

FLUSSÄURE, FLUORIDE

Flußsäure ist in Wasser gelöster Fluorwasserstoff. Er trägt die chemische Formel: HF. Wasserfreier Fluorwasserstoff liegt bei höheren Temperaturen monomer vor (*Yabroff et al 1964, Spalthoff Franck 1957*), bei tieferen Temperaturen bilden sich Polymere $(HF)_2$ - $(HF)_6$ (*Janzenet et al 1969, Mac Lean et al 1962*). n ist meist gleich 6. Im Gegensatz zu anderen Halogenwasserstoffverbindungen bildet Fluorwasserstoff keine Ionen, denn H und F sind durch eine Atombindung verknüpft. Flüssiger Fluorwasserstoff leitet daher elektrischen Strom nicht.

Synonyma **der** Flußsäure:

Fluorwasserstofflösung, Fluorwasserstoffsäure, Acidum hydrofluoricum.

Die wichtigsten Salze der Fluorwasserstoffsäure (Fluoride) sind:

Ammoniumfluorid NH_4F , Ammoniumhydrogenfluorid NH_4HF_2 oder $NH_4F \cdot HF$, Natriumfluorid NaF , Kaliumfluorid KF , Natriumhydrogenfluorid $NaHF_2$ oder $NaHF \cdot HF$, Magnesiumfluorid MgF_2 , Calciumfluorid CaF_2 .

Vorkommen und Verwendung

CaF_2 , ein schwerlösliches Salz der Flußsäure, kommt in natürlicher Weise im Flußspat vor, der auch für die Herstellung von Fluorwasserstoff eine große Bedeutung hat. Er ist zugleich die häufigste und wichtigste Fluorverbindung.

Flußsäure gilt als wichtigster Ausgangsstoff der Fluorchemie. Die Fähigkeit, Silicate aufzulösen, führte zur ältesten Anwendung von Flußsäure, der Glasätzung, und später zu anderen Anwendungsgebieten. Zum Blankätzen und Polieren dient ein Gemisch aus wäßriger Flußsäure und Schwefelsäure; zur Glas mattierung werden Gemische von Flußsäure und Fluoriden benutzt. Die Silikat-Auflösung wird auch bei der Reinigung des Eisengusses von Formsand, zur Auflockerung von Gestein, bei Tiefbohrungen, zum Herauslösen von Mineralstoffen aus Kohlerohmaterial, bei der Herstellung von Elektrodenkohle und beim Entmaillieren ausgenutzt. In sehr verdünnter Form wird die Flußsäure auch für die Stein-, Gebäude- und Glasreinigung eingesetzt.

In der Metallindustrie wird Flußsäure zur Oberflächenbehandlung beim Entrosten und Blankätzen von Eisen und zum Glänzen des Aluminiums verwendet. In der Elektroindustrie (Halbleiter-Hersteller) findet eine hochgereinigte 48%-ige Flußsäure zur Oberflächenbehandlung Verwendung. Flußsäure wird auch noch zur Reinhaltung von Brauereihefe und zur Herstellung von Schädlingsbekämpfungsmitteln verwandt. Flußsäure findet sich in Rostentfernungsmitteln. Es ist

Nebenprodukt bei der Phosphorgewinnung und Superphosphatfabrikation.

Der wasserfreie Fluorwasserstoff dient vor allem der Herstellung von Fluorkohlenwasserstoffen, die als Sicherheitstreibmittel (Aerosole) und Kühlmittel in den Handel kommen.

Ferner findet er Verwendung als Alkylierungs- und Isomerisierungs-Katalysator bei der Herstellung hochverzweigter Kohlenwasserstoffe für Motorkraftstoffe, als Entschwefelungsmittel für Gasöle sowie vor allem als Lösungsmittel bei organischen und anorganischen Reaktionen. Ammoniumfluorid wird zur Oberflächenbehandlung von Aluminium verwendet. Ammoniumhydrogenfluorid ist eine Komponente von Holzschutzmitteln mit fungizider und insektizider Wirkung. Es findet sich in Reinigungs- und Desinfektionsmitteln und wird zur Kesselreinigung in Kraftwerken benützt. Als 1% - 2%-ige Lösung dient es zur Rostentfernung in Wäschereien.

Natriumfluorid wird als Konservierungsmittel und Flussmittelzusatz verwendet. Bekannt ist seine Wirkung bei der Kariesprophylaxe. Als Insektizid bildet es häufig die Ursache für perorale Vergiftungen.

Die Verwendung von Kaliumfluorid ähnelt der von NaF, die von Natriumhydrogenfluorid der von Ammoniumhydrogenfluorid.

Die käufliche Flußsäure ist eine 40%-ige, sehr stechend riechende, farblose, nicht brennbare und leichtflüchtige Lösung von Fluorwasserstoff in Wasser. Daneben liefert die Industrie natürlich auch 50%ige Flußsäure in Kunststoff- oder Eisenbehältern. Bei 0 °C und Atmosphärendruck zeigt Fluorwasserstoff als wasserfreie Säure folgende physikalische Eigenschaften:

Kochpunkt: + 10,4 °C (*Jany 1953*)

Schmelzpunkt: - 83,1 °C (*Yabroff 1964, Gillespie 1970*)

Molekülmasse (kg/kmol): 20,01 (*Yabroff 1964*)

Normdichte bei 0 °C, 1013 mbar (g/cm³): 0,98 (VDI Wärmeatlas)

Dielektrizitätskonstante bei 0 °C: 83,6 (*Gmelin*)

Dissoziationskonstante bei 25 °: $6,16 \cdot 10^{-4}$ (*Erdey-Gruz, 1963*)

Hydratationswärme (kJ/mol): 48,39 (*Gmelin*)

