

(Aus dem Institut für gerichtliche Medizin an der Universität Berlin [Vorstand: Geheimrat Prof. Dr. *F. Strassmann*] und aus dem Institut für gerichtliche Medizin an der Universität Padua [Vorstand: Prof. Dr. *A. Cevidalli*].)

## Zur Kenntnis der experimentellen Fluornatriumvergiftung.

Von

Dr. *Amedeo Dalla Volta*, Padua.

Die Wirkung der Flußsäure und der Kieselfluorwasserstoffsäure als Ätzgifte ist bekannt; überdies sind vom pharmakologischen und gerichtsarztlichen Standpunkt unter ihren Salzen, hauptsächlich das Fluornatrium und das Kieselfluornatrium zu erwähnen.

*H. Fischer*<sup>1)</sup> bemerkt in einer neuen Arbeit, daß die Vergiftungen mit Fluornatrium in der Literatur bis vor kurzer Zeit fast unbekannt waren, Vergiftungen mit Flußsäureverbindungen aber nicht besonders selten sind, sowohl als Selbstmord wie als Unfall oder sogar als Mittel zum Morde. *Fischer* selbst vermochte 8 Fälle zusammenzustellen.

Beachtenswert sind die in einigen Gegenden Österreichs ziemlich häufigen zufälligen Vergiftungen mit Flußsäure durch das flüssige Nebenprodukt (Montanin) der keramischen Industrie, die auch von *Kratter*<sup>2)</sup> erwähnt werden.

Die pharmakologische Wirkung des Fluornatriums wurde gründlich von *Tappeiner*<sup>3)</sup> und von *Schulz*<sup>4)</sup> studiert. In dieser Hinsicht kann man eine örtliche und eine allgemeine Wirkung unterscheiden.

Die allgemeine Symptomatologie der Vergiftung kennzeichnet sich durch Speichelfluß, Tränensekretion, heftiges Erbrechen, Diurese, Zittern. Überdies fallen der Sopor und die Schwäche auf, welche auf eine Lähmung der vasomotorischen Nervenzentren hinweisen, während durch die Erregung der Nervenzentren sich örtliche und allgemeine klonisch-

<sup>1)</sup> *H. Fischer*, Über Fluornatriumvergiftung. Dtsch. Zeitschr. f. d. ges. gerichtl. Med. **1**. 1922.

<sup>2)</sup> *J. Kratter*, Lehrbuch d. gerichtl. Medizin. 2. Aufl. 1. Bd. Stuttgart 1921.

<sup>3)</sup> *H. Tappeiner*, Zur Kenntnis der Wirkung des Fluornatriums. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **25**. 1889. — 2. Mitteilung über die Wirkungen des Fluornatrium. Ibidem **27**. 1890.

<sup>4)</sup> *H. Schulz*, Untersuchungen über die Wirkung des Fluornatriums und der Flußsäure. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **25**. 1889. S. auch *L. Sabbatani*, Funzione biologica del Calcio. Memorie della R. Accademia delle Scienze di Torino S. 2. **54**. 1904.

tonische Krämpfe einstellen, nicht selten von solcher Heftigkeit, daß sie das ganze Bild der Vergiftung beherrschen. Die Atmung beschleunigt und vertieft sich, mit darauffolgender Lähmung. Der Tod tritt durch Lähmung des vasomotorischen Zentrums ein. Das Herz ist das „*ultimum moriens*“<sup>1)</sup>.

Örtlich ruft das Fluornatrium Entzündungen der Schleimhäute hervor. Seine langdauernde Einwirkung hat nekrotische Prozesse der Gewebe zur Folge.

Unsere Versuche, welche sich auf die experimentelle Vergiftung einiger Säugetiere beziehen, wurden hauptsächlich als Beitrag zu unseren in manchen Teilen mangelhaften Kenntnissen einiger am wenigsten studierten pathologisch-histologischen Veränderungen bei der Fluornatriumvergiftung ausgeführt.

In einigen Versuchen haben wir das Gift durch die Magensonde gegeben:

1. Katze ♀, von 2250 g; mittels Magensonde werden in den nüchternen Magen 1,5 g Fluornatrium (in 2proz. Lösung; 0,66 g pro Kilogramm Gewicht des Tieres) eingeführt. 6 Min. nach der Einführung bemerkt man starken Speichelfluß, Erbrechen, Unruhe, nach ungefähr  $\frac{1}{4}$  St. Krämpfe, die rasch aufeinanderfolgen und bald besteht die für diese Vergiftung charakteristische Symptomatologie in allen ihren Einzelheiten. Das Tier ist am folgenden Morgen schon erholt und frißt gut. Nach einer subcutanen Injektion von 1 g Fluornatrium (in 2proz. Lösung; 0,44 g pro Kilogramm Gewicht des Tieres) stirbt das Tier nach einer Stunde unter heftigen Krämpfen.

