

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Köln (Direktor: Prof. Dr. G. DOTZAUER) und dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Lund (Schweden)

Morphologische Veränderungen bei der akuten tödlichen Nicotinvergiftung

Von

G. ADEBAHR* und G. E. VOIGT

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 7. Juni 1963)

Unter den Schädlingsbekämpfungsmitteln nehmen Cholinesterasehemmer und Nicotin eine hervorragende Stellung ein. Wie gefährlich diese Substanzen auch für den Menschen sind, ist allgemein bekannt. Daher kommen nicht selten absichtliche tödliche Vergiftungen vor. Aber auch Unglücksfälle werden beobachtet. Während Vergiftungen durch Cholinesterasehemmer in Schweden — im Gegensatz zu Deutschland — selten sind, ist die Zahl der Vergiftungen durch Nicotin nicht unerheblich. So wurden in den Jahren 1955—1962 im Institut für gerichtliche Medizin der Universität Lund in einem Sektionsgut von 3587 Fällen 15 Vergiftungen durch Nicotin festgestellt. Da die Vergiftung durch Cholinesterasehemmer und Nicotin meistens schnell zum Tode führt, sind die morphologischen Veränderungen an den Organen nur gering. Die Diagnose an der Leiche kann daher schwierig sein. Es besteht auch die Gefahr, daß solche Vergiftungen übersehen werden, wenn man nicht aufgrund der Anamnese mit einer solchen Möglichkeit rechnet. Es wurde daher versucht, an Hand der 15 beobachteten tödlichen Vergiftungen durch Nicotin beim Menschen und durch Tierexperimente die Kenntnis der dabei auftretenden morphologischen Veränderungen zu erweitern.

A. Tödliche Vergiftungen beim Menschen

Unter den 15 Fällen waren 13 Männer und 2 Frauen im Alter von 41—70 Jahren. 14mal handelte es sich um Suicid durch Trinken von Jofurol (10% Nicotin enthaltendes Schädlingsbekämpfungsmittel). In einem Fall schien es sich um einen Unglücksfall zu handeln: Der stark angetrunkene Mann hatte offenbar die eine Nicotinlösung enthaltende Flasche mit der Branntweinflasche verwechselt. Zwölf der Vergifteten

* Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft Gastassistent am Institut für gerichtliche Medizin der Universität Lund (Schweden).

wurden tot aufgefunden, 3 verstarben auf dem Transport ins Krankenhaus. Bei diesen Patienten war das laute Stöhnen aufgefallen. Krampfanfälle wurden nicht beobachtet. Die chemische Untersuchung, über die BONNICHSEN und MAEHLY berichten werden, ergab im Extrem im Blut 0,4—6,8 mg/100 ml, in der Leber 0,4—3,2 mg/100 g und im Mageninhalt 93—700 mg Nicotin per 100 g. Der in einem Fall im Gehirn bestimmte Cholinesterasegehalt war unverändert. Nach dem Ergebnis der Ermittlungen und der chemischen Untersuchung lag bei vier Fällen zur Zeit der Giftaufnahme eine erhebliche Beeinflussung durch Alkohol vor.

Obduktionsbefunde. Die Sektionsbefunde waren uncharakteristisch. Das Blut im Herzen und in den großen Venen war flüssig. Leber, Milz und Nieren waren blutreich. In drei Fällen zeigte sich eine bräunlich verfärbte, trockene Schleimhaut in Speiseröhre und Magen. Kleine Blutungen in der Schleimhaut des unteren Speiseröhrendrittels und in der des Magens wurden je zweimal, Blutungen in der Schleimhaut des Duodenums einmal gefunden. Bei einem Fall fielen gut stecknadelkopfgroße Blutungen unter der visceralen Pleura auf. Das Lungengewebe war auf der Schnittfläche dunkelrot, und in einem Fall zeichneten sich größere, an hämorrhagische Infarkte erinnernde Blutungen ab. Dem Magen entströmte ein deutlicher Nicotingeruch, der aber mitunter nur von Nichtrauchern wahrgenommen wurde.

Mikroskopische Befunde. Zwölf der Vergifteten wurden tot aufgefunden. Die Todeszeit war nicht genau bekannt. Wegen der teilweise beginnenden postmortalen Veränderungen waren die mikroskopischen Untersuchungen erschwert, weshalb hier nur vier Fälle ausgewertet wurden. In den Lungen sieht man unterschiedlich große Blutungen in die Alveolen und ins Zwischengewebe. Einmal finden sich kleine frische pericapilläre Blutungen im Hirngewebe. Die Blutverteilung in der Niere ist unauffällig. Die Herzmuskelfasern sind unverändert. Die Leber zeigt bei den meisten Fällen eine — offenbar auf Alkoholabusus beruhende — groß- und mitteltropfige Verfettung. Pulpa und Sinus der Milz sind stark mit Blut gefüllt.

Arterien und Arteriolen sind in den untersuchten Organen relativ eng gestellt. Die *Elastica interna* der mittleren und kleinen Arterien ist stark halskrausenartig gewellt, die Endothelzellkerne stehen in Palisadenstellung.