Wässrige Flußsäure verdampft also bei Zimmertemperatur. Die Gemische, die sich bilden sind schwerer als Luft und bleiben am Boden liegen. Die Dielektrizitätskonstante liegt nahe an der von Wasser, und wie Wasser ist die Flußsäure ein ausgezeichnetes Lösungsmittel, auch für Alkohole und Ketone. Hauptursache für die geringe Säurestärke des Fluorwasserstoff in wäßriger Lösung ist die Stärke der HF-Bindung und die hohe Hydratationsenergie. Der Fluorwasserstoff ist neben Stickstoff und Kohlenmonoxid das stabilste zweiatomige Molekül. In 1/10 M-Lösung ist er nur zu 10% dissoziiert ($n/10 \text{ HCl} = 90\%$). Der kleine Radius des Fluorions, der zu der hohen freien Energie der Bindungsspaltung des Fluorions führt, bewirkt, daß viele Komplexe des Fluors stabil sind. Wegen seiner großen Neigung sich mit H₂O zu verbinden, wirkt er auf viele Stoffe dehydra-

tisierend. Aus dem selben Grund rauchen Fluorwasserstoff und seine wäßrige Lösung mit einem Gehalt von mehr als 70% HF an feuchter Luft. Der Fluorwasserstoff ist stark hygroskopisch und mit H_2O in allen Verhältnissen mischbar. Die wäßrige Lösung von Fluorwasserstoff ist, wie bereits erwähnt, eine schwache Säure. Seine Fähigkeit "sogar Glas" anzugreifen kann deshalb nicht seiner Säurestärke geschuldet sein, sondern erklärt sich aus seiner bevorzugten Reaktion mit Silicaten (wichtig für Aufbewahrung der Flußsäure).

Bei Zimmertemperatur sind fast alle Metalle beständig gegen wasserfreien Fluorwasserstoff.

Die meisten Metalle bilden einen schützenden Film auf der Oberfläche aus, wodurch die ursprünglich große Korrosionsgeschwindigkeit - unter Bildung von Wasserstoff und den betreffenden Fluoriden - auf sehr kleine Werte absinkt (*Ullmann* 1976).

Bei erhöhter Temperatur kann durch Einwirkung von Fluorwasserstoff, Flußsäure und wäßrigen Lösungen von Hydrogenfluoriden auf Metalle eine größere Menge von Wasserstoff entstehen, so daß bei Feuerarbeiten an Behältern und Leitungen äußerste Vorsicht geboten ist:

Explosionsgefahr! Es sei gleich vorweggenommen, daß die schwersten Verätzungen und Inhalationsschäden mit Todesfolge auf Explosionen mit Flußsäure bzw. Fluorwasserstoff zurückgehen. Verdünnte Flußsäure löst Metalle unterschiedlich, z.B. Zink und Eisen schnell, Kupfer und Silber langsamer, Blei kaum. Platin, verschiedene Kunststoffe (z.B. Polytetrafluoräthylen PTFE, Polyäthylen, Polypropylen) und spezielle Gummiqualitäten werden von ihr kaum angegriffen. Gegen konzentrierte Flußsäure über 60% HF ist auch Eisen in einem Temperaturbereich um 20 °C praktisch beständig (wichtig für Lagerung und Transport).

Wirkungscharakter und Toxizität:

Für praktische Zwecke bietet sich folgende Einteilung an (abgewandelt nach *Roholm*):

1. Fluorwasserstoff

Er ist extrem toxisch. Die Literatur weist mehrere Todesfälle nach Inhalation von Fluorwasserstoff auf.

2. Wässrige Lösungen von Flußsäure und die wasserfreie Säure.

Sie sind ebenfalls sehr toxisch.

3. Leicht lösliche Fluoride, die einen hohen Toxizitätsgrad besitzen, wie: Natriumfluorid, (NaF), Kaliumfluorid, (KF), Ammoniumfluorid (NH₄F).

4. Schwer, bzw. fast überhaupt nicht lösliche Fluoride wie:

Calciumfluorid (CaF₂), Magnesiumfluorid (MgF₂), Kryolith (Na₃AlFe).

Ihre Toxizität ist gering.

Gasförmiger Fluorwasserstoff, Flußsäureaerosole und Stäube vornehmlich saurer Fluoride, führen schon in geringen Konzentrationen zu Ätzung der Schleim-

häute, besonders der oberen Luftwege, der Konjunktiven und der Augen, aber auch der Haut. Längerer Kontakt oder Einatmung hoher Konzentrationen kann kurzfristig den Tod herbeiführen. Nach *Birmigham - Schwartz - Tulipan* sind Personen, die leicht zu Sonnenbrand neigen, empfindlicher gegen Fluorwasserstoff als andere Personen.

Flußsäure und Fluoride wirken örtlich ätzend auf Haut und Schleimhäute, sowie die Augen. Die Verätzungen sind wegen ihres progressiven Charakters, sowie der anhaltenden Tiefenwirkung und der schlechten Heilungstendenz gefürchtet. Es sind sogar nach rein lokalen Ätzungen Todesfälle beschrieben worden (*Wende, Roholm, Wild, Baader*),

Das Ausmaß des Schadens hängt ab:

- a) von der Konzentration und Menge der Flußsäure
- b) der Dauer der Exposition
- c) der betroffenen Hautregion. So ist z.B. die Palma manus weniger anfällig als die Haut des Gesichtes.
- d) von der Dauer bis zum Einsetzen der Behandlung, die möglichst schnell erfolgen muß.

Perorale Vergiftung führt neben der lokalen Wirkung auf die Schleimhäute des Gastrointestinaltraktes zu schweren resorptiven Vergiftungserscheinungen.

Seit langem hielt sich in der wissenschaftlichen Diskussion die Vermutung, daß die Verätzung mit Flußsäure resorptive Giftwirkungen hervorrufen kann. *Flury* und *Zernik* (zit. n. *Schuermanri*) hatten Anästhesie und Anosmie nach einer Verätzung mit Flußsäure beobachtet. *Haar* (1954) brachte einen Kollapszustand in Zusammenhang mit einer Resorptionswirkung.

In den übrigen Fällen, bei denen nach Verätzungen der Haut mit Flußsäure resorptive Gift Wirkungen auftraten, kam es jedoch stets auch zur Inhalation von Fluorwasserstoff, so daß nicht zweifelsfrei entschieden werden konnte, ob auch schon die alleinige Verätzung mit Flußsäure resorptive Giftwirkungen hervorrufen kann. Mit dem Bericht von *Burke et al* (1973) ist jedoch sicher, daß auch die Verätzung mit Flußsäure via Hautresorption zu einer allgemeinen Vergiftung führen kann. Im Fall *Burke* lag nämlich eine alleinige schwere Verätzung mit ca. 5 g einer 100%-igen, wasserfreien Flußsäure vor, die sich auf insgesamt 2,5% der Körperoberfläche erstreckte und die eine schwere allgemeine Vergiftung nach sich zog.

