

## 6. Toxikologie

### L. BREITENECKER (Wien): Historöntgenographische Untersuchungen bei Schwermetallvergiftungen. (Mit 11 Textabbildungen.)

Wir haben 1958 in Zürich über historöntgenographische Untersuchungen bei Silikose berichtet und wollen nunmehr unsere Erfahrungen mit dieser Methode bei Untersuchungen von Schwermetallvergiftungen mitteilen.

Die Untersuchungen umfassen einen Fall von Thorotrastvergiftung, den Frau MAYER-OBIDITSCH 1953, noch zu Lebzeiten des Patienten, veröffentlicht hat, weiters einen Fall von Argyrose über den vom klinischen Standpunkt NIEBAUER berichtet wird, ferner einen Fall von Sublimatvergiftung und schließlich einen Fall von Thalliumvergiftung.

Die *Thorotrastvergiftung* betraf einen 85jährigen Mann, der 1955 verschied.

Bei ihm wurde 1940 wegen einer Durchblutungsstörung eine Arteriographie mit Thorotrast an der rechten Arteria femoralis durchgeführt. 10 Jahre später wurde wegen teilweisem Verschlussikterus und Tumorverdacht eine Schrumpfgallenblase entfernt und dabei eine Probe-Excision aus der vergrößerten derben Leber entnommen. Das Thorotrast konnte nach Aufziehen der histologischen Schnitte auf Illford-C<sub>2</sub>-Kernplatten durch die ausgehenden  $\alpha$ -Strahlungen, die sich als schwarze Linie dokumentieren, nachgewiesen werden. Der Kranke war dann bis zu seinem Tode beschwerdefrei. Bei der Leichenöffnung (Prot.-Nr.250298/588)<sup>1</sup> fand sich auszugsweise eine allgemeine schwere Arteriosklerose, Altersblähung der Lungen mit eitrigem Luftröhrenkatarrh, die Leber war verkleinert, zeigte eine verdickte Kapsel, fein gehöckerte Oberfläche und im Gewebe fanden sich verstreute, kleinste gelbe Herdchen von Thorotrast. Solche waren auch in der verkleinerten Milz und in den vergrößerten Lymphknoten an der Leberpforte und im kleinen Netz nachzuweisen. Über einem dieser Lymphknoten fand sich ein Duodenalgeschwür mit gedeckter Perforation.

Aus der histologischen Untersuchung (R.P. 131/55) seien nur die Befunde in der Leber herausgegriffen. Die Struktur der Leber war nicht wesentlich verändert, die periportalen Felder aber verbreitert. Das Bindegewebe war fibrös und hyalin umgewandelt und enthielt intra- und extracelluläre umfängliche Einlagerungen glänzender Körnchen und Schollen, die als Thorotrast-Ablagerungen angesprochen wurden. Solche Körnchen waren auch in der Wand der Pfortaderäste, sowie in den Endothelzellen der Arteria hepatica und der Lymphgefäße erkennbar. Die Äste der Vena hepatica zeigten fibröse Verbreiterung der Wände mit ausgedehnter Thorotrastablagerung vorwiegend in den äußeren Schichten. Die Leberzellkerne wiesen schwere degenerative Veränderungen, das Plasma kleintropfige Verfettung auf. Spärlich waren in den Leberzellen auch auf Thorotrast verdächtige Körnchen zu sehen, die sich reichlicher in den vermehrten Kupfferschen Sternzellen fanden.

Zur chemischen Untersuchung wurden unserem Institut Blut, Galle, Muskel, Knochen, ferner Herz, Lunge, Lymphknoten, Milz, Leber, Nieren und Darm übermittelt und, nach dem Prozentgehalt in bezug auf Frischgewicht gereiht, in den

---

<sup>1</sup> Für die Überlassung der Befunde danke ich Herrn Prof. Dr. HERRMANN CHIARI.

Lymphknoten, der Milz und der Leber große Mengen Thorotrast spektrochemisch und durch Strahlungsmessung nachgewiesen, während in Knochen, Lungen und Nieren nur geringe Mengen durch Strahlungsmessung festgestellt werden konnten,