B. Tierversuche

In Vorversuchen wurde die letale Dosis bestimmt, die bei subcutaner Injektion 5 mg/100 g Körpergewicht beträgt, was mit den Literaturangaben (LENDLE und RUPPERT 1942; FEURT, JENKINS, HAYES und CROCKFORD 1958; NEGERBON 1959) übereinstimmt. Hiernach erhielten zwölf männliche Albinoratten im Alter von etwa $\frac{1}{2}$ Jahr und einem Gewicht von 175—225 g 4 mg Nicotin/100 g Körpergewicht subcutan (wäßrige Lösung von Nicotin reinst, 99 %ig; Dr. Theodor Schuchart, München; Präparat-Nr. 52650). Diese Dosis wurde gewählt, um eine etwas längere Überlebenszeit zu erzielen. Vier Tiere gingen nach der einmaligen Nicotininjektion zugrunde (zwei nach 20, je ein weiteres Tier nach 30 und 65 min). Acht Tiere wurden nach einem Intervall von $\frac{1}{2}$ Std durch eine zweite subkutane Nicotininjektion (5 mg/100 g Körpergewicht) getötet. Die Überlebenszeit nach der zweiten Injektion

betrug 5, dreimal 10, zweimal 20, einmal je 30 und 65 min. Die zweite, im Abstand von $1\frac{1}{2}$ Std durchgeführte Nicotininjektion bewirkte, daß infolge einer sog. Tachyphylaxie seltener und weniger intensive generalisierte Krämpfe auftraten. Die Tachyphylaxie (FRANKE und THOMAS 1933; LENDLE und RUPPERT 1942 sowie RUPPERT 1942) beruht nach RUPPERT (1942) wahrscheinlich darauf, daß noch unzerstörte Substanz von der ersten Injektion im Organismus kreist und eine Umstimmung des vegetativen Nervensystems hervorruft.

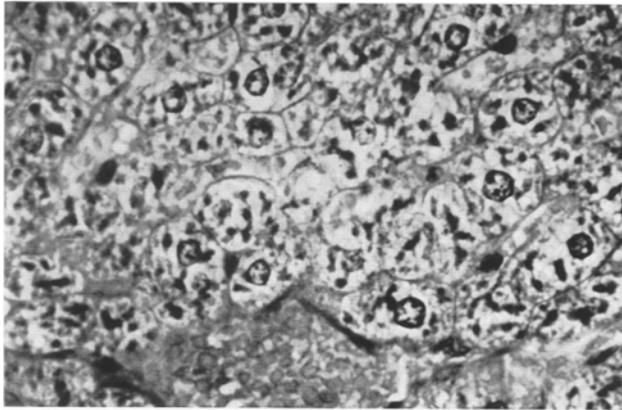


Abb. 1. Leber (Ratte). Paraffinschnitt. Hämatoxylin-Eosin. Verklumptes Cytoplasma in den Zellen der zentralen Läppchenbezirke

Vergiftungsbild. Bald nach der Injektion von 4 mg Nicotin/100 g Körpergewicht wird das Tier unruhig, atmet schnell, läuft unsicher umher und schleppt mitunter die Hinterbeine nach. Dann bleibt es ängstlich sitzen, Vorder- und Hinterbeine abgespreizt. Die beschleunigte Atmung wird oberflächlich und setzt schließlich aus. Plötzlich springt das Tier auf, bekommt heftige Zuckungen, und es stellen sich klonisch-tonische Krämpfe ein. Das Tier liegt dabei auf der Seite und verbleibt auch in dieser Lage, wenn die Krämpfe aufhören. Die Krämpfe können sich wiederholen. Das ist nicht selten 30 min nach der Injektion der Fall. Die Tiere, die der ersten Injektion erliegen, zeigen Schnappatmung. Meistens kommt die Atmung nach den Krämpfen wieder in Gang. Das Tier richtet sich auf, verharrt aber zunächst, die Beine noch abgespreizt, den Leib gegen den Boden des Käfigs gepreßt. Die Atmung ist eine Zeitlang oberflächlich, angestrengt und auch unregelmäßig. Oft ist ein Opisthotonus zu erkennen. Das Tier erholt sich nur langsam, bleibt sehr schreckhaft, und ein leichter Stoß gegen den Käfig löst Zuckungen und mitunter sogar neue Krämpfe aus. Von den 8 Ratten, die eine zweite Nicotininjektion erhalten hatten, bekamen 3 auch nach dieser Injektion generalisierte Krämpfe, bei 5 Tieren blieben Krämpfe

aus. Bei den Tieren, die keine Krämpfe zeigten, fiel bei der Atmung die Einziehen der Bauchdecken auf, was auf eine Zwerchfellähmung hindeuten dürfte.

Makroskopische Organbefunde. Das Herzblut war flüssig, die großen Bauchorgane waren in der Regel blutreich. Nur bei zwei Fällen sah man an der Nierenoberfläche mehrere linsengroße blasse Bezirke, die sich in die Rinde fortsetzten. Dünn- und Dickdarm waren mäßig kontrahiert. Bis auf zwei Fälle fanden sich Blutungen unter der Pleura und im Lungengewebe. Meistens waren die Blutungen gut stecknadelkopfgroß. Bei zwei Tieren nahmen sie jedoch fast einen oder zwei Lungenlappen ein. Atelektasen und Überblähung in kleinen Lungenbezirken wurden fast regelmäßig beobachtet.