Es ist ganz unmöglich, die Ätzwirkung der Flußsäure auf ihren Säurecharakter, also auf das Wasserstoff-Ion, zu beziehen. Wie aus ihrer geringen Dissoziationskonstante hervorgeht, ist sie den schwachen Säuren zuzordnen. Die örtliche Wirkung der Salzsäure, die ja als eine starke Säure gelten darf ($n/10 \text{ HCl} = 90\%$ dissoziiert, $n/10 \text{ HF} = c. 12\%$ dissoziiert), ist im Verhältnis zur Flußsäure ganz geringfügig. Dem F^{-} -Ion muß deshalb eine toxische Wirkung zugesprochen werden, wofür auch die ähnliche Wirkung der Salze spricht. Die geringe Dissoziation

der Flußsäure erklärt vielmehr, warum die Flußsäure die intakte Haut durchdringen kann (*Fredenhagen und Weltmann 1932, Wende 1961*) und besonders in den tiefen Gewebsschichten ihre deletäre Wirkung verbreitet, wohingegen die Wirkung der Salzsäure sich hauptsächlich an der benetzten Oberfläche abspielt. Die Epidermis durchdringt nämlich diejenige Säure besser, die weniger dissoziiert ist, d.h. die eine größere Lipidlöslichkeit und damit eine größere Diffusionsfähigkeit besitzt. Das aber ist die Flußsäure.

Im Anschluß an seine Tierversuche hat *Dreher (1970)* anhand histologischer Untersuchungen festgestellt, daß die Hautanhangsgebilde als Leitstrukturen dienen; an ihnen entlang erreicht die Flußsäure das gefäßführende Bindegewebe.

Quevauviller und Vu Ngoc Huyen (1975, 1976) beobachteten, daß es in den ersten Stunden nach experimenteller Verätzung zu einer homogenen Degeneration des perivasalen und perinervalen Bindegewebes kommt, was heißt, daß das Eindringen der Flußsäure nicht nur durch einfache Diffusion erfolgt, sondern daß die Flußsäure auch auf dem Blutwege in das von dem entsprechendem Gefäß versorgte Gebiet vordringt, und zwar über die Hautanhangsgebilde, die perifolliculär besonders gut vascularisiert sind. Die Ausbreitung in benachbarte Hautregionen soll zusätzlich erleichtert werden durch eine reflexartige Öffnung der arteriovenösen Shunts, die besonders in der Nagelbettregion sehr zahlreich sind. Das langdauernde Fortschreiten der Ätznekrosen in Fläche und Tiefe erklärt *Dreher(1968, 1970)* mit einem "Depoteffekt"⁴ der Flußsäure. Während eine n/10 HCl fast völlig in ihre Anionen und Kationen zerfällt, ist eine n/10 HF nur zu ca. 12% in H^+ -, F^- - und HF_2^- -Ionen dissoziiert. Alle diese Ionen üben laufend ihre gewebsschädigende Wirkung aus. Das "Reservoir der schädigenden Ionen" wird im Fall der HCl plötzlich entleert und ist erschöpft. Im Fall der Flußsäure ist es fast unerschöpflich. Die Ätzwirkung der Flußsäure hält demnach so lange an, bis alle Flußsäuremoleküle dissoziiert und die Dissoziate im Gewebe inaktiviert sind. Dem HF-Molekül selbst muß eine schädigende Wirkung zugesprochen werden. Bei seinen Experimenten an Ratten setzte *Dreher (1968,1970)* subcutan Nekrosen mit 1 ml einer 1,061 mol HF, die zu 6% dissoziiert ist. Sie setzt sich aus 0,061 mol HMonen, 0,011 mol P-Ionen, 0,051 mol HF_2^- -Ionen und 0,945 HF zusammen. Mit einer Lösung, die aus 0,061 mol HCl und 0,011 mol NaF bestand, d.h. die gleiche Menge an H^+ - und FMonen wie die erste Lösung aufwies, konnte er hingegen keine Hautnekrose erzielen, wohl aber hochgradiges Ödem, Verquellung der kollagenen Fasern, und Nekrose von Bündeln subcutaner Muskulatur. Für die Beteiligung des HF-Moleküls spricht auch die Erfahrung, daß das Ausmaß der Verätzung mit steigender Konzentration und das heißt hier mit abnehmender Dissoziation zunimmt. (1 mol HF = 6% dissoziiert, 38,5%-ige HF = 5,4% dissoziiert).

Wie erwähnt, üben natürlich auch die H^+ -Ionen, obgleich sie als Erklärung für das Ausmaß der Flußsäureverätzung nicht in Frage kommen, ihre Wirkungen

aus. Sie stören die Isoionie und Isotonie des Gewebes, was sich in einer Erhöhung der Permeabilität der Kapillaren äußert (*Letterer 1959*). Durch die Bindung der H^+ -Ionen an die Gewebsproteine, hier besonders an die freien Aminogruppen des Kollagens, und durch die gleichzeitige Zurückdrängung der Dissoziation der Carboxylgruppen des Kollagens durch die Säure, wird der zwitterionische, isoelektrische Zustand aufgehoben. Die gleichnamigen Ladungsstellen stoßen sich elektrostatisch voneinander ab, was Platz schafft für das Eindringen von Wasser oder eiweißhaltiger Flüssigkeit.

Was die Wirkungsweise des FMones angeht, so ist die These vertreten worden, daß es das lebenswichtige Calcium entzieht und so den Gewebstod herbeiführt, eine These, die durch den klinischen Befund der Hypocalcämie nach peroraler Intoxikation gestützt wird. *Wieland und Kurtzahn (1923)* setzten die Wirkung von F^- der von Oxalat gleich. *Rost* betonte dagegen, daß Fluoride auch auf niederste calciumfreie Lebewesen wirken. Aus der Beobachtung, daß Oxalsäurevergiftungen keinerlei Wirkungen auf Knochen und Zähne zeigen, schließt er, daß die typischen Symptome der chronischen Fluoridvergiftung (Fluorose) wie Exostose, mottled-teeth, Osteoporose und Osteoplasie nicht auf der calciumfällenden Wirkung beruhen. *Rentsch* konnte mit intracutanen Injektionen von Oxalat, Citrat und EDTA im Tierversuch keine Verätzung hervorrufen. Um der Frage nach dem Wirkungscharakter des Fluoridions näher zu kommen, soll im folgenden näher auf die zahlreichen Wirkungen, wie sie experimentell ermittelt worden sind, eingegangen werden.