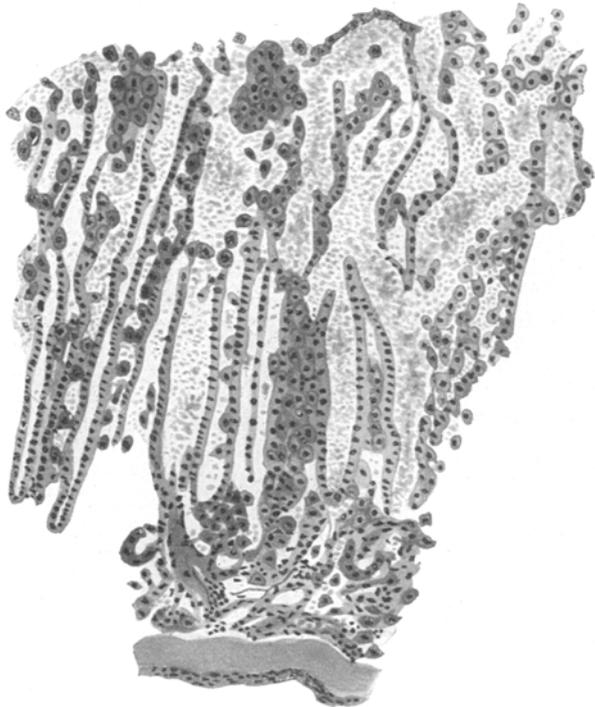


Abb. 1. Längsschnitt durch die Magenschleimhaut einer mit Fluornatrium vergifteten Katze.

<sup>1)</sup> Nach *Tappeiner* ist die letale Dose für Säugetiere, bei oraler Zuführung, 0,5 g pro Kilogramm Gewicht; subcutan oder endovenös eingeführt, verursachen schon 0,15 g pro Kilogramm den Tod. Das Erbrechen hat sicherlich einen Einfluß auf die Dosierung des Giftes.

Sofort nach dem Tode wurde die Sektion ausgeführt.

Lungen emphysematös, besonders an den Rändern, ziemlich blutreich. Das Herz enthält rechts und links wenig flüssiges Blut. Trachea blaß, Speiseröhre normal. Vordere und hintere Magenwand stark gerötet. Dünn- und Dickdarm sind mit einer breiartigen Masse gefüllt. Die Nieren erscheinen nur leicht gerötet. In der Harnblase wenig trüber und eiweißhaltiger Harn.

Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigen besonderes Interesse Schnitte der Magenwand (Abb. 1 u. 2). Die Verätzungen liegen mit Ausnahme einiger unbeschränkter Teile in der *Tunica mucosa*, und zwar an jenen Stellen, die schon bei der makroskopischen Untersuchung mehr oder weniger stark gerötet erschienen. Die Gefäße der Schleimhaut sind im allgemeinen unverhältnismäßig stark erweitert; besonders zahlreiche Blutungen bestehen zwischen den Maschen der *Tunica propria*. Wahre *Lacunae venosae* heben einerseits das Schleimhautepithel



Abb. 2. Schräger Querschnitt durch einige durch Bluterguß dissoziierte Drüsen.

ab, sitzen andererseits in den Zwischenräumen zwischen den Drüsen. Selten gelangen sie bis zur *Muscularis mucosae*, ausnahmsweise zur *Submucosa*. Die Zellelemente der Mucosa sind nicht stark verändert, die Zellkerne erhalten, mit Ausnahme des Schleimhautepithels, welches oft so stark verändert ist, daß sich die Zeichnung der Zellkerne, die sich im basalen Teile befinden, nicht unterscheiden läßt, während das Protoplasma in einen Haufen von Detritus verwandelt ist. Wo die Veränderungen der Mucosa sich stärker bemerkbar machen, ist das Epithel der obersten Schichten verloren gegangen, doch erstreckt sich dieser Verlust nur ausnahmsweise und für kurze Strecken auf die übrigen tiefer gelegenen Zellschichten.

