

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Upsala.
Direktor: Prof. Dr. R. Fahraeus.)

Zur pathologischen Anatomie der akuten Fluornatriumvergiftung.

Von
N. Gellerstedt.

Mit 5 Textabbildungen.

Von Dr. G. Norén an der Fabrik Hofors wurden dem hiesigen Pathologischen Institut im November 1930 Leichenteile, Darminhalt und Blut, von dem nachstehend beschriebenen Vergiftungsfall übersandt. Für die gütige Überlassung der Journalangaben und des Materials spreche ich Herrn Dr. Norén meinen Dank aus.

Ein 49jähriger geisteskranker Arbeiter (Lues cerebri), der im Jahre 1926 in der Irrenanstalt in Upsala behandelt worden war, tötete sich, indem er das zur Vertilgung von Ratten ausgelegte Präparat „Rattoxin“ verzehrte. Die Köder waren in Seidenpapier eingewickelte, haselnußgroße Kugeln aus Hackfleisch, denen je 0,10 g *Kieselfluornatrium* zugesetzt war. Nachweislich hatte er 7 solche Kugeln verzehrt, vielleicht etwas, aber vermutlich nicht wesentlich mehr.

Er erbrach sich wiederholt auf der Arbeitsstelle, und seine Kameraden, die ihn von dem Rattengift hatten essen sehen, hatten ihn davor gewarnt, aber gleich darauf wurde er wieder dabei überrascht, wie er von den ausgelegten Giftkugeln aß. Das Gift war an demselben Tage zwischen 8 und 9 Uhr vormittags ausgelegt worden. Um 9 Uhr hatte man ihn von dem Gift essen sehen, und um 11 Uhr wurde er in sehr schlechtem Zustand in seine Wohnung gebracht. Hier hatte er mehrmals sehr heftiges, nicht blutiges Erbrechen sowie eine spritzende, wasserdünne Darmenteerung. Ferner stellten sich Krämpfe ein, die anfallartig kamen und klonischen Charakter hatten. Um 11½ Uhr kam er ins Krankenhaus und war zu dieser Zeit moribund. Der Puls war fadenförmig, zeitweise nicht palpabel. Man beobachtete würgende Bewegungen, die jedoch nicht zu Erbrechen führten. Er hatte auch Krämpfe, die indes jetzt nicht klonisch, sondern tetanisch waren, aber noch immer anfallsweise auftraten. Er war soporös, konnte aber, wenn auch sehr zögernd, klar auf Fragen antworten. Der Kranke klagte über heftige Bauchschmerzen und darüber, daß die Krämpfe so schmerhaft seien. Der Exitus erfolgte, als gerade eine Sonde zwecks Magenspülung eingeführt werden sollte. Unmittelbar nach der Aufnahme hatte Patient intravenös Coffein, Coramin und Adrenalin erhalten.

Obduktion am folgenden Tage (Dr. Norén). Aus dem Obduktionsprotokoll: Leichenphänomene in gewöhnlichem Umfang. (Der Rigor trat innerhalb gewöhnlicher Zeit und mit gewöhnlicher Intensität ein. Die kadaverösen Veränderungen waren bemerkenswert wenig ausgesprochen.) Luftwege und Lungen mit serösen Blättern zeigten nichts Bemerkenswertes, ebensowenig das Herz mit dem Herzbeutel. In der Aorta ascendens und dem obersten Teil der A. descendens

finden sich die für dieluetische Aortitis charakteristischen Veränderungen (Wandschwielen, Chagrinierung usw.). Kein Aneurysma. Die Schleimhaut der *Speiseröhre* grauweiß, hier und da mit punktförmigen Blutungen, die nach der Kardia zu reichlicher sind, aber sonst ohne makroskopische Veränderungen. In der *Bauchhöhle* kein vermehrter Flüssigkeitsgehalt. Peritoneum parietale und viscerale glatt und glänzend. Därme und Magen hellrosa farben. Der *Magen* enthielt 120 ccm schleimige, halbfüssige, geruchlose Masse von grauroter Farbe. Die Schleimhaut ist überall von kleineren und größeren, teils rundlichen, teils streifenförmigen Blutungen durchsetzt, besonders auf den Spitzen der Falten; sie beschränken sich auf die Tun. mucosae. Die Schleimhaut ist im übrigen lebhaft rosa gefärbt und zeigt starke Gefäßinjektion. Alle Veränderungen sind am ausgesprochensten in der Kardia- und vor allem in der Pylorusregion. Keine makroskopisch nachweisbaren Erosionen, Geschwüre oder Korrosionen. Die *Duodenalschleimhaut* gleicht im großen und ganzen der des Magens, hat aber nicht so zahlreiche Blutungen. Der obere Teil der *Jejunumschleimhaut* ist grauweiß und sieht wie gekocht aus. Der *Darminhalt* ist hier dünn, wässrig und geruchlos. Der Rest des *Jejuno-Ileum* wie der ganze *Dickdarm* erscheinen makroskopisch nicht verändert. Die *Lymphdrüsen* in der Bauchhöhle sind nicht vergrößert und haben auf dem Schnitt gewöhnliche Zeichnung. *Leber* und *Milz* von normaler Größe, auf dem Schnitt blaß mit der gewöhnlichen Zeichnung. *Nieren* makroskopisch o. B. *Harnblase* leer, Schleimhaut blaß. Das Gefäßsystem zeigte mit Ausnahme der oben erwähnten Veränderung in der Aorta nichts Pathologisches. Das Leichenblut innerhalb gewöhnlicher Grenzen flüssig und koaguliert. Das zentrale Nervensystem wurde nicht untersucht.