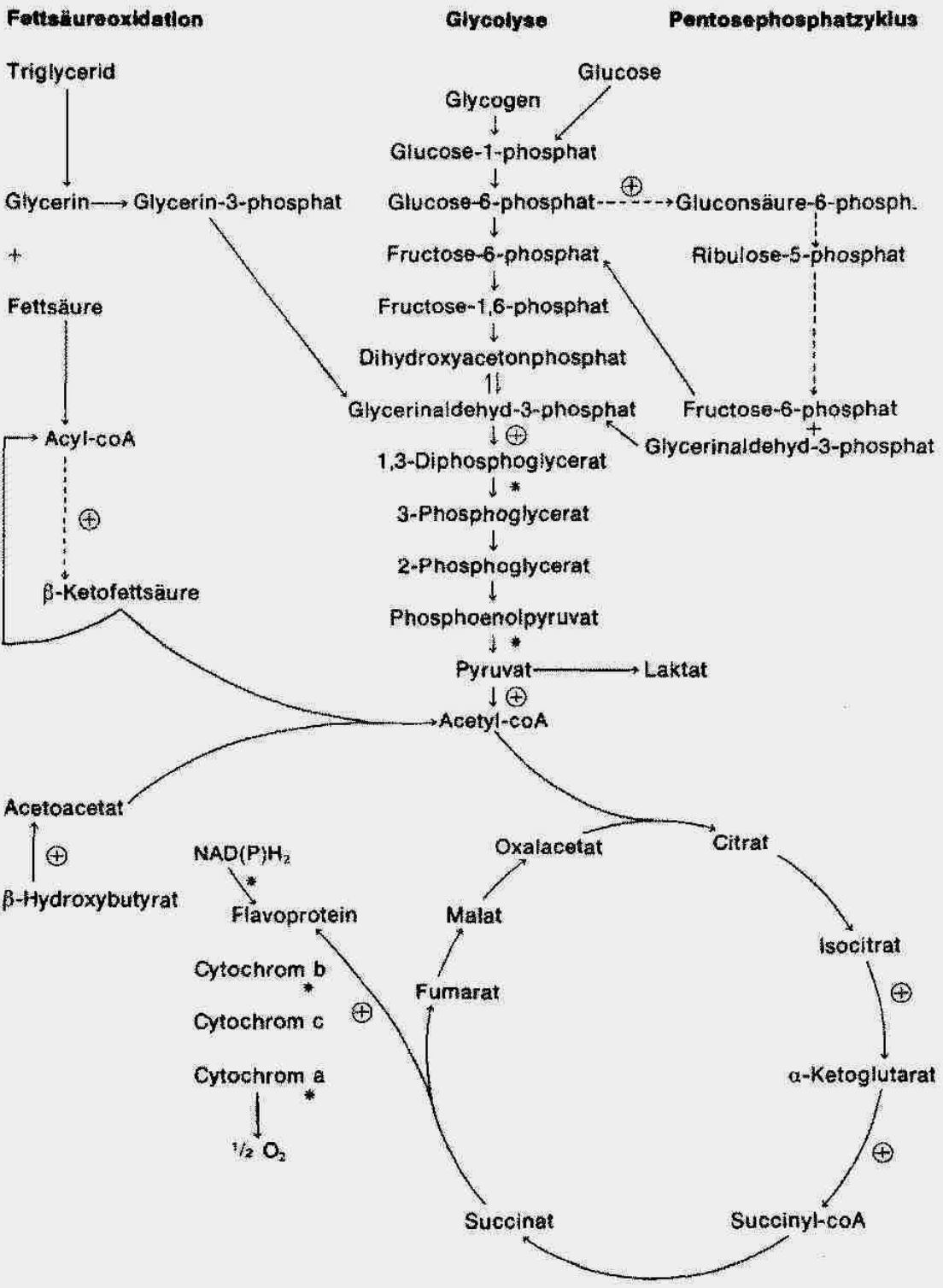
Fluor wirkt auf zahlreiche Enzyme.

Die folgenden Enzyme benötigen Metallionen und werden durch Fluor gehemmt, wobei Phosphat verstärkend wirkt:

1. Die Wirkung auf die Enolase ist das am weitesten bekannte Beispiel für die Wirkung von Fluor auf Enzyme. Das Enzym benötigt Mg^{++} als Aktivator. Die Hemmung erfolgt durch Bildung eines Magnesiumfluorphosphatkomplexes (*Warburg und Christian 1941, 1942*). Wichtig ist, daß Phosphat und Fluor alleine keine Hemmung bewirken.
2. Die Phosphoglucomutase wird durch Fluor gehemmt, indem die wichtige Mg^{++} -histidin Verbindung, die als Aktivator wirkt, gelöst wird. Es wird kein Glucose-6-diphosphat gebildet, da das Zwischenprodukt Glucose-1,6-diphosphat nicht in Glucose-6-phosphat umgewandelt wird (*Najjar 1948*).
3. Fluor hemmt die Fructose-1,6-diphosphatase (*Revel 1963*) sowie
4. die Succinodehydrogenase (*Slater und Bonner 1952*), wesentlich aber nur zusammen mit Phosphat (*Webb 1963, Borst 1962*). Die Hemmung ist reversibel. Im Unterschied zur Enolase, haben Mg^{++} keinerlei Einfluß auf die Hemmung durch Fluor. *Hewitt und Nicholas (1963)* nehmen an, daß ein Eisenfluorphosphat-Komplex gebildet wird.

Die folgenden Enzyme benötigen zweiwertige Metallionen und werden ebenfalls

Abbauwege der verschiedenen Substrate und Energiegewinnung



* : Bildung von ATP
 - - -> : Umwandlung über Bildung von Zwischenprodukten
 ⊕ : Bildung von NAD(P)H₂

durch Fluor gehemmt:

1. Saure Phosphatase der Speicheldrüse. Für sie ermittelten *Smith et al* (1959) eine lineare Beziehung zwischen dem Logarithmus niedriger Fluor - Konzentrationen und dem Logarithmus der Restaktivität.

2. Die alkalische Phosphatase. Sie ist ein Mg^{**} -abhängiges Enzym, aber weniger empfindliche gegen Fluor als die saure Phosphatase. HF_2 soll bei der Hemmung eine Rolle spielen (*Belfanti* 1935), da die Hemmung bei niedrigem pH stärker ist. Nach *Smith* (1970) wäre auch eine Wirkung des HF-Moleküls denkbar.

