch	X	i. v.	50—100 mg		0,5—0,2	5	MIGEON et al. (1957)
Cyclopropan	Mensch	X	Inhalation		5—15 min	0,75—0,8	19	SMITH (1939)
Cyclopropan	Mensch	X	Inhalation			0,6	20	APGAR et al. (1957)
Dolantin	Mensch	X	i.m. i.v.	50—300 mg	weniger als 2 Std	0,77 (0,45—1,06)	9	APGAR et al. (1952)
Erythromycin	Mensch	X	per os	600 bis 1000 mg		0,12	12	KIEFER et al. (1955)
Flaxedil	Mensch		i.v.	80 mg	3—19 min	~1	13	CRAWFORD u. GARDINER (1956)
Halothan	Mensch				mehr als 9 min	0—0,78		SHERILDAN u. ROBSON (1959)
Hydroxydion	Mensch	X	i.v.	1 g	weniger als 20 min	zwischen 0,02 und 0,85 einschl. Metaboliten	6	LANGECKER u. RUPPBECHT (1955)

Zur diaplacentaren Passage von Arzneimitteln, insbesondere von Chinin 301

Isoniacid		per os	100 mg	15 min	0,73	19	BROMBERG et al. (1955)
Lachgas 80%	Mensch	X	Inhalation		0,58		COHEN et al. (1953)
Madribon	Mensch	X	per os	1 g mehrere Stunden vor Geburt	1 Std	freies Madribon: 0,58 totales Madribon: 0,60	SPITZBART (1962)
Paraldehyd	Mensch	X	per os, rectal	30 ml	Stunden	0,9	GARDNER et al. (1940)
Penicillin Procain-P.	Mensch	X	i.m.	500000 E	3 Std	0,6	BARTHOLOMEW et al. (1953)
P-Diethyl- aminoäthyl- ester	Mensch	X	i.m.	500000 E	2 Std	0,7	BARTHOLOMEW et al. (1953)
Penitobarbital- Natrium	Mensch	X	i.v.	250 mg	1 min	0,74	FEALY (1958)
Phenobarbital	Mensch	IV—VII	i.m.	Schlafdosis			PLOMAN u. PERSSON (1957)
Promethazin	Mensch		i.v.	50 mg	12 min nach 30 min wieder kleiner als 1	1	CRAWFORD (1960)
Quecksilber	Meer- schweinchen		i.m.	0,2 g			SOI (1920)
Quecksilber	Mensch		verabreicht als graue Salbe				LOMHOLT (1928)
Salicylate	Kaninchen, Ratten	s.c.		1,5 g/kg		0,7	JACKSON (1948)

Tabelle (Fortsetzung)

Substanz	Species	Graviditäts- monat	Anwendung	Dosis	Zeit bis zum Ereichen des Quotienten	Quotient Nabelschnur- blut: Mutterblut	Anzahl der Fälle	Autor
Secobarbital	Mensch	X	i.v.	200 bis 300 mg	3—5 min	0,71	51	ROOT et al. (1931)
Streptomycin	Mensch	II—X	i.m.	1—2 g		0,1—0,4	30	GRASSER et al. (1951)
Sulfonamide Durchschnitt von zahlreichen Literatur- angaben					15 min	0,8—0,9		BAKER (1960)
Tanderil	Mensch	X	per os	600 mg		0,1—0,8	22	
Thallium	Mensch	V	per os Selbstmord			wesentlich kleiner als 1	1	PAULUS (1947)
Thiopental	Mensch	X	i.v.	350 mg in 5%iger Lösung	3 min	größer als 1	15	McKECHNIE u. CONVERSE (1955)
Thiopental	Mensch	X	i.v.	bis 6,3 mg/kg	30—60 sec	1—5 min: kleiner 1 dann größer 1	50	UTTER (1962)
Triohloräthylen	Schaf, Ziege				6 min	1		HELLWELL u. HUTTON (1949, 1950)
Vinbarbital- Natrium	Mensch	X				etwa 0,7	40	NYBERG et al. (1958)
Wismut	Mensch	X	verabreicht als Bismogenol i.m.			viel kleiner als 1	2	KRAUT u. BODNAR (1926)

4. Bei intrauterinem Fruchttod sind abweichende Ergebnisse zu erwarten, je nachdem ob der Fet vor oder nach Arzneiaufnahme der Mutter gestorben ist.
5. Zur Beurteilung der akuten Gefahren von Arzneimitteln für den Nasenitus ist die Kenntnis der Korrelation zwischen den Blutkonzentrationen sowie ihrer Halbwertszeiten bei Mutter und Kind von entscheidender Bedeutung.