Der übersandte Ventrikelinhalt und das Blut wurden von dem Professor am hiesigen Medizinisch-Chemischen Institut, Dr. G. Blix, untersucht, der folgendes Gutachten abgab:

„100 ccm des Mageninhalts wurden nach starker Alkalisierung eingetrocknet und eingearbeitet. Der Rest gab kräftigen positiven Ausschlag bei Prüfung auf Fluorwasserstoff (Ätzungsprobe). In 60 ccm Blut konnte mit demselben Verfahren Fluorwasserstoff nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden.“

Das zur Untersuchung übersandte Material bestand aus Stücken von der Herzmuskelatur, Leber, Milz, Niere, Magen, Duodenum und Colon. Gefrier- und Paraffinschnitte. Färbung mit Hämatoxylin-van Gieson-Eosin, polychromem Methylenblau, May-Giemsa, Cadmium-Sudan¹. Außerdem wurden mikrochemische Fe-Reaktion und die Oxydationsreaktion gemacht. *Mikroskopische Untersuchung*: Obgleich man es mit einem 24 Stunden alten Leichenmaterial zu tun hat, ist die feinere histologische Struktur des Gewebes außerordentlich gut erhalten, mit Ausnahme der Magen- und Darmschleimhaut, die infolge postmortaler Autolyse etwas verändert, aber im großen und ganzen gut färbbar ist. *Herzmuskel*: In den feineren Gefäßen und Capillaren sieht man eine mäßige Leukocytenvermehrung mit polymorphekernigen Zellen, deren Protoplasma im allgemeinen eine deutliche Affinität zu Eosin hat. In geringer Menge bemerkt man auch zwischen den Muskelfasern solche Zellen mit amöboiden Kernformen. Diese Leukocyten, sowohl die intra- als die extravasculären, sind alle hochgradig mit isotropen Fettkörnchen geladen. Einzelne Kerne zeigen Caryorrhexis. Die roten Blutkörperchen zeichnen sich als ungefärbte Stromata ab. Das interstitielle Bindegewebe ist nicht vermehrt, die Gefäße zeigen keine Veränderungen. Die Muskelfasern erscheinen vakuolisiert, am intensivsten um die Kerne, die Querstreifung ist gut erhalten. Im ungefärbten

¹ Die Kombination Cadmiumchlorid-Sudan, die sich besonders für die Färbung von Harnsedimenten bewährt hat, ist von dem früheren Direktor des Pathologischen Instituts, Prof. U. Quensel, in die histologische Technik eingeführt worden.

Schnitt zeichnet sich äußerst wenig hellgelbes Abnutzungspigment ab. Die Vakuolen sind mit optisch isotropem Fett gefüllt, das also das Zentrum der Muskelfaser einnimmt und sich in langen Reihen durch große Strecken derselben hinzieht. Es sind im allgemeinen sehr feine Fettkörner, deren Größe nur ausnahmsweise ein Drittel des Faserkalibers erreicht. — Nirgends finden sich für Syphilis charakteristische Veränderungen.

Magen (Fundus): Das Oberflächenepithel fehlt, und das entblößte Gewebe darunter ist fleckweise nächst der Oberfläche aufgelockert und ödematos sowie hier und da körnig zerfallen mit mangelhafter Kernfärbung. (Diese Veränderung kann natürlich ebensogut eine postmortale Wirkung sein.) Einige Epithelzellen der Drüsen sind grob vakuolisiert. In der Schleimhaut deutliche Hyperämie,

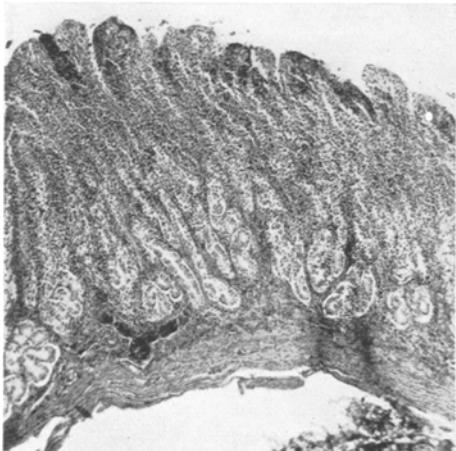


Abb. 1.

Abb. 1. Schnitt vom Pylorusteil des Magens. Hämatoxylin van Gieson. Die dunklen Massen in der Oberfläche sind Leukocyteninfiltrate. (Submucosa beim Schneiden losgerissen.)

Abb. 2. *Leber*. Cadmium-Sudanfärbung. Von der Peripherie eines kleinen Degenerationsherdes. Verfettung der Leukocyten in den Lebercapillaren. Diffuse feinkörnige, centrocelluläre Verfettung der Leberbalken. Blasige Degeneration verschiedener Leberzellen.

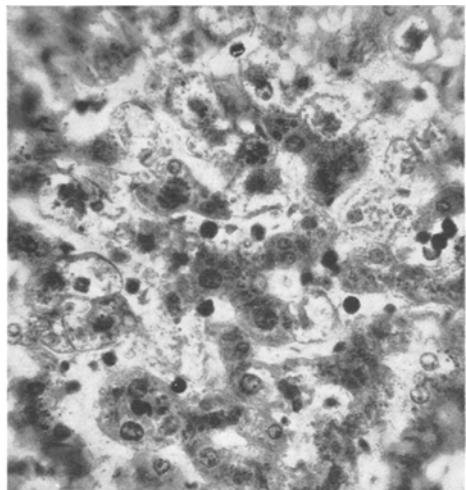


Abb. 2.

an einigen Stellen auch kleinere frische Blutungen in die Interstitien. Im Canalisch- und Pylorusteil ist die Schleimhaut in ihrer ganzen Dicke diffus von mäßigen lympho- und plasmocytären Zellinfiltraten durchsetzt. In der Oberfläche selbst finden sich indes reihenweise liegende kleine Gruppen von dichtliegenden, gut erhaltenen polymorphkernigen Leukocyten, die oft keilförmig ein wenig zwischen die Drüsenschläuche hinabragen (Abb. 1). Das Drüseneipithel ist etwas disloziert, aber überall gut färbbar. An einzelnen Stellen sieht man eingesprengte Tubuli vom Darmdrüsentypus. In der Muscularis mucosae bemerkt man eine leichte ödematos Zersprengung der Muskelemente, und in der Submucosa sind die Gefäße stark blutgefüllt. In den feineren Gefäßverästelungen der Schleimhaut besteht im allgemeinen eine Anreicherung von polymorphkernigen Leukocyten, von denen einzelne Kernzerfall zeigen.