3. Die ATP-ase (*Meyers und Slater* 1957)

4. Die Desoxyribonucleotidphosphatase, die Mg^{**} abhängig ist (*Beltz* 1962)

5. Die alkalische Pyrophosphatase. Sie benötigt Mg^{**} Ionen. *Elliott* (1957) beobachtete, daß bei steigender Mg^{**} -Konzentration die Hemmung (wie schon bei der Enolase und der Phosphoglucomutase) zunimmt. Vielleicht konkurriert ein Fluormagnesiumkomplex mit Mg^{**} um das Substrat.

Überhaupt werden die Pyrophosphatase und ATP-ase bevorzugt durch Fluor gehemmt.

Die saure Pyrophosphatase. Wahrscheinlich ist Mg^{**} nicht erforderlich.

Auch die Cholinesterase gehört zu den gegenüber Fluor empfindlichen Enzymen. In Abwesenheit von Mg^{**} und Phosphat wird sie durch Fluor reversibel gehemmt (*Cimasoni* 1966). Wie schon das Beispiel Enolase gezeigt hat, ist die Wirkung von Fluor nicht einfach auf eine Ausfällung des Mg^{**} zu reduzieren, sondern 'komplexer' Natur. Es gibt nämlich auch Enzyme, die durch zweiwertige Metallionen aktiviert werden und die nicht durch Fluor gehemmt werden, so z.B. die Nucleosid-diphosphokinase. Aus obigem wird klar, daß Fluor die Glycolyse blockiert, indem es vor allem die Enolase hemmt; die Laktatproduktion nimmt ab. Ein Abbau der Glucose wäre zwar umgehungsweise noch über den Pentosephosphatzyklus möglich, der Block beim 2-Phosphoglycerat durch die Enolase setzt aber auch dieser Möglichkeit Grenzen. Die Erwartung, daß der Abbau über den Pentosephosphatzyklus ansteigt, ließ sich auch nur teilweise experimentell stützen (*Rice und Berman* 1961, *Sbarra und Karnovsky* 1959).

Die Utilisation von Pyruvat wird durch Fluor gehemmt (*Miller und Olson* 1954). *Liebecq und Peters* (1949) verwendeten Fluoracetat und stellten eine Hemmung der Oxidation von Pyruvat sowie ein Absinken der Sauerstoffaufnahme fest. Die Untersuchungen legen nahe, daß der Eintritt von Pyruvat in den Citratzyklus beeinflusst wird. Fluor hemmt auch die Oxidation von Citrat, α -Ketoglutarat, Fumarat und wie bereits erwähnt, Succinat. Der Abbau von Acetoacetat ist ebenfalls gehemmt (*Terner* 1955). Nach diesen Ergebnissen ist klar, daß Fluor den Citratzyklus hemmt.

Angesichts dieser Wirkungen von Fluor sollte es nicht einfach als ein Inhibitor der Glycolyse, sondern vielmehr als ein allgemeiner Inhibitor angesehen werden. Diese Einschätzung gewinnt besonders an Bedeutung für die Überlegung, die er-

folgte Hemmung der Energieproduktion der Glycolyse durch eine Bereitstellung von Substraten unterhalb des Enolaseblocks zu umgehen. So konnte *Gelfant* (1960) die Hemmung durch Fluor nicht durch Zugabe von Pyruvat oder Laktat aufheben.

Der erfolgreiche Versuch von *Salvaray* und *Sbarra* (1966) an Leukozyten, wonach Pyruvat die Hemmung aufhob, geht darauf zurück, daß für das Pyruvat ein neuer energieliefernder Abbauweg entstand, der nichts mit einer Oxidation im Citrazyklus zu tun hatte. *Sbarra und Salvaray* vermuteten, daß ATP aus Acetyl-coA mit Hilfe von Acetyl-thiokinase entstehen könnte.

Ob dieser Umweg auch in anderen Zellen als den Leukozyten eingeschlagen werden kann, bleibt abzuwarten. Fluor beeinflusst die ATP-Produktion auf zweierlei Arten: Neben seiner Wirkung an verschiedenen Stellen der Abbauwege die Menge bestimmter Substrate zu verringern und auch so die ATP-Produktion herabzusetzen, hat es noch eine spezifische Wirkung auf das System der Cytochrome (*Clowes und Keltch* 1952). Im Gegensatz zu Dinitrophenol, das die Bildung von ATP durch Entkopplung von Elektronentransport und ATP-Produktion hemmt, führt Fluor zu einer Konservierung von ATP durch Hemmung der Phosphatase. DNP hemmt auch nicht die O_2 -Aufnahme.

Fluor hemmt die Proteinsynthese reversibel (*Marks et al* 1963,1965; *Dreyfus und Shapira; Lin et al* 1966). Die Bindung der Aminosäuren der Transfer-RNA an die Ribosomen - wofür eine enzymatische und eine nichtenzymatische Komponente von Bedeutung sind - wird beeinflusst, und der Aufbau neuer Peptidketten verhindert (*Ravel et al* 1966).

Fluor wirkt auch auf den Fettmetabolismus.

Die Lipolyse wird nicht unerheblich reduziert (*Mosinger* 1965, *Vaughan und Sternberg* 1963). Desgleichen geht die Wirkung von ACTH und STH auf die Lipolyse zurück (*Hollenberg et al* 1961). Vielleicht verhindert Fluor die Umsetzung von ATP in $3'5'$ -AMP, den *second messenger*. Das zuständige Enzym, die Adenylatzyklase benötigt jedenfalls Mg^{++} als Aktivator. Fluor hemmt sehr stark den Butyratabbau in den Lebermitochondrien (*Cheldelin und Beinert* 1952), ebenso die Umwandlung von Acetat in Acetyl-CoA, i.e. die Acetataktivierung (*Aisenberg und Potter* 1955). Die Ergebnisse deuten darauf hin, daß Fluor auf den Mechanismus wirkt, über den Acetat, ATP und CoA das Acetyl-CoA liefern.

Die Glyceridsynthese wird ebenfalls gehemmt, da die Bildung der aktiven Vorstufen Glycerin-3-phosphat und Acetyl-CoA, ausfällt.