In der *Muscularis* haben wir bloß in einer beschränkten Zone erhebliche Blutergüsse vorgefunden.

Die *Serosa* zeigt keine erwähnenswerten Veränderungen.

Unsere Abbildungen zeigen das interessante Bild der beschriebenen Veränderungen der Schleimhaut.

Die übrigen Organe erweisen sich bei der mikroskopischen Untersuchung nicht wesentlich verändert; nur in den Nieren finden sich die Zeichen einer mäßigen Hyperämie und eine leichte Trübung in den Zellen der Harnkanälchen.

2. Kaninchen, ♂, von 1600 g. Mittels Magensonde werden 7,5 cem einer 2proz. Fluornatriumlösung (0,1 NaFl pro Kilogramm) in den Magen eingeführt. Nach 3 Tagen werden, da inzwischen das Kaninchen keine sichtbaren Zeichen von Vergiftung gegeben hat, wieder mittels Magensonde 15 g derselben Fluornatriumlösung (0,2 NaFl pro Kilogramm) eingeführt, welche starke Mattigkeit und, einige Zeit nach der Einführung, erheblichen Speichelfluß hervorrufen. Nach 10 Tagen, nachdem konstatiert worden war, daß das Gewicht des Tieres nicht abgenommen hatte, wurden mittels Magensonde nochmals 18 g Fluornatriumlösung eingeführt (0,25 NaFl pro Kilogramm). Das Tier kommt 2 St. 5 Min. nach der Einführung des Giftes unter Krämpfen, Schmerzen, Schreien zu Tode.

Bei der sofort nach dem Tode ausgeführten Sektion bemerkt man: Lungen blutreich; Herz bei Öffnung des Brustkorbes noch schlagend; rechter Ventrikel

mit wenig flüssigem Blut, linker Ventrikel mit flüssigem Blut gefüllt. Beide Vorhöfe enthalten wenig flüssiges Blut; Luftröhre injiziert; Magen voll, mit heftig geröteter Schleimhaut; in der kleinen Magenkurvatur und in der hinteren Magenwand eine große Zahl von Blutergüssen, von Schleim bedeckt, Schleimhaut ödematös, besonders in den den Falten entsprechenden Teilen. Im Dünndarm Schleim und flüssiger Kot; Dickdarm überfüllt. Leber blutreich mit Coccidiose. Milz hyperämisch. Leichte Hyperämie der Nieren. Harnblase mit eiweißhaltigem Harn gefüllt.

Die mikroskopische Untersuchung von Schnitten der Nieren ergibt nur eine leichte Hyperämie. Mikroskopische Schnitte der Magenwand zeigen reichlich Blutergüsse der *Tunica mucosa*, in einigen Punkten in Form von kleinen blut-erfüllten Räumen von analogem Charakter der für die Magenwand der Katze beschriebenen, ohne daß sich Hohlräume unter der Schleimhaut bilden. Die übrigen Schichten der Magenwand zeigen nichts Besonderes.

3. Kaninchen, ♀, von 1500 g; es werden mittels Magensonde 7,5 g einer 2proz. Fluornatriumlösung in den Magen eingeführt (0,1 g pro Kilogramm). Man bemerkt keine sichtbare Wirkung. Nach 2 Tagen werden in den Magen 15 g derselben Lösung eingeführt (0,2 g NaFl pro Kilogramm). Das Kaninchen gibt Zeichen von Übelsein. Nach 2 Tagen werden von derselben Lösung 22,5 g eingeführt (0,3 g NaFl pro Kilogramm). Das Tier wird 29 St. nach der Einführung des Giftes tot aufgefunden. Die Obduktion wird ungefähr 12 St. nach dem Tode vorgenommen. Die Totenstarre war sehr ausgesprochen vorhanden. Beide Lungen erscheinen blutreich. Im unteren Abschnitt des linken Unterlappens sieht man einen kleinen Bluterguß. Das Herz zeigt folgende Eigenschaften: rechter Vorhof ganz mit roten Gerinnseln angefüllt, wenig flüssiges Blut im rechten Ventrikel. Im linken Ventrikel und Vorhof und in der Arteria pulmonalis Speckgerinnsel. Im Rachen ziemlich viel Gras. Speiseröhre leicht gerötet. Ausgebreitete Rötung der vorderen und hinteren Magenwand, die schon außen durchscheint. Leber blutreich. Milz hyperämisch. Nicht besonders ausgesprochene Hyperämie der Nieren. In der Harnblase ziemlich viel eiweißhaltiger Harn.