Duodenum: Die Schleimhaut ist hier mehr kadaverös verändert, auch stärker mit Rundzellen infiltriert, zeigt aber sonst keine sicheren Veränderungen außer der schon beim Ventrikel erwähnten intravasculären Leukocytenvermehrung.

Im *Colon* ist die Schleimhaut relativ gut erhalten. Außer einer bedeutenden Hyperämie in der subserösen Schicht zeigt dieser Teil des Darmes nichts von Interesse.

Die gröberen *Gefäße* des Darmkanals weisen leichte Veränderungen (Intima-fibrose) von arteriosklerotischer Natur auf.

Leber: Die acinöse Zeichnung gut erhalten. Diffus verbreitet in jedem Acinus findet sich eine sehr feinkörnige Verfettung, die sich in den zentralen Teilen der Leberzellen hält und optisch einfachbrechend ist. Im Zentrum der Acini sieht man außerdem eine Anhäufung von hellgelbem Abnutzungspigment. An einzelnen Stellen kommen kleine Degenerationsherde im Parenchym vor, wo die Leberzellen eine hochgradige Schwellung mit intensiver Vakuolisierung des Protoplasmas zeigen, so daß sie ein blasenartiges Aussehen haben (Abb. 2). Einzelne kleine Fettkörnchen liegen in den so veränderten Leberzellen, deren Kerne blasser sind als die der übrigen Zellen. Sonst ist das Protoplasma der Leberzellen fein granuliert und zeigt mehrfach perinucleäre Aufhellung. Intercellularargrenzen und intercelluläre Sekretgänge zeichnen sich sehr deutlich ab. Die Wände der größeren Lebergefäß, die Gallengänge sowie das periportale Bindegewebe zeigen nichts Besonderes. Das Parenchym ist im großen und ganzen sehr blutarm.

Bemerkenswert ist dagegen die Beschaffenheit des Blutes in den Lebercapillaren und den Portaästen. Zuerst bemerkt man eine allgemeine starke Leukozytose mit größter Konzentrierung auf die Peripherie der Acini (Abb. 3). Die weißen Blutzellen geben so gut wie alle positive Oxydasereaktion. Nicht alle, aber der größere Teil enthält im Protoplasma dichtgepackte Fetttropfen, die im Polariskop isotrop sind. Die Leukozytenkerne sind hochgradig verändert (Abb. 4). Es ist nicht leicht, in ihnen die Formen wiederzuerkennen, die für die gelappt-kernigen Leukozyten charakteristisch sind. Nur ausnahmsweise zeigen sie diesen Typus ausgebildet.

Offenbar liegen mehrere ineinander übergehende Stadien von Kernveränderung bzw. -zerfall vor. Die meisten Zellen haben ein reichliches Protoplasma sowie eine mehr oder minder runde mononucleäre Kernform mit einer Homogenisierung des Kernchromatins ungefähr wie in einem Lymphocytenkern. (Daß es sich indes nicht um lymphatische Zellen handelt, zeigt die positive Oxydasereaktion.) In der Mitte oder bisweilen etwas exzentrisch tritt dann eine immer größer werdende Kernvakuole auf, die schließlich den Chromatinrest zu einem schmalen Ring oder einer sichelförmigen Figur reduziert. Diese nimmt allmählich ungleichmäßige, zerrissene Konturen an, um sich schließlich in mitosenähnlicher Weise in zwei oder mehr Partien zu teilen, die hierauf in mehr oder minder zahlreiche kleine runde Körnchen zerfallen, die sich mitunter über das ganze Zellprotoplasma verteilen. Das letztere färbt sich mit Eosin oder *Pappenheims* panoptischem Farbgemisch in diffuser Weise dunkelrosa, ohne daß eine Granulierung sichtbar wird, sieht aber dank vorhandenen Kerentrümmern an mehreren Stellen wie basophil punktiert aus. Schließlich lösen sich auch die Kernfragmente auf, und als Rest bleibt ein homogener Protoplasmaklumpen von größerem Umfang als ein rotes Blutkörperchen übrig.

Ähnliche Veränderungen der weißen Blutkörperchen treten auch in den größeren und feineren Portaästen auf, die, wenn sie überhaupt bluthaltig sind, zahlreiche solche Zellen enthalten, an gewissen Stellen in schöner Randstellung. Das Blut in der Vena centralis und den übrigen Lebervenenästen ist auffallend arm an Leukozyten. Die sparsamen hämatogenen Wanderzellen im Portabindengewebe geben Oxydase- und Sudanreaktion, zeigen aber keine der beschriebenen Protoplasma- und Kernveränderungen. Diese scheinen ausschließlich intravasculär in diesem Organ vorzukommen.

Das Hämoglobin der roten Blutkörperchen ist in den Capillaren und den übrigen Lebergefäßen im Plasma gelöst, welches schwach rötlich mit Eosin färbbar ist. Die Blutkörperchenstromata sind deshalb mit Pikrinsäure oder Eosin kaum färbbar. Sie sind übrigens in körnigem Zerfall und Auflösung begriffen, was besonders deutlich in den Lebercapillaren hervortritt, wo man nur ausnahmsweise Erythrocyten mit normaler Farbe und Kontur sieht. Nirgends findet sich indes Fe-haltiges Blutpigment.