Die Motilität von Spermatozoen wird infolge der Hemmung des Fructosemetabolismus gehemmt. (*Mann und Lutwak-Mann* 1948). Die Hemmung ist teilweise reversibel und sie ist pH-abhängig (*Lindahl und Wedin* 1963).

Fluorid hemmt die Phagozytose (*Sbarra und Karnovsky* 1959). Es ist wahrscheinlich, daß die Energie für das Einschleusen von Partikeln ausschließlich aus der

Glycolyse bezogen wird, und die Hemmung der Phagozytose als Folge der Hemmung der Glycolyse eintritt.

Teilungsfähigkeit und Zellwachstum der Zelle sind sehr empfindlich gegen Fluor. Die Zellen verlieren ihre Teilungsfähigkeit {*Gelfant* 1960), und ihre funktionelle Entwicklung ist gestört (*Grand* 1953). Der aktive Transport von Hexose, Aminosäuren und Flüssigkeit durch das intestinale Epithel ist unter Fluor Einfluß vermindert (*Smyth* und *Taylor* 1957, *Baker et al* 1961, *Sanford et al* 1965). Diese Wirkungen werden der primären Wirkung von Fluor auf die Blockierung des oxidativen Abbaus zugeschrieben, die zu einer Verarmung des für diese energieabhängigen Prozesse notwendigen Energievorrats führt.

Fluor beeinflusst sehr wahrscheinlich die Permeabilität zellulärer Membranen. Menschliche Erythrozyten schrumpfen und werden gegen osmotische Hämolyse resistent. *Wilbrandt* (1940) führt das auf einen rapiden Verlust des Zellkaliums zurück. *Daniel* (1963) konnte den raschen Ausstrom von Kalium unter Fluor - Einwirkung nachweisen. Eine Veränderung der Permeabilität durch Fluor kann auch Folge eines veränderten Ionentransportes sein. Im Versuch von *Kirschner* (1964) kam es zu einer Hemmung des Na^+ -Ausstroms aus Erythrozyten. Dieser Effekt geht auf die Hemmung der Na^+ - und K^+ -abhängigen ATP-ase zurück, die am Ionentransport beteiligt ist (*Yoshida et al* 1968).

Zur richtigen Einschätzung dieser Ergebnisse sei betont, daß sie in vitro erhoben wurden. Die Reaktion einer Zelle auf eine gegebene Konzentration von Fluor hängt außerdem von ihrer enzymatischen Ausstattung ab. Während ein Zelltyp gehemmt ist, mag der andere eine erhöhte Aktivität aufweisen. Vergleicht man die in den Experimenten angewandte Konzentration mit denen nicht toxischer Blutspiegel (0,25 ppm, bezogen auf Ratte, *Armstrong* und *Singer* 1964), so findet man, daß letztere in der Größenordnung liegt, die *Berry* und *Trillwood* (1963) für ausreichend erachteten, um das Zellwachstum zu hemmen. Sie lag aber noch unterhalb der Konzentration, bei der sie eine merkliche Hemmung erzielen konnten.

Die Hemmung der Glycolyse und des aktiven Transports setzt gar erst bei einem Hundertfachen dieser Konzentration ein. Etwa die tausendfache Konzentration wurde in der Mehrzahl der in vitro Experimente verwendet. (*Smith* 1970).

Wirkung von Fluorid am isolierten Herzpräparat

Es besteht Einigkeit darüber, daß Fluor eine positiv inotrope Wirkung besitzt. *CovinundBerman* (1959) meinen, daß die primäre Energiequelle ein endogenes Substrat sein muß, etwa eine Fettsäure. *Hashimoto* (1961) führt die Wirkung auf eine Bindung von Ca^{2+} an die Zellmembran zurück, ähnlich *Loewi* (1955).

Wirkung auf Herz und Blutdruck

Im allgemeinen bewirken hohe Dosen von NaF (oral oder i.v.) beim Hund einen Blutdruckabfall (*Greenwood* 1934, 1938; *Leone* 1956; *Caruso* und *Hodge* 1965).

Die Herzfrequenz nimmt ebenfalls ab (*Caruso 1961; Leone 1956*). Die Hypotension nach Fluoridgabe beruht wahrscheinlich auf einer direkten vasodilatatorischen Wirkung (*Smith 1970*). *Caruso* und *Maynard* (1963) konnten nach vorheriger Ganglienblockade die Hypotension in eine Hypertension umwandeln. Sie trat sofort nach Applikation ein und selbst bei niedrigen Dosen von Fluor. Anschließende Experimente zeigten, daß Fluor am Herzen sowohl positiv chronotrop als auch positiv inotrop wirkt. Ohne Ganglienblockade waren derlei Wirkungen nicht zu erzielen. Es wird vermutet, daß eine Freisetzung von Katecholaminen, möglicherweise aus dem Nebennierenmark, zum Teil den Pressor-Effekt auslöst. Jedenfalls konnte die pressorische Wirkung durch eine Kombination von α - und β -Sympatholytika nahezu aufgehoben werden. Demnach geht also die Wirkung nach Ganglienblockade auf eine Freisetzung von Katecholaminen und eine direkte stimulierende Wirkung am Herzen zurück. Ein Depressor-Effekt soll den Pressor-Effekt maskieren und dieser durch Ganglienblockade aufgehoben werden. Die normalerweise aber zu beobachtende Wirkung: Respirationszunahme, Abfall des Blutdrucks und Abnahme der Herzfrequenz hat seine Ursache wohl in einer direkten vasodilatatorischen Wirkung. Eine zentrale Beteiligung ist ausgeschlossen.