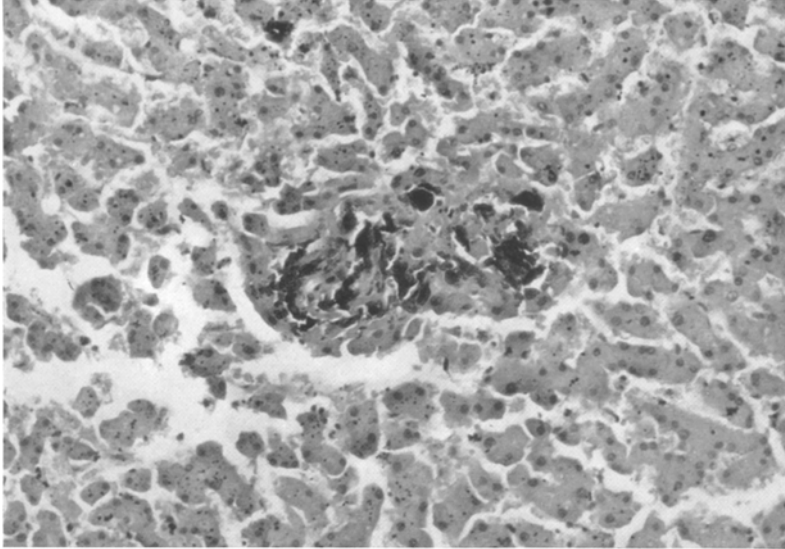


Abb. 1. Leber, periportales Feld mit Thorotrasteinlagerungen, basophil-dunkler gefärbte Leberzellen und Zellen mit Körncheneinlagerungen. Vergr.: Obj.  $16 \times 1,25 \times 3,2 \times 0,9$ ; Hämalaun-Eosin

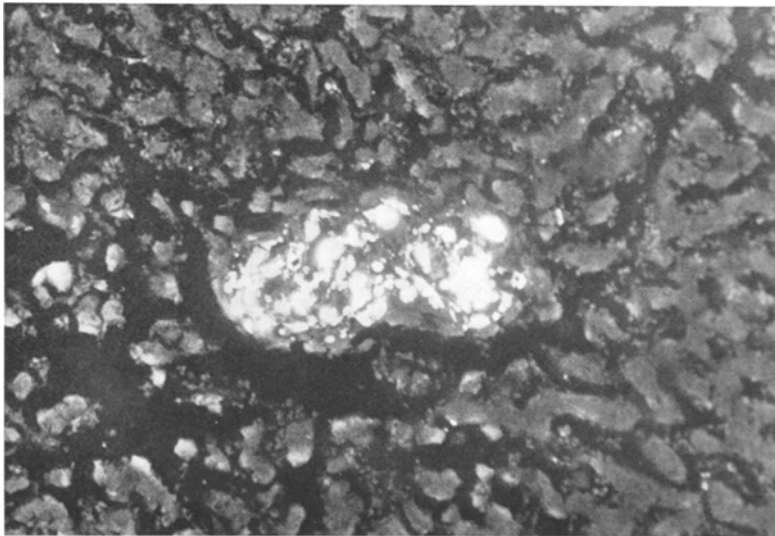


Abb. 2. Leber, gleiche Stelle im Historöntgenogramm. Die Thorotrasteinlagerungen zeigen hochgradige Absorption, die dunkler gefärbten Leberzellen stärkerer Absorption, die Körncheneinlagerungen nicht absorbierend, somit nicht von Thorotrast herrührend, sondern Pigmentkörnchen. Gleiche Vergr., Bel. 3 KV, 3,5 mA; 15 min

die übrigen Proben zeigten so geringe Strahlung, daß eine Mengenbestimmung nur annähernd möglich war. Hierüber wird MACHATA ausführlich berichten.

Wir wählten für unsere Untersuchungen vorerst die Leber mit erwiesenermaßen hohem Gehalt an Thorotrast aus, um die Lokalisation der eingelagerten Körnchen und ihre Differenzierung gegenüber Gallenpigment und Lipofuscin zur Darstellung zu bringen, die färberisch und fluoreszenz-mikroskopisch nicht einwandfrei möglich war.

Zur besseren Veranschaulichung sei das Photogramm des mit Hämalaun-Eosin gefärbten Schnittes und das Historöntgenogramm des gleichen Schnittes gegenübergestellt (Abb. 1 und 2).

Bei Hämalaun-Eosinfärbung finden sich in dem periportalen Feld schwarz erscheinende Massen eingelagert, wie sie früher schon beschrieben wurden. Außerdem sieht man dunkler gefärbte Leberzellen und in zahlreichen Zellen schwarze Pünktchen, einzeln oder in Gruppen stehend, von denen die plumperen Thorotrastkörnchen ähneln (Abb. 1).