Milz: Das Milzgewebe zeigt in vieler Beziehung Bilder, die den Leberveränderungen analog sind. Es besitzt eine in groben Zügen normale Struktur und ist

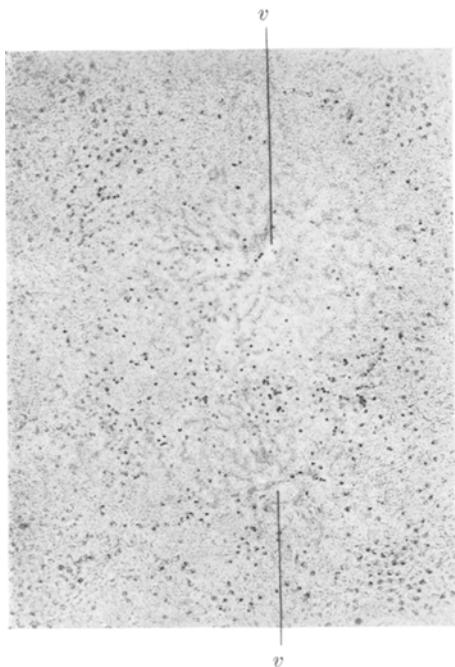


Abb. 3.

Abb. 3. *Leber.* Oxydasereaktion. Leukocytose, vor allem in der Peripherie der Azini. *v* = Vena centralis.

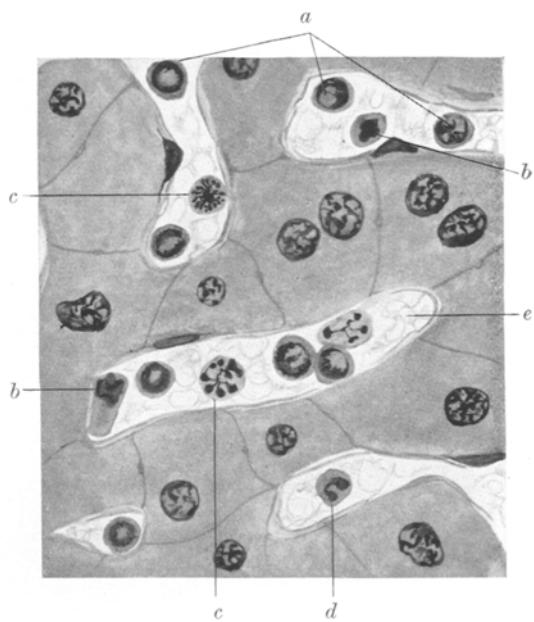


Abb. 4.

Abb. 4. *Leber.* Hämatoxylin-Eozin. Kernveränderungen der intracapillären Leukocyten. *a* = Kernvakuen; *b* = Pyknotische Kerne; *c* = Karyorrhexisähnliche Kernformationen; *d* = Normaler Leukocytenkern; *e* = Blutschatten. Zeichnung mit Zeiss Ok. 7×, Hom. Imm. 90.

überhaupt blutarm, aber sehr reich an oxydasehaltigen Leukocyten, die besonders in perifollikulären Mänteln (Abb. 5) sowie subkapsular angehäuft sind. Sie sind zum großen Teil mit Neutralfett geladen, und ihr Protoplasma hat eine gewisse Affinität zu Eosin, die jedoch nicht an sichtbare Granula gebunden ist. Die Kerne zeigen in großem Umfange ausgesprochene caryorrhektische Bilder, ganz besonders an der Peripherie der Malpighischen Körperchen. Oxydase- und fetthaltige, aber im übrigen nicht deutlich veränderte Wanderzellen kommen auch im Milzbindegewebe vor, vor allem in den äußeren Wandschichten von größeren Gefäßbästen. Die Erythrocyten scheinen vollständig ausgelaugt zu sein und zeichnen sich sehr undeutlich ab. Nirgends sieht man phagocytiertes Zellmaterial. Jede Spur von

eisenhaltigem Blutpigment fehlt. Die Pulpa- und Endothelzellen scheinen sonst unverändert zu sein.

Nieren: Das Parenchym ist außerordentlich gut erhalten und färbbar. Der Blutgehalt ist größer als in Leber und Milz, und die roten Blutkörperchen sind auffallend besser erhalten und färbbar. Oxydasehaltige Leukocyten kommen relativ spärlich in den interstitiellen Capillaren und den Glomerulis vor. Bei einem Vergleich zwischen Oxydase- und Sudanschnitten scheinen sie alle auch fetthaltig zu sein. Die intravasculär liegenden zeichnen sich ferner durch eine schwache Eosinophilie aus, weisen aber keine so ausgesprochenen Zerfallsbilder auf wie in Leber und Milz. Die Glomeruli mit Kapseln scheinen morphologisch intakt. Das Epithel der Tubuli contorti zeigt eine diffuse staubartige Verfettung, und manche Zellen befinden sich in körnigem Zerfall und liegen desquamiert im Lumen. In



Abb. 5. *Milz.* Oxydasereaktion. Leukocytose mit vorwiegend perifollikulärer Lokalisation.

einzelnen Kanalabschnitten sieht man spärliche rote Blutkörperchen. Geringer Grad von Intimasklerose in den größeren Arterienästen. Unbedeutende interstitielle Bindegewebsvermehrung.

Endlich sei als eine Eigentümlichkeit hervorgehoben, daß ein kleinerer Teil der fettgefüllten Leukocyten nach Paraffineinbettung seinen Fettbestand zu behalten scheint, der sich in solchen Schnitten schön mit Cadmium-Sudan färben läßt. Dies ist besonders auffällig in der Leber.

Tödliche Vergiftungsfälle mit Fluorverbindungen sind im allgemeinen sehr selten und haben erst im letzten Jahrzehnt größere Aufmerksamkeit auf sich gezogen. *H. Fischer* hat 1922 eine Zusammenstellung von 8 Fällen veröffentlicht, von denen 6 aus den Jahren 1920—1921 stammen.