Abb. 2. Lunge (Ratte). Paraffinschnitt. Hämatoxylin-Eosin. Ausgedehnte Blutung im Lungengewebe. Einziehungen an der Lungenoberfläche in Höhe der Blutung

Mikroskopische Befunde. Die Organe (Gehirn, Herz, Lungen, Leber, Milz, Nieren, Pankreas, Nebennieren, Hoden, Aorta und V. cava inferior) wurden in Formol, nach BOUIN, CARNOY und HELLY fixiert und in Paraffin eingebettet. An $5\ \mu$ dicken Schnitten wurden folgende Färbungen durchgeführt: Hämatoxylin-Eosin, van Gieson-Elastica, Chrom-Hämatoxylin-Ponceaufuchsin (GOMORI-HULTQVIST), PAS, Azan, Fibrinfärbung nach WEIGERT. $35\ \mu$ dicke Schnitte wurden nach PICKWORTH mit Benzidin gefärbt.

Befunde am Parenchym der Organe. In der Rinde des *Großhirns* und im *Ammons-horn* fallen Gruppen von intensiv gefärbten Ganglienzellen auf. Das Cytoplasma sieht bei der Hämatoxylin-Eosin-Färbung dunkelrot aus. Der Zelleib erscheint geschrumpft, der Kern ist dicht, eckig, hebt sich aber vielfach gar nicht mehr ab. Die Purkinje-Zellen können in ähnlicher Weise verändert sein. Wahrscheinlich handelt es sich um agonale oder postmortale Veränderungen, wie sie von GERHARD, MEESSEN und VEITH (1958) beschrieben wurden.

Bei einigen Fällen sind die *Leberzellen* auffallend geschwollen. Ihr Cytoplasma ist vor allem in der Läppchenperipherie stark aufgelockert. Die Leberzellen der intermediären und zentralen Läppchenanteile besitzen ein verklumptes Cytoplasma (Abb. 1). Das Perikaryon ist frei. Der Gehalt der Leberzellen an PAS-positiven Substanzen ist in allen Bezirken der Leberläppchen gleichmäßig herabgesetzt.

In der *Niere* findet sich vereinzelt eine hyalintropfige Entmischung oder eine stärkere Auflockerung des Cytoplasmas in den Zellen vorwiegend der mittleren und distalen Abschnitte der Hauptstücke.

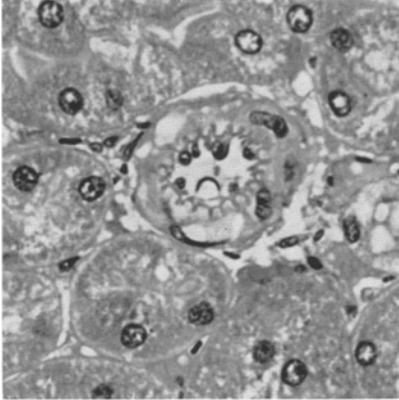


Abb. 3

Abb. 3. Niere (Ratte). Paraffinschnitt. Hämatoxylin-Eosin. Palisadenstellung der Endothelzellkerne, Vacuolen in Endothelzellen und Muscularis einer A. radiata

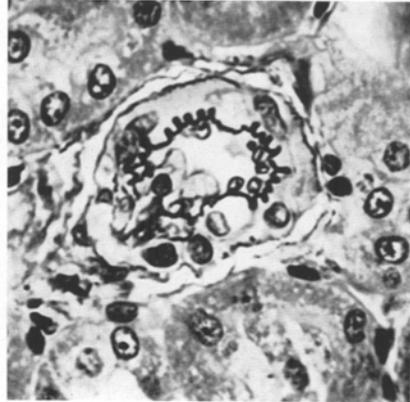


Abb. 4

Abb. 4. Niere (Ratte). Paraffinschnitt, van Gieson (Elastica). Aufhebung der halskrausenartigen Anordnung der *Elastica interna* durch Verquellung der Wand einer A. radiata

Die *Lungen* aller Fälle weisen unterschiedlich große Blutungen auf, die nicht nur unter der Pleura, sondern auch im Gewebe selbst liegen. Die Blutungen sind meistens nicht scharf begrenzt, die Alveolen nicht gleichmäßig mit roten Blutkörperchen gefüllt. Häufig sieht man ein hämorrhagisches Ödem. In Höhe der unter der Pleura, aber auch in Höhe der größeren im Lungengewebe liegenden Blutungen ist die Oberfläche der Lunge in kurzen Abständen tief eingezogen, so daß kleine Zacken entstanden sind (Abb. 2). Kleine Atelektasen und Bezirke mit überblähten Alveolen, deren Wand vielfach eingerissen ist, kommen häufig vor.