Wirkung von Fluorid auf die Atmung

Fluor bewirkt eine Zunahme der Atemfrequenz (*Greenwood et al 1934, 1935, 1938; Leone et al 1956; Roholm 1937*). Wahrscheinlich vermittelt ein blutdruckempfindlicher Reflex, der durch die depressorische Wirkung von Fluor aktiviert wird, die Steigerung der Atemfrequenz. Offenbar verläuft dieser Reflex teilweise über den Vagus, denn Denervation des Carotissinus und Durchtrennung des Vagus heben die Wirkung von Fluor auf. Demnach erhöht also Fluor reflektorisch die Atemfrequenz, möglicherweise über die Barorezeptoren des Carotissinus und des Aortenbogens. Möglich auch, daß dabei eine durch den Blutdruckabfall bewirkte Abnahme der O_2 -Konzentration an den Chemorezeptoren eine Rolle spielt. Wie durch intraarterielle Injektion bewiesen werden konnte, wirkt Fluor ganz bestimmt nicht stimulierend durch direkten Einfluß auf das Atemzentrum. Der letale Ausgang einer akuten NaF-Vergiftung wird eingeleitet durch Atemstillstand (*Lu et al 1965*). Die Herzstätigkeit bleibt noch einige Zeit aufrecht, um dann meist in Kammerflimmern überzugehen. Im Experiment konnten Versuchstiere - soweit die Dosis nicht zu hoch war - durch künstliche Beatmung am Leben erhalten werden. Kammerflimmern trat dann nicht ein, solange die Beatmung fortgeführt wurde. Gelegentlich konnte durch langdauernde künstliche Beatmung sogar eine Spontanatmung erreicht werden. Experimente legen nahe, daß eine neuromuskuläre Blockade den Atemstillstand bewirkt: Zunächst stieg nämlich die Kontraktilität an. Sobald aber Atemstillstand eintrat, konnten keine indirekten Muskelkontraktionen ausgelöst werden. Direkte Stimu-

lierung des Muskels war jedoch erfolgreich. Fluor wirkt als Antagonist bei neuromuskulären Blockaden, die durch D-Tubocurarin hervorgerufen wurden. D-Tubocurarin wirkt, indem es die Membranen stabilisiert. Die Vermutung, daß Fluor eine depolarisierende Wirkung hat, wird bestärkt, wenn man berücksichtigt, daß Fluor als Antagonist gegen Dexamethonium, das ja bekanntlich depolarisierend wirkt, versagt. Von Fluor weiß man nun allerdings auch, daß es die Acetylcholinesterase hemmt.

Koketsu und *Gerard* (1956), ebenso wie *Kahlson* und *Uvnas* (1935,1938) erklären die Wirkung von Fluor aber nur zu einem geringen Teil mit der Hemmung des Enzyms. Ihre Ergebnisse deuten darauf hin, daß die Sensibilität des cholinergen Rezeptors für ACH erhöht wird, bzw. daß die Membranen für das depolarisierende F^{-} -Ion mehr permeabel sind als für Eserin, was auch den beobachteten schnelleren Anstieg der Fluor-Wirkung gegenüber der des ACH erklären könnte. Nur bei niederen Konzentrationen von Fluor überwiegt die Hemmung der Acetylcholinesterase. Die Gleichzeitigkeit von Atemstillstand und neuromuskulärer Blockade legt zumindest nahe, daß dieser auf die Blockade zurückgeht. Da aber die Unversehrtheit des Atemzentrums am Zeitpunkt des Atemstillstands noch nicht untersucht wurde, bleibt es unsicher, ob eine Lähmung des Atemzentrums oder eine neuromuskuläre Blockade die Ursache ist.

Wirkung von Fluorid auf den Darm in vivo

Fluor erhöht den gastrointestinalen Tonus beim Hund. Die Motilität bleibt unverändert. Durch Atropin war die Wirkung aufzuheben. Ganglienblocker und bilaterale Vagotomie blockieren die Wirkung auf den Darm. Fluor wirkt also nicht direkt, sondern seine Wirkung wird neurogen über das parasympathische Nervensystem vermittelt (*Smith* 1970).

Was den Wirkungscharakter des Fluorions angeht, so bleibt abschließend festzuhalten, daß die calciprive Theorie, die die Fluorionwirkung mit der Ausfällung des gewebeeigenen Calciums erklärt, endgültig verlassen werden muß. Das Fluorion ist als ein Protoplasmagift bzw. Zellgift aufzufassen, das zudem vielseitige Wirkungen auf die verschiedenen Organe ausübt.

Toxizität

Inhalation von Fluorwasserstoff in der Konzentration von 1,0 -1,5 mg/l führt im Tierversuch (Kaninchen) innerhalb von 5 Min. zum Exitus (*Machte et al* 1934). *Rosenholtz* (1963) ermittelte als LD50 bei Ratten 4970 ppm (= 4,06 mg/l) HF nach 5-minütiger Expositionszeit. Für den Menschen gelten bei Einatmung oder Einwirkung von Fluorwasserstoff (Gas- oder Dampfform) folgende Konzentrationen (*Hauschild* 1973):

	Toxisch	Erträglich
sofort nach 1-2 Std.	1-2 Std.	1 1/2 - 1 St.
mg/l 1,0 0,2	0,025	0,01
ml/m ³ 1200 250	30	12,5

Der MAK-Wert (1976) beträgt 3 ppm bzw. 2 mg/m³ (Merkblatt der Berufsgenossenschaften der chemischen Industrie 1977), Eine Gewöhnung an Fluorwasserstoff existiert nicht (*Machte et al* 1934)

Largent (1950) macht folgende Angaben: Konzentrationen bis 0,3 mg% (= 5 ppm) zeigen keine besondere Wirkung. Bei 1 mg% (= 18,4 ppm) empfinden einige Personen Störungen des Wohlbefindens. Bei 2 mg (- 37 ppm) machen sich Reizerscheinungen bemerkbar, die nicht längere Zeit ertragen werden können. Bei 6 mg% (= 110 ppm) treten nach kurzer Einwirkung starke Reizerscheinungen auf. 12 mg% (= 220 ppm) können nicht länger als 1 Min. ertragen werden. Schon 5 ppm sollen Entzündungen der Augen und Nase hervorrufen (zit. n. *Grant* 1974). Nach *Bartallini* (1953) sollen bei 0,01 mg% HF bereits konjunktivale und tracheale Schleimhautreizungen auftreten.

Ist das Vergiftungsfeld der Flußsäure in erster Linie die Haut, so ist sein Fluorid NaF häufigste Ursache peroraler Vergiftungen mit dieser Giftklasse. Die Letaldosen für NaF variieren ziemlich stark. Die Resorptionsgeschwindigkeit ist von großer Bedeutung (*Rohoim* 1936). Nach *Bredemann* (1955) kann schon eine Lösung von 0,25 g NaF toxische Wirkungen hervorrufen. *Gleason* (1969) berichtet, daß bereits ca. 1 g NaF ernste Vergiftungen verursacht (zit. n. *Abukurah* 1972). Die tödliche Dosis von NaF nach *Bredemann* (1955) beträgt 10 g, nach *Baldwin*(1959) ebenfalls 10 g, nach *Rohoim* (1937) 4-5 g, was ca. 50-60 mg NaF/kg entspricht.