Bei diesen war das tödliche Präparat: in 2 Fällen „*Montanin*“, ein Desinfektionsmittel, das ca. 30% Kieselfluorwasserstoffsäure enthält; in 1 Fall reine Fluorwasserstoffsäure, in 1 Fall reines Kieselfluornatrium, in 1 Fall das Rattengift „*Orwin*“, das Kieselfluornatrium enthält, in 1 Fall „*Buttersalz*“, ein fluorsalzhaltiges Konservierungsmittel für Butter, in den übrigen Fällen nicht angegebene Fluorpräparate.

Praktische Anwendung finden Fluorverbindungen teils in der Glasätzungs-, der Email- und der Keramikindustrie, teils und vor allem zu Zwecken der Desinfektion und Hygiene. Auf dem Gebiet der letzteren werden diese Präparate in vielfacher Weise benutzt, z. B. bei bakterieller Desinfektion in Brauereien oder ähnlichen Betrieben und bei Konserverung von Lebensmitteln, ferner zur Ausrottung von schädlichen Insekten und Ungeziefer sowie von anderen Schädlingen, wie Ratten und Mäusen.

Im Ausland (Deutschland, England, Frankreich) besitzt man eine ganze Reihe solcher Fluorpräparate mit verschiedenen Patentnamen, meist für Desinfektionszwecke. In Deutschland kamen sie früher im freien Handel vor, bis sie im Jahre 1926, als man ihre große Giftigkeit erkannte, in die Verordnung über den Verkehr mit Giften aufgenommen wurden (*J. Sedlmeyer*).

In Schweden sind von Rattengiften eine Reihe einheimisch hergestellter Patentpräparate im freien Handel zugelassen, welche gewöhnlich Bariumverbindungen oder Bulbus scillae u. dgl., ausnahmsweise Fluorsalze enthalten. Zu diesen gehört das obenerwähnte Präparat „*Rattoxin*“, das von der Desinfektions-A.-G. Hygien in Stockholm hergestellt wird. (Auf der Originalverpackung findet sich keine Angabe über den giftigen Inhalt, sondern nur in kleinem, wenig in die Augen fallendem Druck der Vermerk: Gefährlich zu verzehren!)

Gewöhnlich sind es wohl Verwechslungen, die zu Vergiftungen mit diesen Stoffen führen. Speziell Rattengifte, die verschiedenen Eßwaren beigemischt sind, können solche Folgen nach sich ziehen. Indes muß man, wie die Mitteilungen in der Literatur lehren, dem Gifte auch eine forensische Bedeutung beimessen, sowohl bei Selbstmord als bei Mord. Unter den von *Fischer* aufgezählten Fällen finden sich 2 Morde und 1 Selbstmord.

Die geringste für den Menschen tödliche Dosis Fluornatrium ist nicht bekannt. *Fischer* gibt an, daß schon 5 g davon Unwohlsein herbeiführen und 10 g unbedingt tödlich wirken. Diese hohen Ziffern stehen in scharfem Gegensatz zu der geringen Dosis in unserem Fall, wo 0,7 g oder jedenfalls nicht wesentlich mehr den Tod herbeiführten. Wie *Fischer* bemerkt, ist es indes nicht unwahrscheinlich, daß die Giftwirkung individuell verschieden ist, was wenigstens bei peroraler Zufuhr auf dem Gehalt an HCl im Magen zur Zeit der Vergiftung beruhen

könne. Die Salzsäure mache nämlich aus dem Salze Fluorwasserstoff-säure frei, deren hohe Toxizität sich so geltend machen könne. Diese Deutung erscheint jedoch vom rein chemischen Standpunkt aus nicht wahrscheinlich, da HCl eine chemisch schwächere Säure ist.

Die oft stürmischen klinischen Symptome bei *akuter Vergiftung* sind teils aus einer lokalen, den Verdauungskanal angreifenden, teils aus einer allgemeinen resorptiven Giftwirkung zu erklären. Die erstgenannten bestehen in Erbrechen, das manchmal blutig ist, ferner in Leibscherzen und Diarrhöen. Als Wirkung einer allgemeinen Giftresorption treten Herzschwäche-symptome, Dyspnoe, Kollaps sowie seltener cerebrale Erscheinungen in Form von Krämpfen oder Sopor auf. Bei letaler Vergiftung erfolgt der Tod gewöhnlich sehr rasch, schon nach einigen wenigen Stunden. Das Sensorium kann bis zuletzt ungetrübt sein. Der biologische Mechanismus der Giftwirkung soll damit zusammenhängen, daß das Fluor die Reaktion der Gewebe und des Blutes sauer macht und durch chemische Affinität den für die cellulären Lebensfunktionen notwendigen Blut- und Gewebekalk bindet.

Trotz der kurzen Krankheitsdauer kann man jedoch bei der Obduktion gewisse Organveränderungen finden, wenn sie auch weder besonders intensiv noch besonders charakteristisch sein sollen. Hier seien nur in Kürze die wichtigsten Angaben über diese Befunde angeführt:

Die lokalen Veränderungen im Verdauungskanal sind in ihrer mäßigeren Entwicklung ein Ausdruck für eine relativ milde und oberflächliche Ätzwirkung auf die Schleimhautteile, die in mehr oder minder intime Berührung mit dem Gift gekommen sind. (Im Prinzip dieselbe Wirkung entsteht in den Luftwegen bei Einatmung flüchtiger Fluorverbindungen.) Bei mäßiger Giftkonzentration hat man Zirkulationsstörungen (Ödeme, Blutungen) und entzündliche Veränderungen in den Schleimhäuten des Verdauungskanals gefunden, vor allem im Magen, in geringerem Grade im Dünndarm, während für das Colon keine solchen Angaben vorliegen. Bei stärkerer Konzentration entsteht fleckweise eine oberflächliche Nekrose mit einer kräftigeren Gewebereaktion in der Umgebung, eventuell mit Geschwürbildung. Der pathologisch-anatomische Befund in diesen Organen ist nicht unähnlich dem bei As- oder Ba-Vergiftung.