Im Historöntgenogramm (Abb. 2) erweisen sich die dunkleren Massen in den periportalen Feldern als stärker strahlenabsorbierende Substanz — als Thorotrast, wie auf anderem Wege nachgewiesen wurde — während die schwarzen Körnchen in den Leberzellen nur einzeln Röntgenstrahlen absorbieren und sich so als Einlagerungen anderer Art erweisen. Bemerkenswert sind aber die stark strahlenabsorbierenden Leberzellen, die im H.-E.-Schnitt basophil dunkler gefärbt sind. In ihnen sind keine Körnchen nachweisbar, so daß man annehmen muß, daß hier eine Veränderung im Plasma vorliegt. Ob dies gelöstes Thorium ist oder eine Veränderung der Eiweißkörper mit anderem Molekulargewicht, wird erst untersucht werden müssen. Wir haben seinerzeit auf den gleichen Umstand beim verschieden stark strahlenabsorbierenden Bindegewebe der Silikoseknötchen hingewiesen.

Der zweite Fall betrifft eine *Argyrose* bei einer 78jährigen Frau, die seit 1954 an einem Pemphigus der Mundschleimhaut und der Augen mit Erblindung litt.

Sie erhielt Pinselungen mit Collargol, worauf sich 2 Jahre später eine Argyrose der Haut einstellte. Daneben litt sie an Diabetes, Herzmuskelschaden, allgemeiner Auszehrung und starb am 18. 4. 59 nach Auftreten einer Lungenentzündung an Herzlähmung.

Die Leichenöffnung (Prot. 259087/675)<sup>1</sup> ergab auszugsweise: Erhebliche Abmagerung und deutliche Grauerfärbung der Haut im Mund-, Kinn- und Halsbereich sowie an den Streckseiten der Arme, Verwachsungen der Augenbindehäute von Augapfel und Lidern, ausgedehnter Pemphigus der Mundschleimhaut. Es bestand ein beidseitiger Pleuraerguß, Bronchopneumonie, Herzvergrößerung, abgelaufene Entzündung der Zweizipfelklappe, allgemeine Schlagaderverkalkung und Grauerfärbung des Endothels der Körperhauptschlagader. Die Baucheingeweide zeigten Zeichen von Blutstauung, die Nieren arteriosklerotische Narben, eine schmutzig-graugelbe Rinde mit den Glomerula entsprechenden schwarzen Pünkt-

<sup>1</sup> Auch für diese Befunde sei Herrn Prof. Dr. H. CHIARI gedankt.

chen und schmutziggraue Pyramidenzeichnung. Auch die Schleimhaut des Nierenbeckens und der Harnblase war grau verfärbt. Die Nieren boten somit das klassisch Bild der Argyrose.

Die histologische Untersuchung (R.P. 181/59) ergab in Leber, Milz, Nebennieren und in den Arterien der Organe Einlagerungen von Silberkörnchen. Besonders