Der histologische Befund entspricht dem für das oben erwähnte Kaninchen beschriebenen.

Wir wollen es unterlassen, noch einmal die Symptome dieser Vergiftung zu erwähnen, um statt dessen die *Obduktionsergebnisse jener Fälle, in welcher das Gift mittels einer Magensonde eingeführt worden war*, kurz zu wiederholen:

Die Lungen zeigen keine besonderen Veränderungen, mit Ausnahme jener Fälle, in welchen beschränkte Blutaustritte zu finden sind. Die Schleimhaut der Luftröhre ist am ehesten stark injiziert. Die wichtigsten Veränderungen betreffen die Bauchorgane, welche durchweg sehr blutreich erscheinen. Den wichtigsten Befund bei Einführung des Giftes mit der Magensonde bietet der Magen, dessen Schleimhaut mehr oder weniger stark gerötet ist. Bei der histologischen Untersuchung bemerkt man besonders: Veränderungen der *Tunica mucosa*, sehr selten der *Muscularis* oder der *Serosa*. Hauptsächlich verändert ist das Schleimhautepithel, manchmal mit wirklichem Substanzverluste. Die Gefäße der Schleimhaut sind stark erweitert, sehr zahlreich die Blutaustritte, besonders zwischen den Magendrüssen. Sogar die Zellen der Drüsen

können in den schwersten Fällen verändert sein. Der Zwölffingerdarm ist gewöhnlich im obersten Abschnitt gerötet. Beginnende Nephritis und eiweißhaltiger Harn<sup>1)</sup>.

Das subcutan injizierte Fluornatrium verursacht, abgesehen von der allgemeinen Wirkung, örtliche Entzündungsprozesse verschiedenen Grades und Abscesse, die *Tappeiner*<sup>2)</sup> schon beschrieben hat. Er sagt: „Subcutane Injektionen haben nicht selten Entzündungen und Abscesse der Applikationsstelle zur Folge.“ Dieser Autor hat jedoch gründliche Beobachtungen nur über die örtliche Wirkung am Auge des Kaninchens angestellt.

Unsere Beobachtungen darüber wurden an Meerschweinchen gemacht, welchen subcutan eine allmählich immer größere Giftdosis injiziert wurde.

Wir entnehmen unserem Protokoll:

4. Meerschweinchen, ♂, 250 g schwer. Mit einer Pravazspritze wird in das subcutane Gewebe der Bauchgegend  $\frac{1}{2}$  ccm 2proz. (0,04 pro Kilogramm) Fluornatriumlösung injiziert, wodurch leichte örtliche Entzündungserscheinungen hervorgerufen werden. Nach 2 Tagen, nachdem die örtliche Entzündung noch nicht abgelaufen war, wird 1 ccm (0,08 pro Kilogramm) derselben Lösung injiziert. Nach 5 Tagen, nachdem sich am Orte der zweiten Injektion ein Schorf entwickelt hatte, wird die Injektion mit 1,5 ccm (0,12 pro Kilogramm) Lösung wiederholt. Das Tier stirbt nach 45 St.; deutliche Zeichen einer bedeutenden Entzündung an der Abdominalwand um die Injektionsstelle und Schorfbildung.

Der der zweiten Injektion entsprechende Schorf hat nach der Abstoßung ein tiefes Geschwür hinterlassen. Bei der nach 12 St. vorgenommenen Obduktion besteht in den verschiedenen Muskelgruppen ausgesprochene Totenstarre.

Bei der Brusteröffnung ergeben sich Blutaustritte beschränkten Umfanges am Ober- und Mittellappen der rechten Lunge. Das Herz enthält eine kleine Menge Blutgerinnsel. Von den Abdominaleingeweidern enthält der Magen wenig Flüssigkeit, die Schleimhaut ist hyperämisch. Duodenum stark hyperämisch, wie auch streckenweise der übrige Dünndarm, welcher nur spärlichen und flüssigen Inhalt besitzt. Dickdarm stark gefüllt. Milz blutreich. Nieren hyperämisch. Harnblase von eiweißreichem Urin gefüllt und gespannt. Kein Zeichen von Bauchfellentzündung. Die vordere Abdominalwand erscheint verdickt wie eine Schwarte und von einem breiten Entzündungsprozesse infiltriert. Ich habe auf die Geschwürentwicklung und auf das Vorhandensein der Schorfe schon hingewiesen.