Als Folgen einer allgemeinen Resorption hat man eine früh eintretende starke Totenstarre hervorgehoben. Das Leichenblut ist flüssig und dunkel und reagiert sauer. Ferner bemerkt man eine eigentümliche Verteilung desselben, indem die Bauchorgane eine intensive Blutüberfüllung aufweisen, die scharf gegen die anämischen Brusteingeweide und das Gehirn abtlicht. Im zentralen Nervensystem kann man ein starkes Ödem sehen, in den Nieren hat man eine Epitheldegeneration sowie gelegentlich entzündliche und regeneratorische Prozesse beobachtet. In der Leber kann eine feinkörnige Verfettung auftreten. Für Herz und Milz werden bei der akuten Vergiftung keine Veränderungen angegeben, ebensowenig für die Formelemente des Blutes. Bei chemischer Untersuchung läßt sich das Fluorsalz (NaF) im Mageninhalt und je nach der Dauer der Giftwirkung in einer Reihe anderer innerer Organe nachweisen.

Bei der Beurteilung der spezifischen Natur der obenerwähnten Organ- und Gewebeveränderungen muß man, wie sich aus Petris kritischer Untersuchung derselben ergibt, eine gewisse Vorsicht beobachten. So kann die saure Reaktion des Leichenblutes nach Ansicht verschiedener Forscher ebenso gut die Wirkung einer postmortalen Autolyse sein, wenigstens wenn der Befund nicht im Leben erhoben ist. Der in

Kippers Fall beschriebenen „Nekrose und Desquamation“ der Nierenepithelien mißt man ebenfalls weniger Wert bei, da hier kadaveröse Veränderungen nicht für ausgeschlossen erklärt werden können. Geringe Bedeutung hat nach *Petri* auch die erwähnte Lebervorfettung, weil der normale Fettgehalt dieses Organes innerhalb weiter Grenzen wechselt.

Während die übrigen klinischen Symptome gut mit den Obduktionsbefunden im Verdauungskanal in Einklang stehen, lassen sich die Symptome seitens des zentralen Nervensystems schwieriger erklären. Einerseits stellt man sich vor, daß die Ca-bindende Eigenschaft des Fluors die Ursache derselben sein könnte, da ja bekanntlich Kalkmangel im Organismus krampffördernd wirkt, andererseits hat man gemeint, daß schon die bloße Verschiebung des p_H -Wertes in der Richtung einer Säurevermehrung der Gewebe sehr wohl die genannten Symptome hervorrufen könne. Die erstere Auffassung erscheint begründeter, um so mehr, als man experimentell nachgewiesen hat, daß Calciumzufuhr bei fluorvergifteten Tieren die Symptome und die Giftwirkung hemmt.

Fassen wir das Bemerkenswerte zusammen, was sich bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung unseres Falles ergeben hat, so können wir sagen, daß makroskopisch der einzige positive, uns interessierende Obduktionsbefund im oberen Verdauungskanal, vor allem im Magen und Duodenum, lokalisiert war, und zwar in Form einer venösen Hyperämie mit ausgesprochenen Schleimhautblutungen. Bei der mikroskopischen Untersuchung der Organe zeigten sich frische Veränderungen folgender Art: 1. Akute oberflächliche Gastritis mit starker Hyperämie, Blutungen und Ödemen in der Schleimhaut. 2. Eine im allgemeinen sehr feinkörnige Verfettung der Herzmuskelfasern und der zentralen Teile der Leberzellen sowie des Epithels in den gewundenen Kanälen der Nieren. 3. Einzelne kleine Herde im Leberparenchym mit vacuolärer Degeneration. 4. Organleukocytose mit Veränderungen im Protoplasma der Leukocyten (Verfettung, Affinität zu Eosin) und in den Kernen (Vakuolisierung, Pyknose, Caryorrhexis). 5. Ausgesprochene Hämolyse der roten Blutkörperchen in Leber, Milz und Herzmuskel.

Obgleich man zunächst sagen kann, daß die oben aufgeführten mikroskopischen Befunde frischer und akuter Natur sind und insofern wohl mit der akuten Fluorvergiftung in Zusammenhang gebracht werden könnten, muß man in dieser Beziehung doch gewisse Vorbehalte machen:

Der Magenbefund scheint ungefähr mit dem übereinzustimmen, was in ähnlichen Vergiftungsfällen beschrieben worden ist. Bei akuter Vergiftung müssen ja die evtl. auftretenden entzündlichen Infiltrate in der Schleimhaut ein histologisch akutes Gepräge tragen, was bei *Petri* indes nicht deutlich hervortritt, weder in der Beschreibung noch in der beigefügten Abbildung, wo es sich offenbar überwiegend um Rundzellinfiltrate handelt.

In unserem Fall lagen gleichzeitige Zeichen einer chronischen Gastritis vor. Die polymorphkernigen Leukocyteninfiltrate liegen hier jedoch nur ganz nahe der Oberfläche und sind gut abgegrenzt, weshalb wir es für am wahrscheinlichsten halten, daß sie das Resultat einer perakuten (chemisch-toxischen) Reizung sind, wenn man auch eine zufällige Akutisierung der chronischen Gastritis nicht mit voller Sicherheit für ausgeschlossen erklären kann.

Was zweitens die beobachtete feinkörnige Organverfettung betrifft, so muß vor allem ausgesprochen werden, daß diesem Befund hinsichtlich der Leber, obgleich es sich um den relativ ungewöhnlichen zentrozellären diffusen Verbreitungstypus handelt, kaum spezifische Bedeutung beigemessen werden kann. Dies beruht einfach darauf, daß die Leber ja als ein Zentralorgan für den Fettumsatz bezeichnet werden kann, das sowohl auf die qualitative wie auf die quantitative Beschaffenheit der Nahrung leicht mit verschiedenen Formen von Fettablagerung reagiert. Eine Anzahl Autoren rechnet sogar damit, daß eher Fettfreiheit dieses Organs pathologisch ist. Jedenfalls ist es nicht möglich, einen, wie in unserem Fall sehr mäßigen Fettgehalt als sicher abnorm zu bezeichnen (*R. Hanser*).