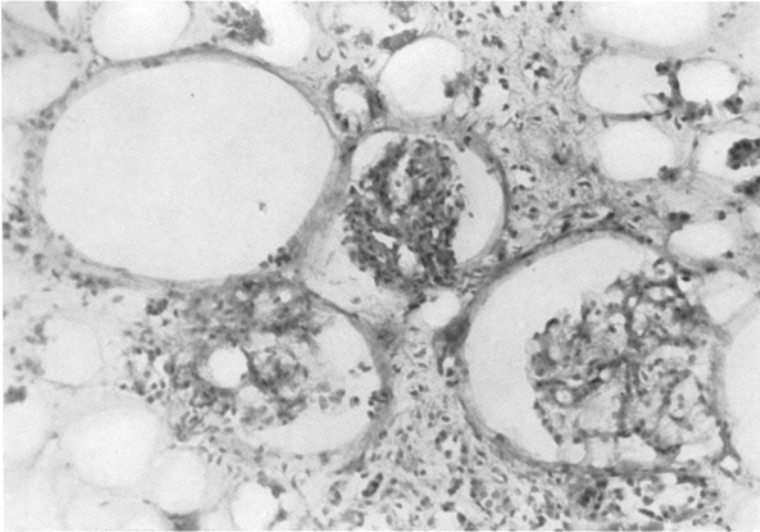


Abb. 3. Niere, Argyrose der Glomerula, H.-E.-Färbung. Gleiche Vergr. wie Abb. 1

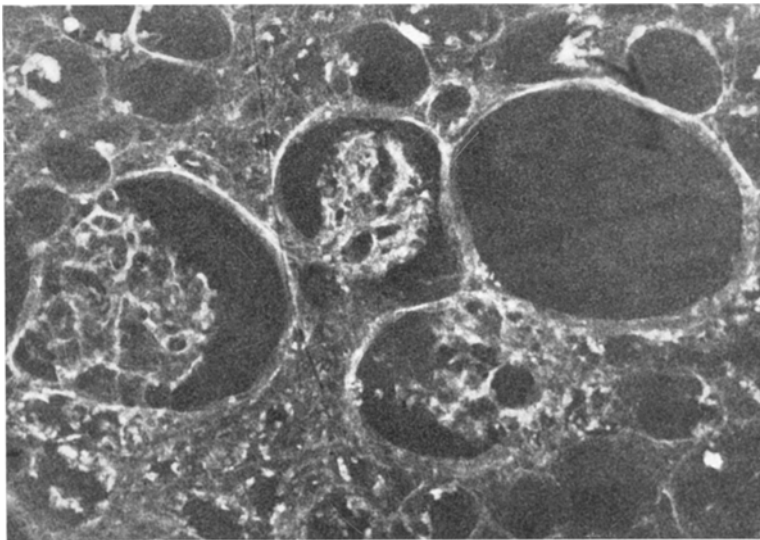


Abb. 4. Niere, Historöntgenogramm. Gleiche Vergr. und Bel. wie Abb. 2. Stärkere Absorption der Gefäßschlingen in den Glomerula, in deren Kapsel und der Basalmembran der Kanälchen (rechts-links-seitenverkehrt)

waren die Erscheinungen in den Gefäßschlingen der Glomerula der Nieren ausgebildet. Manchmal fanden sich schwärzliche Niederschläge auch in deren Kapseln, sowie im Interstitium und in der Wand kleiner sklerotischer Arterien.

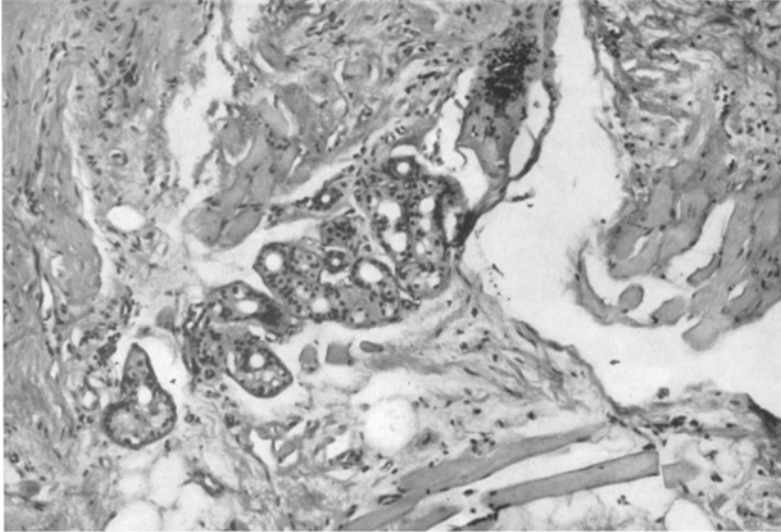


Abb. 5. Haut, Argyrose der Schweißdrüsen, H.-E.-Färbung. Vergr.: Obj.  $10 \times 1,25 \times 3,2 \times 0,9$

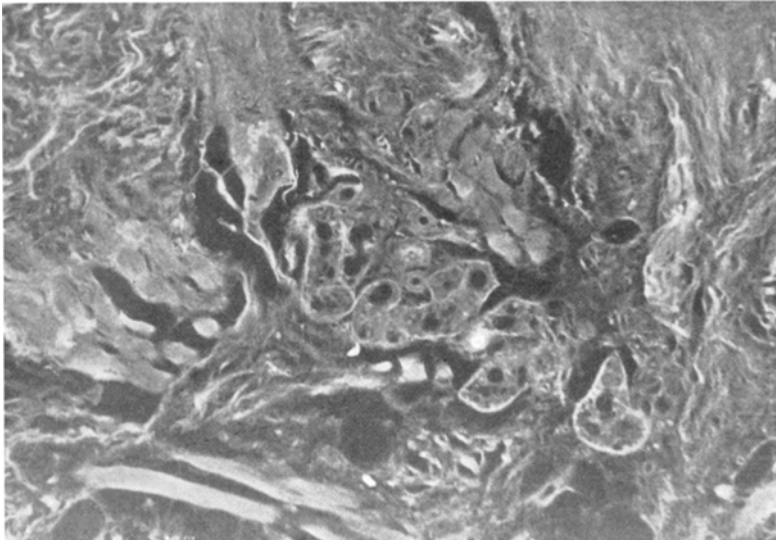


Abb. 6. Argyrose der Schweißdrüsen, Historöntgenogramm. Vergr. wie Abb. 5, Bel. wie Abb. 2 (rechts-links-seitenverkehrt); Basalmembran verdeutlicht

In der Haut fanden sich entlang der Bindegewebsfasern des Coriums schwarze Körnchen, ebenso im Stroma der Schweißdrüse und in der Wand der Gefäße. Die Epidermis war frei davon.