Literatur

- APGAR, V., J. J. BURNS, B. B. BRODIE, and E. M. PAPPER: The transmission of meperidine across the human placenta. Amer. J. Obstet. Gynec. **64**, 1368 (1952).
- D. A. HOLADAY, L. S. JAMES, C. E. PRINCE, I. M. WEISBROT, and I. WEISS: Comparison of regional and general anesthesia in obstetrics, with special reference to transmission of cyclopropane across the placenta. J. Amer. med. Ass. **165**, 2155 (1957).
- BAKER, J. B. E.: The effects of drugs on the foetus. Pharmacol. Rev. **12**, 37 (1960).
- BARTHOLOMEW, L. E., R. H. STINSON, N. H. SCHIMMEL, W. V. MATTEUCCI, and H. F. FLIPPIN: The hydriodide of diethylaminoethyl ester of penicillin G, neopenil. IV. Placental transmission of penicillin following single injections of neopenil and procaine penicillin. Amer. J. Obstet. Gynec. **65**, 30 (1953).
- BELINKOFF, S., and O. W. HALL: Intravenous alcohol during labor. Amer. J. Obstet. Gynec. **59**, 429 (1950).
- BERNSTINE, J. B., A. E. MEYER, and H. B. HAYMAN: J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. **61**, 683 (1954). Zit. MOYA u. THORNDIKE 1962.
- BREITENECKER, L.: Kohlenoxyd. In: Handwörterbuch der gerichtlichen Medizin und naturwissenschaftlichen Kriminalistik, hrsg. von F. v. NEUREITER, F. PIETRUSKY u. E. SCHÜTT, S. 401. Berlin: Springer 1940.
- BROMBERG, Y. M., M. SALZBERGER u. I. BRUDERMAN: Gynaecologia (Basel) **140**, 141 (1955).
- CHAPMAN, E. R., and P. T. WILLIAMS: Intravenous alcohol as an obstetrical analgesia. Amer. J. Obstet. Gynec. **61**, 676 (1951).
- CHARLES, D.: J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. **61**, 750 (1954).
- COHEN, E. N., W. J. PAULSON, J. WALL, and B. ELERT: Thiopental, curare and nitrous oxide anesthesia for cesarean section with studies on placental transmission. Surg. Gynec. Obstet. **97**, 456 (1953).
- CRAWFORD, J. S.: Plazentarpassage der Phenothiazine. Vortrag anlässlich des 2. Weltkongr. für Anästhesiologie in Toronto, September 1960. Ref.: Anaesthetist **10**, 198 (1961).
- , and J. E. GARDINER: Brit. J. Anaesth. **28**, 154 (1956).
- DANCIS, J.: The placenta in fetal nutrition and excretion. Amer. J. Obstet. Gynec. **84**, part 2, 1749 (1962).
- DIETRICH, H. A.: Anatomie und Physiologie des Fetus und Biologie der Placenta. In: Biologie und Pathologie des Weibes, VI/1, S. 163ff. Hrsg. von J. HALBAN u. L. SEITZ. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1925.
- DOTZAUER, G.: Diplacentare Ätherwerte bei Narkosen unter der Geburt. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **40**, 170 (1950).
- DYBING, O., and H. STORMORKEN: The passage of ether from mother to foetus. Acta pharmacol. (Kbh.) **8**, 271 (1952).
- FABRE, R., et T. RÉGNIER: J. Pharm. Chim. (Paris) **20**, 193 (1934). Zit. SOLLmann 1949.