Abb. 5. Gehirn (Ratte). Paraffinschnitt, van Gieson (Elastica). Eingerissene *Elastica interna*, peitschenschurartig in der Lichtung der Arterie liegend

Herzmuskel, Milz, Nebenniere, Pankreas und Hoden verhalten sich regelrecht.

Blutverteilung in der Niere. In den beiden Fällen mit makroskopisch erkennbaren blassen Bezirken an der Oberfläche und auf der Schnittfläche der Niere sieht man angedeutet keilförmige Aussparungen der Blutfüllung

von Glomerula und peritubulären corticalen Capillaren. Außerdem findet sich in zwei weiteren Fällen eine Blutfüllung nur der Glomerula und der kleinen Venen in der Innenzone des Marks bei im übrigen blutleerer Strombahn. Die Blutverteilung in den restlichen Fällen läßt nichts Auffallendes erkennen.

Befunde an den Gefäßen. In allen untersuchten Organen sind Arterien und Arteriolen relativ eng gestellt. Jedoch ist diese Engstellung an den Arterien des Herzmuskels nicht so deutlich ausgeprägt. Die *Elastica interna* ist halskrausenartig gewellt, die Endothelzellkerne stehen in Palisadenstellung (Abb. 3). In einigen Endothelzellen sieht man Vacuolen. An den mittleren Arterien von Niere und Gehirn ist die halskrausenartige Anordnung der *Elastica interna* nicht mehr ausgeprägt (Abb. 4). An diesen Stellen erscheint die Arterienwand gequollen und ist von Vacuolen durchsetzt. Nicht selten ist die *Elastica interna* aufgesplittert oder eingerissen, so daß sie peitschenschnurartig in der Gefäßlichtung liegt (Abb. 5). In der Umgebung der Gehirnarterien ist das Gewebe stark aufgelockert und von

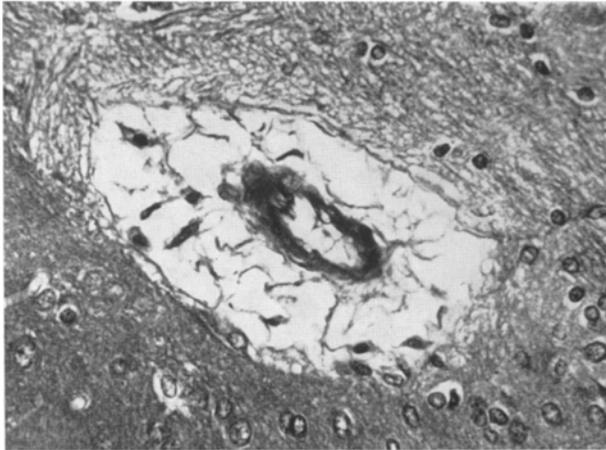


Abb. 6. Gehirn (Ratte). Paraffinschnitt. Hämatoxylin-Eosin. Wabige Auflockerung des Gewebes in der Umgebung einer kleinen Arterie

wabiger Beschaffenheit (Abb. 6). Um Äste der A. und V. pulmonalis haben sich Ödemmäntel gebildet. Die epitheloiden Zellen der arteriellen Nierenstrombahn sind unauffällig. Die Wand der Aorta zeigt keine Besonderheiten.

Bis auf die beschriebenen Veränderungen in der Blutverteilung der *Niere* sind die Capillaren gut mit Blut gefüllt. Pulpa und Sinus der *Milz* zeigen einen unterschiedlichen Blutgehalt. Die Sinusoide in der *Leber* sind nur in der Nähe der Zentralvenen zu erkennen. In der Läppchenperipherie stellen sie sich kaum oder gar nicht dar. Die Venen aller Organe sind weit gestellt. An den Zentralvenen der Leber haben die Kerne der Endothelzellen Palisadenstellung. Die Wand der V. cava inferior ist unauffällig.

Diskussion

Die bei der akuten Nicotinvergiftung auftretenden morphologischen Veränderungen sind verhältnismäßig gering, da beim Menschen in Suicidfällen die letale Dosis von 50—60 mg in der Regel weit überschritten wird und der Tod bald nach der Giftaufnahme eintritt. Deutlichere morphologische Befunde sind zu erwarten, wenn bei kleinerer Giftdosis die Überlebenszeit länger ist, wie das bei den geschilderten Experimenten an der Ratte erreicht wurde. Die folgenden Erörterungen

stützen sich daher in erster Linie auf die im Tierversuch gewonnenen Ergebnisse.