Wir beschränkten unsere Untersuchungen vorerst auf Nieren und Haut, um die Methodik zu prüfen und bringen wieder eine Gegenüberstellung von Mikroröntgenaufnahmen der Schnitte und der Mikroröntgenaufnahmen derselben normal gefärbten Schnitte (Abb. 3—7).

Wenn auch im H.-E.-Schnitt das Bild der Argyrose der Glomerula charakteristisch ist, so sind feinere Einlagerungen von Silberkörnchen nicht eindeutig erkennbar (Abb. 3), während im Historöntgenogramm, das zarte Netzwerk der

Glomerolusschlingen klar zu sehen ist und außerdem die Silber-Imprägnation in der Bowman'schen Kapsel und den Basalmembranen der Kanälchen deutlich in Erscheinung tritt (Abb. 4).

In der Haut (Abb. 5) sieht man die bekannte Silberablagerung in den Basalmembranen der Schweißdrüsen, die ansonst frei von Pigment sind, weiters in den Haarwurzeln. Im Historöntgenogramm (Abb. 6) erscheinen die Schweißdrüsen dadurch scharf konturiert. Daß hier ein Summenbild zahlloser Silberkörnchen vorliegt, zeigt die Aufnahme bei Öl-Immersion (Abb. 7).

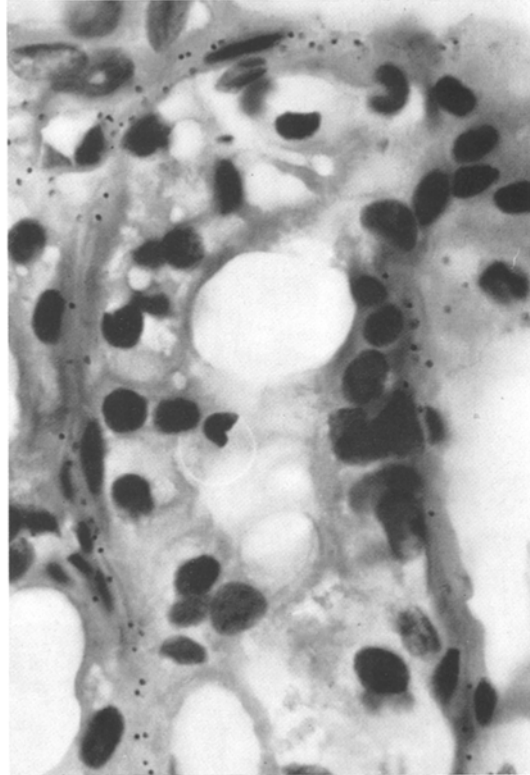


Abb. 7. Haut, Schweißdrüse, Öl-Imm.  $\times 0,9$ , mit Silberkörnchen in der Basalmembran, H.-E.-Färbung

Die *Sublimatniere* ist charakterisiert durch die starke Verkalkung der Epithelien der Kanälchen, wodurch eine starke Strahlenabsorption besteht (Abb. 8). Um zwischen durch Calcium bedingten Absorptionen und denen durch Sublimat-einlagerungen zu unterscheiden, wurden die Schnitte, wie seinerzeit bei der „Apatit-Silikose“ entkalkt und neuerlich ein Historöntgenogramm aufgenommen (Abb. 9). Es fällt wieder die scharfe Konturzeichnung der Basalmembranen der Kanälchen, der Kapseln der Glomerula, aber auch eine verschieden starke Absorption der Epithelien der Kanälchen auf, wobei auch Kanälcheninhalt stärker