- FEALY, J.: Placental transmission of pentobarbital sodium. *Obstet. and Gynec.* **11**, 342 (1958).
- FLOWERS, CH. E.: Placental transmission of sodium barbital. *Obstet. and Gynec.* **9**, 332 (1957).
- Factors related to the placental transfer of thiopental in the hemochorial placenta. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **85**, 646 (1963).
- GARDNER, H. L., H. LEVINE, and M. BODANSKY: *Amer. J. Obstet. Gynec.* **40**, 435 (1940). Zit. MOYA u. THORNDIKE 1962.
- GELLHORN, A., and L. B. FLEXNER: Transfer of water across the placenta of the guinea pig. *Amer. J. Physiol.* **136**, 750 (1942).
- GENSICHEN, E., u. V. KLINGMÜLLER: Verlauf der Konzentrationen von Phenylbutazon und Isopyrin in Serum, Nabelschnurserum und Frauenmilch. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.* **246**, 52 (1963).
- GRASSET, E., H. DE WATTEVILLE et P. DOSSENA: Passage de la streptomycine à travers le placenta au cours du développement gravidique. *Presse méd.* **59**, 1265 (1951).
- HELLIWELL, P. J., and A. M. HUTTON: *Anaesthesia* **4**, 18 (1949). Zit. MOYA u. THORNDIKE 1962.
- *Anaesthesia* **5**, 4 (1950). Zit. MOYA u. THORNDIKE 1962.
- HELLMAN, L. M., L. B. SHETTLES, C. P. MANAHAN, and N. J. EASTMAN: Sodium pentothal anesthesia in obstetrics. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **48**, 851 (1944).
- HÜGIN, W.: Anästhesie für gynäkologische und geburtshilfliche Eingriffe. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **21**, 1004 (1961).
- JACKSON, A. V.: *J. Path. Bact.* **60**, 587 (1948).
- KANE, P. O., and C. J. STEPHENS: Buthalidone sodium—its effect on the foetus and its rate of passage across the human placenta. *Brit. J. Anaesth.* **31**, 533 (1959).
- KEHRER, E.: Der placentare Stoffaustausch in seiner physiologischen und pathologischen Bedeutung. *Würzburg. Abhdlg. Gesamtgeb. prakt. Med.* **7**, 17 (1907).
- KIEFER, L., A. RUBIN, J. B. MCCOY, and E. L. FOLTZ: The placental transfer of erythromycin. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **69**, 174 (1955).
- KOBYLETZKI, D. v., u. Gg. SCHMIDT: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der intrauterinen Asphyxie nach Chinin-Wehekuren. *Z. Geburtsh. Gynäk.* **160**, 200 (1963).
- KRAUL, L., u. L. BODNAR: Über die Wirkung der antiluetischen Behandlung auf den Fetus. *Arch. Gynäk.* **128**, 238 (1926).
- LANGECKER, H., u. A. RUPPRECHT: Der Spiegel des Pregnan-21-ol-3,20-dion-hemisuccinat-Natrium (Hydroxydion) und seiner Metabolite im mütterlichen Plasma und im Nabelschnurplasma bei geburtshilflichen Hydroxydion-Narkosen. *Ärztl. Wschr.* **14**, 538 (1959).
- LEUXNER, E., u. R. PULVER: Verabreichung von Irgapyrin bei Schwangeren und Wöchnerinnen. *Münch. med. Wschr.* **98**, 84 (1956).
- LOMHOLT, S.: Quecksilber. Theoretisches, Chemisches und Experimentelles. In: *Handbuch der Haut- u. Geschlechtskrankheiten*, Bd. 18, S. 1ff., hrsg. von J. JADASSOHN. Berlin: Springer 1928.
- MARTLAND, H. S., and H. S. MARTLAND jr.: Placental barrier in carbon monoxide, barbiturate and radium poisoning. *Amer. J. Surg.* **80**, 270 (1950).
- MARX, G. F.: Placental transfer and drugs used in anesthesia. *Anesthesiology* **22**, 294 (1961).
- MCKECHNIE, F. B., and J. G. CONVERSE: Placental transmission of thiopental. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **70**, 639 (1955).

- MIGEON, C. J., J. BERTRAND, P. E. WALL, R. S. STEMPFEL, and H. PRYSTOWSKY: Ciba Found. Coll. Endocr. **11**, 338 (1957).
- MOYA, F., and V. THORNDIKE: Passage of drugs across the placenta. Amer. J. Obstet. Gynec. **84**, part 2, 1778 (1962).
- NICLOUX, M.: Sur le passage de l'alcool ingéré de la mère au fœtus, en particulier chez la femme. C.R. Soc. Biol. (Paris) **51**, 980 (1899).
- Passage du chloroforme de la mère au fœtus. C.R. Soc. Biol. (Paris) **60**, 373 (1906).
- Passage de l'éther de la mère au fœtus. C.R. Soc. Biol. (Paris) **64**, 329 (1908).
- NYBERG, F. F., J. G. KENDRICK, J. A. EVANS, and B. E. STOFER: Obstet. and Gynec. **11**, 184 (1958).
- OLOW, J.: Über den Übergang des Äthylalkohols von der Mutter zur Frucht. Biochem. Z. **134**, 407 (1923).
- PAGE, E. W.: Transfer of materials across the human placenta. Amer. J. Obstet. Gynec. **74**, 705 (1957).
- PANIGEL, M.: Placental perfusion experiments. Amer. J. Obstet. Gynec. **84**, part 2, 1664 (1962).
- PAULUS, W.: Über die Verteilung von Thallium bei Vergiftungen. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. **204**, 186 (1947).
- PERSSON, B. H.: Studies on the accumulation of certain barbiturates in the brain of the human foetus. Acta obstet. gynec. scand. **39**, 88 (1960).
- PLOMAN, L., and B. H. PERSSON: On the transfer of barbiturates to the human foetus and their accumulation in some of its vital organs. J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. **64**, 706 (1957).
- ROOT, B., E. EICHNER, and I. SUNSHINE: Blood secobarbital levels and their clinical correlation in mothers and newborn infants. Amer. J. Obstet. Gynec. **81**, 948 (1961).
- SAPEIKA, N.: The passage of drugs across the placenta. S. Afr. med. J. **34**, 49 (1960).
- SCHANKER, L. S.: Passage of drugs across body membranes. Pharmacol. Rev. **14**, 501 (1962).
- SCHLOSSMANN, H.: Der Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht durch die Placenta. In: Ergebnisse der Physiologie, Bd. 34, S. 741ff., hrsg. von L. ASHER. München: J. F. BERGMANN 1932.
- SCHWEITZER, H.: Der fötale Blutalkoholgehalt beim Alkoholrausch der Mutter. Vortrag anläßl. d. 42. Tagg d. Dtsch. Ges. f. gerichtl. u. soz. Med. in München 1963.
- SCOTT, W. C., and R. F. WARNER: Placental transfer of chloramphenicol (chloromyctin). J. Amer. med. Ass. **142**, 1331 (1950).
- SHERIDAN, C. A., and J. G. ROBSON: Canad. Anaesth. Soc. J. **6**, 365 (1959). Zit. MOYA u. THORNDIKE 1962.
- SMITH, C. A.: The effect of obstetrical anesthesia upon the oxygenation of maternal and fetal blood with particular reference to cyclopropane. Surg. Gynec. Obstet. **69**, 584 (1939).
- , and R. H. BARKER: Ether in the blood of the newborn infant. Amer. J. Obstet. Gynec. **48**, 763 (1942).
- SOLI, U.: Contributo allo studio della permeabilità placentare al mercurio. Riv. osped. **10**, 69, 109 (1920). Ref. Ber. ges. Physiol. **2**, 266 (1920).
- SOLLmann, T.: A manual of pharmacology and its applications to therapeutics and toxicology, 7th edit., S. 223. Philadelphia and London: W. B. Saunders Co. 1949.