So zeigen sich Befunde an Arterien von Niere und Gehirn, die eine hochgradige Belastung dieser Gefäße durch toxische bzw. letale Dosen von Nicotin wahrscheinlich machen. Das ergibt sich aus der Verquellung der Arterienwand, aus intramuraler Vacuolenbildung und Einrissen der *Elastica interna*. Offenbar beruhen diese Veränderungen auf einer temporären extremen Änderung der Weite der Arterienlichtung. Ob dabei hochgradige Vasoconstriction oder -dilatation oder ein schneller Umschlag von Verengung zu Erweiterung entscheidend ist, läßt sich aus den Befunden nicht herleiten. Daß bei Vergiftung durch Nicotin beides — Vasoconstriction und -dilatation — vorkommt und als Ursache der Veränderungen an den Arterien in Betracht zu ziehen ist, wird aus der Wirkungsweise des Nicotins deutlich, die in zahlreichen pharmakologischen Studien untersucht worden ist: Nicotin reizt primär die sympathischen Ganglien des autonomen Nervensystems und die pressorischen Zentren in der *Medulla oblongata* (GOODMAN und GILMAN 1955; SILVETTE, HOFF, LARSON und HAAG 1962) und setzt Adrenalin aus dem Mark der Nebenniere frei (HERBIG 1942; VAN SLYKE und LARSON 1950; BEIN und MEIER 1953; GOODMAN und GILMAN 1955; MALMÉJAC, NEVERRE und BIANCHI 1957 sowie DOUGLAS und RUBIN 1961). Das Gift führt über einen Reiz des Hypophysen-Zwischenhirnsystems nicht allein zur Ausschüttung von antidiuretischem Hormon, sondern auch von Vasopressin (BISSET und WALKER 1957). Offenbar wirkt Nicotin auch auf die glatte Muskulatur der Arterien zunächst erregend (GOODMAN und GILMAN 1955). Dafür können auch Untersuchungsergebnisse von ROMM und KUSCHNIR (1928) und KOTTEGODA (1953) sprechen. Die Autoren fanden nämlich bei Durchströmungsversuchen an der isolierten Kaninchenniere bzw. am isolierten Kaninchenohr eine vasoconstrictorische Wirkung des Nicotins. Da jedoch durch Nicotin erregte sympathische Ganglien in den isolierten Organen eine Vasoconstriction hervorgerufen oder verstärkt haben können, scheint eine direkte Wirkung des Nicotins auf die Arterienwand durch die genannten Experimente nicht hinreichend bewiesen. Größere Beweiskraft kommt den Beobachtungen von VAN SLYKE und LARSON (1950) zu, die nach nicotinbedingter Lähmung vasomotorischer nervöser Elemente und nach Erschöpfung des Nebennierenmarks durch zusätzliche Gaben von Nicotin noch einen Anstieg des Blutdrucks erzeugen konnten. Schließlich gelang es BURN, LEACH, RAND und THOMPSON (1959), nach Ausschaltung und Degeneration der sympathischen Fasern einen vasoconstrictorischen Effekt durch Nicotin hervorzurufen. Die genannten Wirkungen des Nicotins führen zu einem initialen Blutdruckanstieg. Dem primären Reiz sympathischer Ganglien und pressorischer Zentren in der

Medulla oblongata folgt aber bald eine Lähmung, der Ausschüttung von Adrenalin aus der Nebenniere eine Erschöpfung des Nebennierenmarks, so daß der vasoconstrictorische Effekt in eine Dilatation von Arterien und Arteriolen umschlägt und der Blutdruck absinkt (GOTSEV 1936, 1941; GOODMAN und GILMAN 1955). Zu diesem komplexen Geschehen kommen noch regulierende Reflexe als Reaktion auf die durch Nicotin hervorgerufenen Änderungen in der Höhe des Blutdrucks. Demnach ist die endgültige Reaktion einer Struktur oder eines Organs auf Nicotin durch die Summe der zum Teil gegensätzlichen Wirkungen des Nicotins bestimmt (GOODMAN und GILMAN 1955). Eine vasoconstrictorische Wirkung des Nicotins auf die Arterien, die nicht so stark ist, daß morphologisch faßbare Schäden an der Arterienwand entstehen, ergibt sich aus den beobachteten Änderungen der intrarenalen Blutverteilung in Form fleckförmiger Rindenanämie oder in Form einer Blutfüllung nur der Glomerula und der Venen in der Innenzone des Marks, wie sie HÖPKER und MEESSEN (1950) an der Ratte bei reflektorischer Anämie und nach Einwirkung von Acetylcholin gesehen haben. Die in den mittleren und distalen Abschnitten der Hauptstücke beobachtete hyalintropfige Entmischung und starke Auflockerung des Cytoplasmas kann Folge der gedrosselten Blutzufuhr sein.

Die primär erregende Wirkung des Nicotins betrifft nicht nur sympathische Ganglien und Kreislaufzentren in der Medulla, sondern auch die Atemzentren. Aber auch bei der Atmung schlägt die Erregung der Zentren in eine Lähmung um. Bevor die medullären Zentren komplett gelähmt sind, führt aber die periphere curareartige Wirkung des Nicotins zu einer Lähmung der Atemmuskulatur. Der Tod tritt infolge einer Atemlähmung ein (THOMAS und FRANKE 1928; FRANKE und THOMAS 1933; GOODMAN und GILMAN 1955 sowie SILVETTE, HOFF, LARSON und HAAG 1962). Die Strombahn der Lunge wird nach Untersuchungen von DIXON (1924) durch Nicotin nicht eingeengt. Dagegen sprechen DAWES und COMROE (1954) dem Nicotin eine erregende Wirkung auf Chemorezeptoren in der Lunge mit Änderung der intrapulmonalen Hämodynamik zu. Daß die Zirkulation im kleinen Kreislauf unter der Einwirkung von Nicotin verändert wird, dürfte aus Experimenten von ATTINGER (1957) hervorgehen, der beim Hund nach intravenöser Injektion von Nicotin eine Druckerhöhung im rechten Vorhof nachgewiesen hat. Ob die Zirkulation in der Lunge infolge einer Blutverschiebung bei peripherer Vasoconstriction (DIXON 1924), also indirekt oder direkt durch Erregung von Chemorezeptoren in der Lunge (DAWES und COMROE 1954) unter der Einwirkung von Nicotin verändert wird, muß dahingestellt bleiben. Mit Druckschwankungen im kleinen Kreislauf ist aber zu rechnen.