Ebenso sind die Ansichten über das Vorkommen von Fett im Herzmuskel geteilt, wenngleich die Verhältnisse hier ganz andere sind als in der Leber. Während *Hofbauer*, *Eyselin* u. a. meinen, daß Verfettung der Muskelfasern als Zeichen einer lokalen oder allgemeinen Schädigung zu betrachten sei, fand *Wegelin* eine solche Veränderung auch bei anscheinend völlig gesunden Personen und glaubt, daß dies auf einer physiologischen alimentären Speicherung beruhen könne. In unserem Falle bestanden makroskopisch Anzeichen einer luischen Aortaaffektion, und man kann es wohl nicht für ausgeschlossen erklären, daß die Herzverfettung mit diesem infektiösen Prozeß zu tun hat. Andererseits kann sie unserer Ansicht nach ebensogut durch eine akute Intoxikation verursacht worden sein, da erfahrungsgemäß eine solche Verfettung besonders nach Vergiftungen verschiedener Art auftreten kann.

In bezug auf Nierenepithelverfettung im allgemeinen erklärt *Lubarsch* auf Grund umfassender histologischer Untersuchungen mit Bestimmtheit, daß solche Befunde als pathologisch betrachtet werden müssen, nicht nur, wenn sie, wie es öfter der Fall ist, in den geraden Kanälen und den Schaltstücken beobachtet werden, sondern vor allem auch, wenn sie sich im übrigen Parenchym finden. Er weist ferner darauf hin, daß die Fettablagerung, wie aus experimentellen Untersuchungen hervorgeht, besonders rasch, schon nach einigen Minuten, entstehen kann. Es scheinen also gewisse Gründe für die Annahme vorzuliegen, daß in unserem Fall die äußerst feine und ihrem Charakter nach sehr frische Verfettung der Nierenepithelien mit der Fluorvergiftung in Kausalzusammenhang steht.

Die disseminierten vacuolären Degenerationsherde in der Leber¹ lassen sich kaum anders denn als eine akute Zellschädigung charakterisieren, und allem Anschein nach muß die akute Vergiftung hieran schuld sein.

Ebenso muß man, im wesentlichen auf dem Wege der Ausschließung, die Leukocytose und die eigentümlichen Kern- und Plasmaveränderungen der weißen Blutkörperchen wohl in direkten Zusammenhang mit der Intoxikation bringen.

Die nähere Deutung der Genese der letzterwähnten Schädigung liegt indes nicht so klar auf der Hand. Versuchen wir, die Leukocytenverfettung zu erklären, so sei hier zunächst folgendes angeführt:

Ewig hat spezifische Wirkungen von Fluorsalzen auf den cellularen Stoffwechsel in der Richtung einer Hemmung des glykolytischen Prozesses nachgewiesen. Vielleicht liegt hier etwas Ähnliches vor. Wenn dies der Fall wäre, könnte man sich ja denken, daß eine Nahrungsstockung in den Zellen stattfindet, die zu einer vermehrten Fettbildung aus Kohlehydrat mit einer sichtbaren Fettablagerung in den Leukozyten führen könnte. (Es ist wohl auch nicht unmöglich, diesen Gedankengang auf die obenerwähnten anderen Fettablagerungen anzuwenden.) Die Frage ist nur, ob sich dieser Vorgang in 2–3 Stunden vollziehen kann.

Die eigenartige Änderung der Färbbarkeit der weißen Blutkörperchen im Sine einer Affinität zu Eosin dürfte wohl zweifellos auf einer Änderung des chemischen oder physikalischen Zustandes des Protoplasmas beruhen, die durch Resorption des stark chemisch dissozierten Fluorsalzes entstanden ist. Sicher besteht kein Grund zu der Annahme, daß eine in solchem Falle ganz extrem kräftige eosinophile Leukocytose unabhängig von der Vergiftung oder als eine durch die Vergiftung hervorgerufene Ausschwemmung solcher Zellen aus dem Knochenmark vorgelegen hat.

Die so ausgebreitete Vakuolenbildung und der Zerfall der Leukozytenkerne würden eine rätselhafte Erscheinung bleiben, wenn wir uns hier nicht eine akute exogene Giftwirkung als eine sehr plausible Ursache denken könnten. Ob sich hierbei osmotische oder chemisch-toxische Prozesse geltend machen, läßt sich schwer sagen.

Die Hämolyse der roten Blutkörperchen kann natürlich hier ein postmortales Phänomen sein, aber man müßte alsdann erwarten, daß alle untersuchten Organe, mindestens Magen und Darmkanal, in dieser Be-

¹ Daß es sich hier wirklich um eine vacuoläre Degeneration der Leberzellen, nicht eventuell um eine Glykogenablagerung handelt (für Glykogenfärbung eignete sich dieses Material nicht), ergibt sich schon aus der willkürlichen fokalen Verbreitung und der relativ schlechten Färbbarkeit der Kerne. Solche Degenerationsformen sind gerade bei exogenen Vergiftungen verschiedener Art nicht ungewöhnlich (*B. Fischer*).

ziehung dasselbe Bild geboten hätten. Es ist wahrscheinlicher, daß wir es auch hier mit einer Fluorgiftwirkung in Form einer starken Blutacidose zu tun haben.