- SPITZBART, H.: Plazentardurchgängigkeit von Madribon. *Z. Geburtsh. Gynäk.* **158**, 193 (1962).
- STERNBERG, J.: Placental transfers: Modern methods of study. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **84**, part 2, 1731 (1962).
- STROBEL, E.: u. B. HERRMANN: Zur Frage des Überganges von Oxyphenbutazon in den fetalen Kreislauf und die Muttermilch. *Arzneimittel-Forsch.* **12**, 302 (1962).
- , u. E. LEUXNER: Über die Zuverlässigkeit der Verabreichung von Butazolidin bei Schwangeren und Wöchnerinnen. *Med. Klin.* **52**, 1708 (1957).
- UTER, F.: Die Barbiturat-Anästhesie in der Geburtshilfe. *Z. Geburtsh. Gynäk.* **158**, 180 (1962).
- , u. L. LUTZMANN: Plazentadurchtritt und pharmakologisches Verhalten des Thiopentals bei der geburtshilflichen Anästhesie. *Geburtsh. Frauenheilk.* **20**, 1289 (1960).
- VILLEE, C. A.: Metabolism of the placenta. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **84**, part 2, 1684 (1962).
- WILSON, M. G.: The effect of maternal medications upon the fetus and the newborn infant. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **83**, 818 (1962).
- ZIEMKE, E.: Über den Durchgang des Arsens durch den Placentarkreislauf. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **18**, 217 (1929).

Von den seit Fertigstellung des Manuskriptes uns zugänglich gewordenen zahlreichen neuen Arbeiten seien nur folgende erwähnt:

- HELLMAN, L. M., G. W. MORTON, E. E. WALLACH, W. E. TOLLES, and L. P. FILLISTI: An analysis of the atropine test for placental transfer in 28 normal gravidas. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **87**, 650 (1963).
- KEENAN, H., u. W. H. PEARSE: Transplacental transmission of fetal erythrocytes. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **86**, 1096 (1963).
- MATTHEW, G. D.: The placenta. *Practitioner* **192**, 206 (1964).
- MEADE, R. C.: Placental transfer of insulin-binding antibodies in the guinea pig. *Amer. J. Physiol.* **205**, 845 (1963).
- MISRAHY, G. A., A. V. BERAN, J. STRAUSS, and V. P. GARWOOD: Diffusion of hydrogen to the fetal brain an neonatal brain and kidney. *Exp. Neurol.* **8**, 361 (1963).
- MOYA, F., and V. THORNDIKE: The effects of drugs used in labor on the fetus and newborn. *Clin. Pharmacol. Ther.* **4**, 628 (1963).
- WEINBERG, A., G. SHAPIRO, and D. F. BRUHN: Isotopic placentography. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **87**, 203 (1963).
- USHER, R., M. SHEPHERD, and J. LIND: The blood volume of the newborn infant and placental transfusion. *Acta paediat. (Uppsala)* **52**, 497 (1963).

Prof. Dr. med. GEORG SCHMIDT,
Institut für gerichtliche Medizin der Universität Tübingen,
74 Tübingen, Nägelestr. 5