Daß vermutete Druckschwankungen und Blutverschiebungen im kleinen Kreislauf zu den bei Mensch und Versuchstier beobachteten

Blutungen ins Lungengewebe Anlaß geben, ist zwar höchstwahrscheinlich, läßt sich nicht sicher beweisen.

Blutungen ins Lungengewebe haben ESSER (1903) sowie ADLER und HENSEL (1906) bei Hunden und Kaninchen gesehen, denen täglich über Wochen Nicotin injiziert worden war. ADLER und HENSEL (1906) sprechen sogar von infarktähnlichen Blutungen. Da die Tiere nach Angaben der genannten Autoren nach jeder Injektion erneut Krämpfe bekamen, dürften die gefundenen Blutungen weniger auf eine chronische Nicotinvergiftung als vielmehr auf die jeweils erfolgte Injektion zurückzuführen sein. An der Leiche sind solche Blutungen ins Lungengewebe wegen der Hypostase oft schwer zu erkennen. Dagegen zeichnen sie sich im blassen Lungengewebe der Versuchstiere deutlich ab. Makroskopisch sichtbare Blutungen ins Lungengewebe waren auch in den jetzt durchgeführten Tierversuchen nicht regelmäßig vorhanden. Die mikroskopische Untersuchung deckte aber in allen Fällen intraalveoläre Blutungen auf. Die kleinen subpleural gelegenen Blutungen, die auch CAMERER (1943/44) bei der Nicotinvergiftung des Menschen und ESSER und KUHN (1933) beim Meerschweinchen beobachtet haben, können Erstickungsblutungen bei Atemlähmung sein.

Verteilung und Ausscheidung des Nicotins wurden von GANZ, KELSEY und GEILING (1951) an Ratte und Maus nach Injektion von radioaktivem Nicotin untersucht. Die höchste Aktivität zeigte die Leber, in der der größte Teil des Giftes abgebaut wird (H. FISCHER 1940; LARSON und HAAG 1942; WERLE und USCHOLD 1948; WIRTH und HECHT 1951; HAUSCHILD 1956 sowie WERLE, SCHIEVELBEIN und SPIETH 1956). Die höchste Abbauraten fanden WERLE und USCHOLD (1948) nächst der Leber in Lunge, Niere und Gehirn. Der Abbau des Nicotins im Organismus steigt nach FINNEGAN, LARSON und HAAG (1947) mit dem Logarithmus, die Ausscheidung durch die Niere linear mit der Menge des verabfolgten Nicotins. 16 Std nach der Giftapplikation sind Abbau und Ausscheidung des Nicotins beendet. 25% des Nicotins werden in dieser Zeit unverändert ausgeschieden (GANZ, KELSEY und GEILING 1951). Da die Leber bei Nicotinvergiftung nach den genannten Autoren die höchste Abbauraten zeigt, sind Schwellung der Leberzellen mit wabiger Auflockerung des Cytoplasmas in der Läppchenperipherie und Verklumpung des Cytoplasmas in den Zellen der intermediären und zentralen Läppchenabschnitte höchstwahrscheinlich auf die hohe Giftanflutung und auf eine mögliche Änderung des Stoffwechsels zurückzuführen.

Tödliche akute Nicotinvergiftungen beim Menschen sind in der Literatur nicht häufig beschrieben worden. ESSER und KÜHN (1933) berichten über einen Fall, FRANKE und THOMAS (1933) über vier Fälle, KRATZ (1935) sah einen Fall, BEEMAN und HUNTER beobachteten 24 Fälle,

und CAMERER (1943/44) berichtet über einen weiteren Fall. Jedoch dürften wesentlich mehr Vergiftungen vorgekommen sein. Die morphologischen Veränderungen waren in den mitgeteilten Fällen wegen der kurzen Überlebenszeit nur gering: bräunliche Verfärbung der trockenen Schleimhaut von Speiseröhre und Magen sowie kleine Blutungen in der Schleimhaut des unteren Speiseröhrendrittels, in der von Magen und Duodenum. Offenbar beruhen diese Veränderungen auf einer lokalen Reizwirkung des Nicotins. Die kleinen Blutungen können aber auch durch Erbrechen entstanden sein.

Zusammenfassung

Es wird über morphologische Veränderungen bei der akuten tödlichen Nicotinvergiftung des Menschen und im Experiment an der Ratte berichtet.