5. Meerschweinchen, ♂, von 350 g; mit einer Pravazspritze wird in das subcutanen Gewebe der Bauchgegend ein halber Kubikzentimeter (0,028 pro Kilo-

<sup>1)</sup> Bei einigen Versuchen über die Wirkung der Fluornatriumvergiftung bei Meerschweinchen und Kaninchen fand *Piotti* manchmal eine fettige Entartung der Leber; im Blut nur eine geringe Verminderung der roten Blutkörperchen; in dem von ihm feineren histologischen Untersuchungen unterzogenen Nervensystem fand er keinen besonders charakteristischen Befund außer einer stärkeren Hyperämie sämtlicher Blutgefäße (*G. Piotti*, Dell' influenza che esercita il fluoruro di sodio sui vari organi. Bull. delle Scienze Mediche d. Società Medico-Chirurgica di Bologna. S. 7. 4. 1893.).

<sup>2)</sup> *H. Tappeiner*, 2. Mitteilung über die Wirkungen des Fluornatrium. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 27, S. 108—109. 1890.

gramm) einer 2proz. Fluornatriumlösung injiziert; nach Tagesfrist wird die Injektion mit 1 cem derselben Lösung wiederholt; nach einem Tage wird eine dritte Injektion von  $1\frac{1}{2}$  cem vorgenommen. Nach 6 Tagen stirbt das Tier eines sehr langsamen Todes mit Darmprolaps durch eine Öffnung in der Bauchwand, durch die nekrotisierende Wirkung des Giftes verursacht.

Das Tier wird eine halbe Stunde nach dem Tode seziiert, und es ergeben sich folgende Tatsachen: Keine Totenstarre; Lungen blutarm, Herz mit wenig Blut, im linken Ventrikel einige Gerinnsel. Der Darm ist durch eine Öffnung in der Bauchwand vorgefallen, welche von tiefen und weiten sekretorisch belegten Geschwüren verursacht ist. Das Gewebe der Abdominalwand ist infolge des Entzündungsprozesses verdickt und nekrotisiert, bildet um den ausgetretenen Darm eine Art Bruchsackhals. Zeichen einer wahren Peritonitis sind nicht bemerkbar. Die Leber ist mit einem kleinen Teil ihrer Oberfläche (in der Nähe des Randes) an der Bauchwand verklebt. Der halbleere Magen zeigt bei der äußeren Untersuchung eine ausgebreitete nekrotisierte Zone, den tiefen Verätzungen der gegenüberliegenden Bauchwand entsprechend. Der Darm zeigt außer den prolapierten und stark injizierten Sehlingen keine bemerkenswerten Veränderungen, wenig halbflüssigen Inhalt. Nieren hyperämisch. In der Harnblase befindet sich nicht genügend Harn zur Untersuchung.

Kurz zusammengefaßt ist also die *lokale Wirkung des Fluornatriums* infolge von Injektionen im subcutanen Gewebe der Abdominalwand:

1. Sehr kleine Dosen rufen in kurzer Zeit Rötung und Schwellung der Haut hervor; dieser folgt
2. eine Exsudation durch die Haut selbst, die in leichteren Fällen innerhalb 24 Stunden verschwindet, und der eine Verhärtung und Infiltration der Bauchwand an der Injektionsstelle folgt.
3. Wenn die Injektionen mehrmals wiederholt werden, nimmt die Bauchwand eine harte Konsistenz an. Nicht selten springt in solchen Fällen die Haut auf und es bilden sich mehr oder minder tiefe Geschwüre.
4. Diese Geschwüre sind von dicken, schwärzlichen Schorfen bedeckt.
5. Wenn der nekrotische Prozeß sich in die verschiedenen Schichten der Abdominalwand vertieft und der Tod nicht durch die Allgemeinwirkung des Giftes verursacht wird, kann die Wand selbst einreißen, die Därme können prolabieren und
6. der Tod durch Schock oder Peritonitis eintreten.

---

[Es drängt mich, Herrn Geheimrat Prof. *Fritz Strassmann*, meinen innigsten Dank für die Gastfreundschaft in seinem Institute auszusprechen, wo die Tierversuche ausgeführt wurden, und zugleich Herrn Dr. *Georg Strassmann*, der mir bei meiner Arbeit behilflich gewesen ist, herzlichst zu danken].

---