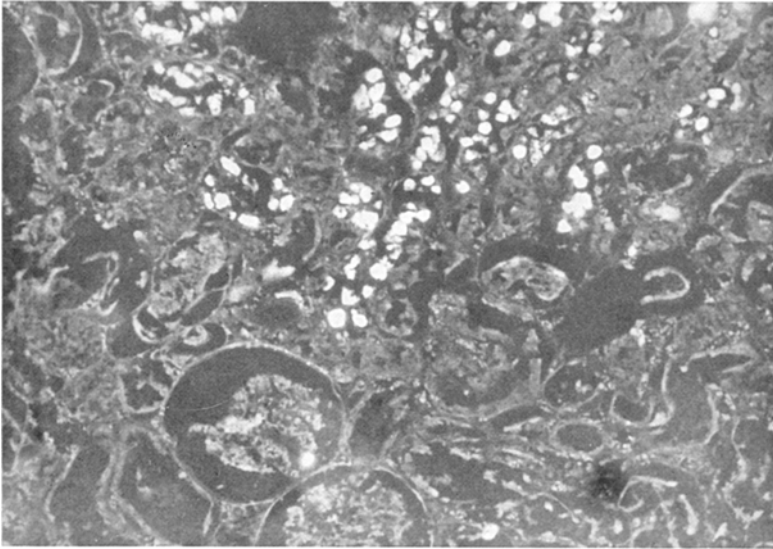


Abb. 8. Niere, bei Sublimatvergiftung, nicht entkalkt, stärkere Absorption durch Verkalkung der Epithelien, Historöntgenogramm. Vergr.: Obj.  $10 \times 1,25 \times 3,2 \times 0,9$ ; Bel. wie Abb. 2

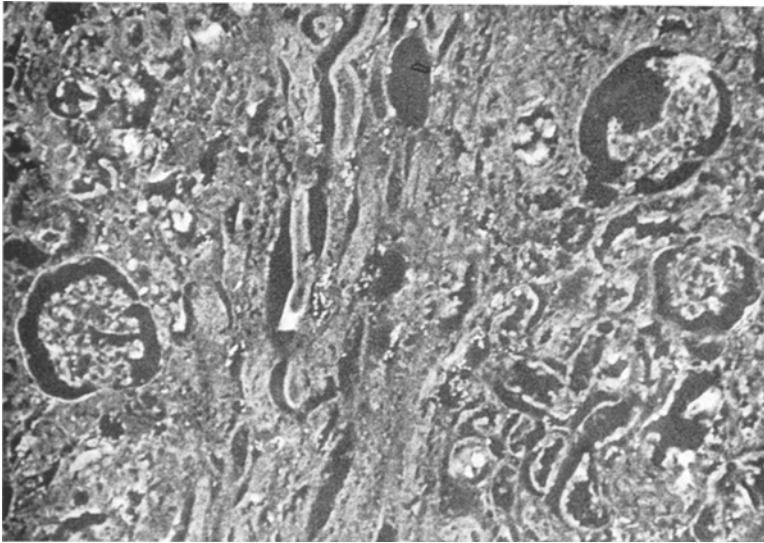


Abb. 9. Sublimatniere — entkalkt, Historöntgenogramm, Absorption nur durch Quecksilberalbuminat, deutliche Konturzeichnung der Basalmembran der Kanälchen, Vergr. und Bel. wie Abb. 8

absorbieren kann, ohne daß im H.-E.-Schnitt sich Färbungsunterschiede mit Eosin abzeichnen würden. Auch diese Erscheinung können wir vorläufig

nur registrieren, jedoch noch nicht erklären. Wir glauben als absorbierende Substanz Hg-Albuminat annehmen zu dürfen und können uns vorstellen.

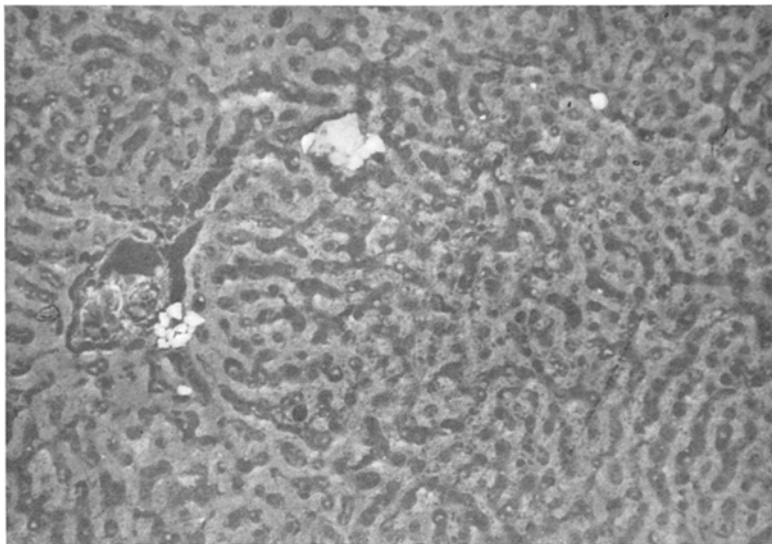


Abb. 10. Thalliumeinlagerungen in der Leber, Historöntgenogramm.  
Vergr.: Obj.  $10 \times 1,25 \times 3,2 \times 0,9$ ; Bel. wie Abb. 2