Im Tierexperiment an der Ratte fanden sich vorwiegend in Niere und Gehirn eine wäßrige Durchtränkung und Vakuolisierung der Arterienwand und Einrisse der *Elastica interna*, die offenbar mit der starken Belastung der Arterien bei extremen Blutdruckschwankungen unter Nicotineinwirkung in Zusammenhang stehen. Änderungen der intrarenalen Blutverteilung werden als Folge einer durch Nicotin ausgelösten Verengung der *A. renalis* oder ihrer größeren Äste angesprochen.

Sowohl beim Menschen als beim Versuchstier zeigten sich unterschiedlich große Blutungen unter der Pleura und im Lungengewebe. Die kleinen subpleural gelegenen Blutungen werden als Erstickungsblutungen, die größeren im Lungengewebe nachgewiesenen als Rupturblutungen bei Drucksteigerung in der Lungenstrombahn gedeutet.

Literatur

- ADLER, J., u. O. HENSEL: Über intravenöse Nikotineinspritzungen und deren Einwirkung auf die Kaninchenaorta. Dtsch. med. Wschr. **1906**, 1826—1829.
- ATTINGER, E. O.: Some interrelations between ventilation and circulation. Amer. Heart J. **54**, 837—850 (1957).
- BEEHAN, J. A., and W. C. HUNTER: Fatal nicotine poisoning. Arch. Path. **24**, 481—485 (1937).
- BEIN, H. J., u. R. MEIER: Zur pharmakologischen Analyse der Blutdrucksteigerung durch Coramin, Histamin und Nicotin bei der narkotisierten Katze. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. **219**, 273—283 (1953).
- BISSET, G. W., and J. M. WALKER: The effects of nicotine, hexamethonium and ethanol on the secretion of the antidiuretic and oxytocic hormones of the rat. Brit. J. Pharmacol. **12**, 461—467 (1957).
- BONNICHSEN, R., u. A. MAEHLI: Persönliche Mitteilung.
- BURN, J. H., E. H. LEACH, M. J. RAND and J. W. THOMPSON: Peripheral effects of nicotine and acetylcholine resembling those of sympathetic stimulation. J. Physiol. (Lond.) **148**, 332—352 (1959).
- CAMERER, J.: Tödliche Nikotin-Vergiftung durch das Schädlingsbekämpfungsmittel Floraveit (Selbstmord). Samml. Vergiftungsf. **13**, 181—184 (1943/44).

- DAWES, G. S., and J. H. COMBIE jr.: Chemoreflexes from heart and lungs. *Physiol. Rev.* **34**, 167—201 (1954).
- DIXON, W. E.: Nicotin, Coniin, Piperidin, Lupetidin, Cystisin, Lobelin, Spartein, Gelsemin. Mittel, welche auf bestimmte Nervenzellen wirken. In: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, herausgeg. von A. HEFFTER, Bd. II, 2. Hälfte, S. 656—736. Berlin: Springer 1924.
- DOUGLAS, W. W., and R. P. RUBIN: Mechanism of nicotinic action at the adrenal medulla: Calcium as a link in stimulus-secretion coupling. *Nature (Lond.)* **192**, 1087—1089 (1961).
- ESSER, A., u. A. KÜHN: Die tödlichen Nicotinvergiftungen und ihre Zunahme seit Einführung nicotinhaltiger Schädlingsbekämpfungsmittel. *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **21**, 305—324 (1933).
- ESSER, J.: Die Beziehungen des Nervus vagus zu Erkrankungen von Herz und Lungen, speciell bei experimenteller chronischer Nikotinvergiftung. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.* **49**, 190—212 (1903).
- FEURT, S. D., J. H. JENKINS, F. A. HAYES and H. A. CROCKFORD: Pharmacology and toxicology of nicotine with special reference to species variation. *Science* **127**, 1054—1055 (1958).
- FINNEGAN, J. K., P. S. LARSON and H. B. HAAG: Studies on the fate of nicotine in the body. V. Observations on relation of nicotine dosage to per cent excreted in urine, rate of excretion and rate of detoxication. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **91**, 357—361 (1947).
- FISCHER, H.: Nicotin. In: *Handwörterbuch der gerichtlichen Medizin und naturwissenschaftlichen Kriminalistik*, herausgeg. von F. v. NEUREITER, F. PIETRUSKY u. E. SCHÜTT, S. 517—523. Berlin: Springer 1940.
- FRANKE, F. E., and J. E. THOMAS: A study of the cause of death in experimental nicotine poisoning. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **48**, 199—208 (1933).
- FÜHNER, H.: *Medizinische Toxikologie*, neu bearbeitet von W. WIRTH u. G. HECHT, 3. Aufl., S. 174—177. Stuttgart: Georg Thieme 1951
- GANZ, A., F. E. KELSEY and E. M. GELLING: Excretion and tissue distribution studies on radioactive nicotine. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **103**, 209—214 (1951).
- GERHARD, L., H. MEESSEN u. G. VEITH: Nervensystem. A. Anatomie und allgemeine Pathologie. In: *Pathologie der Laboratoriumstiere*, herausgeg. von P. COHRS, R. JAFFÉ u. H. MEESSEN, Bd. I, S. 698—736. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958.
- GOODMAN, L. S., and A. GILMAN: *The pharmacological basis of therapeutics*. New York: MacMillan Company 1955.
- GOTSEV, T.: Über die Wirkung des Nicotins auf das Herz, den Blutdruck und die Blutgefäße. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.* **180**, 275—282 (1936).
- Die Bedeutung der Blutgefäße und des Herzens für die Regulierung des Blutdrucks. VII. Mitt.: Nikotin und Tabakrauch. Wirkung auf die Blutgefäße, das Herz und den Blutdruck. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. path. Pharmak.* **197**, 1—11 (1941).
- HAUSCHILD, F.: *Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie*, S. 615—621. Leipzig: VEB Georg Thieme 1956.
- HERBIG, H.: Ist das Nicotin ein Gefäßgift? Ein Beitrag zur Pharmakologie des Nicotin unter besonderer Berücksichtigung der Wechselwirkung von Nicotin und Nebennierenfunktion auf die Gefäßphysiologie. *Dtsch. Z. Chir.* **256**, 467—488 (1942).
- HÖPKER, W., u. H. MEESSEN: Beitrag zur Angioarchitektonik der Rattenniere und zu experimentellen Nierendurchblutungsstörungen. *Ärztl. Forsch.* **4**, 1—12 (1950).