Da wir ja allem Anschein nach in dem vom Magen und Darm kommenden Portablut mit einer stärkeren Giftkonzentration rechnen müssen, so ist es verständlich, daß vor allem in den Lebercapillaren sowohl die Hämolyse als die Kernveränderungen am ausgesprochensten sein können. Dazu wird vermutlich ein großer Teil der so geschädigten Blutzellen sowohl in diesem Organ wie besonders in der Milz auch zurückgehalten, deren reticuloendothelialer Apparat eine reinigende und aufsaugende Aufgabe gegenüber Zellzerfall aller Art hat. Eine Bildung von Hämosiderinpigment oder eine phagocytäre Tätigkeit konnte natürlich in der kurzen Zeit nicht stattfinden. Ebenso wurden nirgends krystallinische Niederschläge beobachtet, die als Fluorecalcium gedeutet werden könnten, entsprechend den Befunden von *Brandl* und *Tappeiner* bei experimenteller chronischer Fluorvergiftung.

Es ist bemerkenswert, daß die vorstehend beschriebenen Blutzellschädigungen teilweise auch bei einer anderen Halogenvergiftung angetroffen worden sind, nämlich bei Vergiftung mit Chlorkali. Außer der Hämolyse hat man bei dieser seit langem eine neutrophile, polynucleäre Leukocytose konstatiert, die dem Zweck dienen soll, durch Phagocytose zerfallenes Blutzellmaterial zu beseitigen. Im Gegensatz zu unserem Fall scheinen sich indes bei Chlorkalivergiftung die eosinophilen Zellen kurz vor dem Tode hochgradig zu vermindern oder zu verschwinden (*Gaisböck* u. a.). Ferner hat man eine Schwellung und beginnenden Zerfall polymorphkerniger Leukocyten sowie die zuerst von *H. Hirschfeld* beschriebenen „Kugelkernleukocyten“ mit einem oder mehreren scharf konturierten, dunklen, homogenen Kernen gefunden, die an Normoblastenkerne erinnern, aber kleiner sind. Gleichartige Bilder sowie von dem soeben erwähnten Autor ebenfalls beschriebene Kernvakuolisierungen fanden sich auch in unserem Fall. Eigenartig ist bei der Chlorkalivergiftung das Auftreten der sog. *Ehrlichschen Pseudolymphocyten*, kleiner Zellen mit rundem Kern und neutrophilem Protoplasma, die ihrem Aussehen nach zwischen einem Lymphocyt und einem Myelocyt stehen und nach *Hirschfeld* aus zerfallenen „Kugelkernzellen“ hervorgehen. Die in unserem Fall vorhandenen mononucleären und zugleich vacuolisierten eosinophilen Zellen, die vor allem in den Lebercapillaren vorkommen, wagen wir nicht ohne weiteres der soeben erwähnten Zellvariante gleichzustellen, obgleich Übereinstimmungen zwischen ihnen vorhanden sind. Diese Leukocytenveränderungen sollen nach *Hirschfeld* nicht so sehr auf direkter Giftwirkung beruhen, als vielmehr auf einer lebhaften phagocytären Tätigkeit im strömenden Blute. Die Vakuolen sollen nach dieser Ansicht Hohlräume sein, in denen sich auf-

genommene Zelltrümmer befanden. Die genannten Zellschädigungen erscheinen jedenfalls nicht spezifisch für Chlorkalivergiftung (*Lange*) und dürften dies wohl auch nicht bei der vorliegenden Fluorvergiftung sein, obschon sie trotz ihrer auffälligen Natur unseres Wissens bisher nicht aus hämatologisch und histologisch untersuchten Fällen dieser Vergiftungsart bekannt sind.

Zusammenfassung.

Beschreibung eines Falles von akuter letaler Vergiftung infolge des selbstmörderischen Genusses eines Kieselfluornatrium enthaltenden Rattengiftes „Rattoxin“. Die tödliche Dosis konnte nicht genau bestimmt werden, betrug aber wahrscheinlich ungefähr 1 g. Der höchstens $3\frac{1}{2}$ Stunden dauernde Krankheitsverlauf war durch heftige Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Krämpfe und Sopor gekennzeichnet. Bei der Obduktion wurde im Magen und Duodenum eine Stauungshyperämie mit Blutungen festgestellt. Mikroskopisch außerdem oberflächliche eitrige Infiltrate in der Magenschleimhaut. Ferner fanden sich eine frische, feinkörnige Verfettung des Herzmuskels, der Leberzellen und des Epithels in den gewundenen Kanälchen der Nieren, allgemeine Organleukocytose in Herz, Leber, Milz und Nieren, kleinere Degenerationsherde in der Leber sowie Kern- und Protoplasmaveränderungen, vor allem in den intravasculären Leukozyten sowie hämolytischer Zerfall der roten Blutkörperchen.

Literaturverzeichnis.

- Brandl u. Tappeiner*, zit. nach *Petri*. — *Ewig*, Klin. Wschr. **1929**, 839. — *Eyselin*, Virchows Arch. **218** (1914). — *Fischer, B.*, Frankf. Z. Path. **28**, 201 (1922). — *Fischer, H.*, Dtsch. Z. gerichtl. Med. **1**, 401 (1922). — *Gaisböck*, Med. Klin. **8**, 2 (1912). — *Hanser, R.*, In Henke-Lubarsch, Handbuch **5**, **1**. — *Hirschfeld, H.*, Fol. haemat. (Lpz.) **5** (1908). — *Hofbauer*, Anat. Anz. **27** (1905). — *Kipper*, zit. nach *Petri*. — *Lange, F.*, Med. Klin. **5**, 2 (1909). — *Lubarsch, O.*, In Henke-Lubarsch, Handbuch **6**, **1**. — *Petri, E.*, In Henke-Lubarsch, Handbuch **10**. — *Sedlmeyer*, Dtsch. Z. gerichtl. Med. **15** (1930). — *Wegelin*, Berl. klin. Wschr. **1913**, 2125. — Im übrigen siehe die Literatur bei *E. Petri*.
-