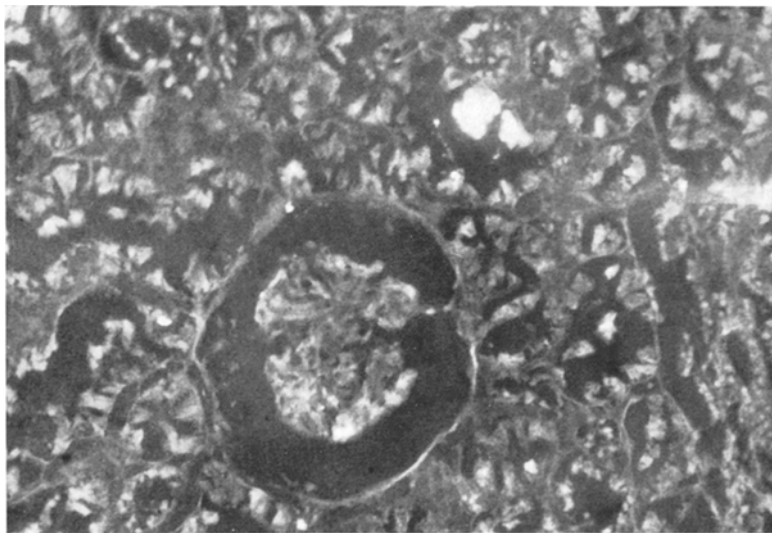


Abb. 11. Thalliumeinlagerungen in der Niere, Historöntgenogramm.  
Vergr.: Obj.  $16 \times 1,25 \times 3,2 \times 0,9$ ; Bel. 3 KV; 3,5 mA; 13 min

daß durch Ablagerung in der Basalmembran die Epithelien von der Ernährung abgeschlossen sind, nekrotisieren und sekundär verkalkt werden.



Schließlich konnten wir einen Fall von *Thalliumvergiftung* untersuchen.

Am 25. 11. 58 erschien ein Mann mit seiner 25jährigen Tochter an der Psychiatrisch-Neurologischen Universitätsklinik und ließ sie aufnehmen. Er gab an, daß seine Tochter bis 8. 11. 58 psychisch völlig unauffällig war und seit diesem Tage plötzlich über Schmerzen in den Fingern und Zehen klagte. Sie wurde auf Gelenkentzündung behandelt. Ihr Zustand verschlechterte sich, sie wurde schlaf- und appetitlos und in zunehmendem Maße ängstlich. Am 16. 11. sei sie verwirrt worden, behauptete schwanger zu sein, obwohl die Mutter bei ihr schwache Monatsblutungen beobachtet habe. Sie bekam Verfolgungs- und Beziehungsideen. Ein Nervenarzt vermutete „beginnende Schizophrenie“ und riet Aufnahme an der Klinik an. Die Patientin war zeitlich und örtlich vollkommen desorientiert, antwortete nicht auf Fragen, war erregt, enthemmt. Sie wurde dann einer Elektroschock-Behandlung unterzogen. Am 30. 11. setzte massiver Haarausfall ein. Die Beine waren schlaff-paretisch. Aus diesen und anderen Erscheinungen wurde die ursprüngliche Diagnose fallen gelassen und der Verdacht auf Thalliumvergiftung ausgesprochen. Der Harn wurde unserem Institut eingesandt und es konnte spektralanalytisch Thallium nachgewiesen werden. Die Behandlung wurde dementsprechend umgestellt, doch verschlechterte sich der Zustand und am 5. 12. 58 trat unter Kreislaufversagen der Tod ein.

Die gerichtliche Leichenöffnung (Prot.-Nr. 447/58, Ass. Dr. BOLTZ) vom 10. 12. 58 ergab: Eine erheblich abgemagerte Leiche mit Zeichen beginnender Fäulnis. Das Kopfhaar war sehr schütter und kleinfleckig ausgefallen bzw. leicht ausziehbar. Die Augenbrauen zeigten keinen Haarausfall. Auch die übrige Behaarung haftete fest. Es bestand wäßrige Hirnswellung, Tracheobronchitis, Blähung und wäßrige Schwellung der Lungen, Herzerweiterung, brauner Schwund der Leber, chronische Milzschwellung, keine Schwangerschaft und allgemeine Hypoplasie.