- KOTTEGODA, S. R.: The action of nicotine and acetylcholine on the vessels of the rabbit's ear. *Brit. J. Pharmacol.* **8**, 156—161 (1953).
- KRATZ, B.: Tödliche Nikotinvergiftung durch Schädlingsbekämpfungsmittel. *Münch. med. Wschr.* **1935**, 19—20.
- LARSON, P. S., and H. B. HAAG: Studies on the fate of nicotine in the body. II. On the fate of nicotine in the dog. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **76**, 240—244 (1942).
- LAUCHE, A.: Respirationsorgane. B. Trachea, Bronchien, Lungen und Pleura. In: *Pathologie der Laboratoriumstiere*, herausgeg. von P. COHRS, R. JAFFÉ u. H. MEESSEN, Bd. I, S. 28—58. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958.
- LENDLE, L., u. H. RUPPERT: Über Isolobinin, ein Hauptalkaloid der Lobeliadrogen. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.* **199**, 478—496 (1942).
- MALMÉJAC, J., G. NEVERRE et M. BIANCHI: Analyse des actions centrales et périphériques de la nicotine sur l'activité médullosurrénale. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **151**, 707—710 (1957).
- NEGHERBON, W. O.: *Handbook of Toxicology*, vol. III Insecticides, pp. 508—519. Philadelphia and London: W. B. Saunders Company 1959.
- PICKWORTH, F. A.: A new method of study of the brain capillaries and its application to the regional localisation of mental disorder. *J. Anat. (Lond.)* **69**, 62—71 (1935).
- RANDERATH, E., u. G. HIERONYMI: Urogenitalsystem. In: *Pathologie der Laboratoriumstiere*, herausgeg. von P. COHRS, R. JAFFÉ u. H. MEESSEN, Bd. I, S. 357—366. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958.
- ROMM, S. O., u. A. S. KUSCHNER: Funktionelle Veränderungen der Herz- und Nierengefäße bei chronischer Adrenalin- und Nicotinvergiftung (experimentelle Arteriosklerose) der Kaninchen. *Frankfurt. Z. Path.* **36**, 614—634 (1928).
- RUBARTH, S.: Leber und Gallenwege. In: *Pathologie der Laboratoriumstiere*, herausgeg. von P. COHRS, R. JAFFÉ u. H. MEESSEN, Bd. I, S. 155—175. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958.
- RUPPERT, H.: Über eine tachyphylaktische Wirkung von Isolobinin und Nikotin am Zentralnervensystem. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. path. Pharmak.* **199**, 497—507 (1942).
- SILVETTE, H., E. C. HOFF, P. S. LARSON and H. B. HAAG: The actions of nicotine on central nervous system functions. *Pharmacol. Rev.* **14**, 137—173 (1962).
- SLYKE, C. B. VAN, and P. S. LARSON: Observations on the role of the adrenal medulla in the blood pressure response to nicotine. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **98**, 400—404 (1950).
- THOMAS, J. E., and F. E. FRANKE: The site of the toxic action of nicotine on the respiratory mechanism. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **34**, 111—135 (1928).
- WERLE, E., H. SCHIELVELBEIN u. D. SPIETH: Zur Pharmakologie des Nikotins und zur Entgiftung des Nikotins durch den Organismus. *Arzneimittel-Forsch.* **6**, 265—269, 322—330 (1956).
- , u. E. USCHOLD: Über fermentative Nicotinentgiftung durch tierisches Gewebe. *Biochem. Z.* **318**, 531—537 (1948).

G. E. VOIGT,
 Institut für gerichtliche Medizin der Universität Lund (Schweden),
 Sölvegatan 25

Priv.-Doz. Dr. G. ADEBAHR,
 Institut für gerichtliche Medizin der Universität, 5 Köln,
 Zülpicher Straße 47