Histologisch konnten Anschoppung und beginnende Lungenentzündung, wäßrige Schwellung des Herzfleisches, vasculäre und fettige Entartung der Leber, geringe feinstropfige Verfettung der Nierenepithelien, sowie im allgemeinen autolytische Veränderungen der Organe festgestellt werden.

Die chemische Untersuchung ergab im Spektrogramm des Magen-Darmtraktes die Thallium-Linien in großer Intensität: Im Blut 400  $\mu\text{g}\%$ , in der Leber 10,5 mg-% in den Nieren 10 mg-%, während Thallium in den Knochen und Haaren nicht nachgewiesen werden konnte (Ass. Dr. MACHATA).

Im Harn waren spektralanalytisch wieder die Thallium-Linien nachzuweisen.

Es wurden die histologischen Schnitte von Herzfleisch, Leber, Milz und Nieren der historöntgenographischen Untersuchung unterzogen und es konnten in allen Organen stark absorbierende Einlagerungen festgestellt werden, die für Schwermetall hohen Molekulargewichtes sprachen.

Die Leber (Abb. 10) zeigt am Rande der periportalen Felder diese grobscholligen Einlagerungen, während im Nieren-Schnitte (Abb. 11) eine starke Absorption sowohl in den Schlingen der Glomerula und der Bowmannschen Kapsel, als auch in Epithelien der Kanälchen festzustellen ist.

Wegen der Druckkosten und des Raummangels konnte aus den 55 gezeigten Diapositiven nur eine kleine Auswahl im Druck wiedergegeben werden.

### *Zusammenfassung*

Die 4 Beispiele sollen zeigen, daß die Historöntgenographie (Mikroradiographie) sowohl bei der Diagnose einer Vergiftung mit Schwermetall höheren Molekulargewichtes als auch bei der Lokalisation der Schwermetalleinlagerungen in den Organen Aufschlüsse liefern und als ergänzende Untersuchung zur Histochemie und Histotopographie von Vergiftungen empfohlen werden kann.

### *Literatur*

Bibliography u. Suppl. I über Mikroradiography and Soft X-Ray Radiography der X-Ray Division of Eastman Kodak, Rochester 4. N. Y. 1955, 1957. — BREITENECKER, L.: Historöntgenographische Untersuchungen bei Silikose. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **49**, 194—205 (1959). — NEUMANN, K.: Anwendung von Röntgenlicht für histochemische Untersuchungen in Handbuch der Histochemie, Bd. I/1, S. 339 bis 399. Gustav Fischer 1958. — NIEBAUER, MACHATA (erscheint demnächst). — OB-  
DITSCH-MAYER, J.: Morphologische und funktionelle Veränderungen des Retikulo-  
histocytären Systems bei Thorotrastschaden. Verh. der Dtsch. Ges. für Pathologie,  
37. Tagg 1953, S. 244—246.

Prof. Dr. L. BREITENECKER, Wien IX, Sensengasse 2  
Institut für gerichtliche Medizin der Universität

### **E. VIDIĆ (Berlin): Methoden der spektralphotometrischen Bestimmung von Betäubungsmitteln und Sedativa in biologischem Material.**

Die spektralphotometrische Differenzierbarkeit der Opiate ist nach den bisher vorliegenden Untersuchungen noch unbefriedigend, da die Spektren der Morphinderivate keine oder nur geringfügige Abweichungen zeigen. Durch Behandlung der aus Papierchromatogrammen eluierten Opiate mit Schwefelsäure treten Veränderungen im Molekül ein, welche zu neuen charakteristischen Spektren führen. Bei Morphin und Codein, die nunmehr eindeutig zu unterscheiden sind, wird außerdem, infolge Apomorphinbildung, die Extinktion im Maximum auf das Achtfache gesteigert, wodurch die quantitative Bestimmung von  $\gamma$ -Mengen mit größerer Genauigkeit möglich wird. Die Umwandlung der Spektren ermöglicht auch eine gute Unterscheidung zwischen Dormoran und Morphin.

Für die spektralphotometrische Bestimmung von Barbitalen in Geweben wurde ein Extraktions- und Isolierungsverfahren entwickelt, bei welchem alle aus dem biologischen Material stammenden im U.V. absorbierenden Stoffe entfernt werden. Das Verfahren beruht vor allem auf einer säulenchromatographischen Reinigung und liefert Ausbeuten von rund 95%. Die Spektren der aus Leichenteilen isolierten Barbitale stimmen exakt mit denjenigen der Reinsubstanzen überein. Die molaren Extinktionen der Barbitale sind von den Substituenten weitgehend