Diese letztere Dosis NaF sollte auch als Richtwert für die Letaldosis angenommen werden.

Die höchsten Dosen, die bisher überlebt wurden, betragen 50-80 g NaF (*Peters* 194&) und 120 g (!) (*Abukurah et al* 1972). In beiden Fällen war wohl das frühzeitige Erbrechen für die Rettung des Patienten ausschlaggebend.

14 g HF führten den Tod eines Patienten von *King* (1873, zit.n. *Waldbott*) herbei. Ein Teelöffel einer 17,3%-igen HF war bei einem Patienten von *Fasske*(1959) tödlich; desgleichen ein Eßlöffel einer 9%-igen Lösung bei einem Patienten von *Webster* (1930).

Vorsichtsmaßnahmen

Die schweren Schäden auch geringer Konzentrationen von Fluorwasserstoff, Flußsäure und deren Salze gebieten größte Vorsicht. Verätzungen mit Flußsäure und Inhalationsschäden durch Fluorwasserstoff kommen hauptsächlich in der Flußsäure verarbeitenden Industrie vor. Zahlreiche Verordnungen und Gesetze, die diese Gifte betreffen, sind erlassen worden (z.B. Gesetz über Beseitigung von Abfällen, AbFG vom 7. Juni 1972; Vorschriften der Arbeitsstoff Verordnung vom 8.9.1975; EVO; RID; ADR; GGVS und andere).

Die Berufsgenossenschaften der chemischen Industrie haben ein Merkblatt herausgegeben, in dem die genauen Richtlinien für die technischen und persönlichen

Schutzmaßnahmen sowie für Lagerung und Transport dieser Stoffe angegeben sind.

Die Fluoride, hier NaF, sind, wie schon erwähnt, vor allem bei peroralen Vergiftungen vertreten. Verwechslungen mit Zucker, Backpulver, Mehl und ähnlichem waren in zahlreichen Fällen der Grund für die Vergiftung. Es ist deshalb wichtig, daß diese Gifte im Handel entsprechend gekennzeichnet sind und auf die möglichen Gefahren hingewiesen wird.

Stoffwechselverhalten

Resorption

Zipkin und *Likins* (1957) bestimmten die Resorption von oral zugeführtem NaF

nach verschiedenen Zeitintervallen:

Nach 5 Min. waren 22% resorbiert

Nach 15 Min. waren 36% resorbiert

Nach 30 Min. waren 50% resorbiert

Nach 1 Std. waren 72% resorbiert

Nach 1,5 Std. waren 86% resorbiert

10-15% werden wieder aus dem Blut in das Lumen abgegeben. Die Menge ist offensichtlich von der Höhe des Fluorids im Blut und der Durchblutung der intestinalen Gefäße abhängig (*Wallace* 1953). Trägt man in einem Koordinatensystem auf die Ordinate die verbleibende Dosis in % logarithmisch auf gegen die Zeitintervalle im linearen Maßstab, so ergibt das eine Gerade für die ersten 90 Min. Die Menge des den Gastrointestinaltrakt verlassenden Fluorids ist zu jedem beliebigen Zeitpunkt proportional der gerade vorhandenen Menge, Die Geschwindigkeitskonstante beträgt ungefähr $0,0231 \text{ min}^{-1}$ (*Smith*), was heißt, daß in 1 Min. 2,31% der verbleibenden Dosis resorbiert werden. Der Mensch nimmt natürlich täglich schon in Form von Lebensmitteln und Wasser (fluoridiertes Trinkwasser nicht mitgerechnet) Fluorid auf. Die Menge liegt zwischen ca. 0,4-0,8 mg F_{in} (*Hamm* und *Smith* 1954), nach *Cholak* (1959) zwischen 0,2 - 0,3 mg Fluor. Ungefähr 65% -88% werden resorbiert (*Hamm* und *Smith* 1954). Die Höhe der Resorption ist von einigen Faktoren abhängig:

1. Eine Reihe von Salzen verringert die Resorption und damit Toxizität von Fluorid, indem diese Salze sich mit dem Fluor verbinden oder Komplexe bilden. Die von mehreren Autoren (*Sharpless* 1936, *Hobbs* et al 1954, *Boddie* 1957, *Ranganathan* 1944) geprüften Verbindungen sind alle Salze des Aluminiums und Calciums. Magnesium wirkt nur in Konzentrationen von 1000 ppm oder 10.000 ppm, nicht aber bei 100 ppm (*Weddle* und *Muhler* 1954).

2. Fluor in organischem Material zugeführt, wird schwerer resorbiert. So wird CaF_2 nur schwach aus Nahrung, beträchtlich aber aus Lösungen resorbiert (*Law-*

renz und Mitchell 1941); Fluor in Wasser wird leichter resorbiert als Fluor in Milch {Muhler und Weddle 1955}.

3. Eine hohe Acidität des Magensaftes bewirkt, daß CaF_2 stärker dissoziiert und besser resorbiert wird, womit sich seine Toxizität erhöht (Roholm 1938).

Verteilung

1. Dem Eindringen von Fluorid in den Intrazellulärraum stehen nur geringfügige Hindernisse entgegen, die im Gehirn allerdings ganz beträchtlich sind (Carlson et al 1960). Ein Vergleich der Verteilung von F^{18} mit dem vornehmlich im Extrazellulärraum vorhandenen Cl ergibt, daß sich F^{18} in einem größeren Volumen als Cl verteilt. Lediglich im Gehirn hat Cl ein größeres Verteilungsvolumen. Fluor überwindet Zellmembranen also relativ leicht, was Carlson nachweisen konnte. Er gab dem Blut von Hunden F^{18} zu und konnte bereits innerhalb von 2 Min. ein Gleichgewicht des Gehalts von F^{18} zwischen Erythrozyten und Plasma feststellen. Dabei verteilt sich F^{18} zu gleichen Teilen (50%) zwischen Erythrozyten und umgebenden Medium (Testeson 1959). Die relativen Transportraten für die verschiedenen Halogene gehorchten der Reihe: $\text{Cl} \gg \text{Br} \gg \text{F} \gg \text{J}$. Es wäre möglich, daß F in den Zellen gebunden wird und Fluor und die anderen Halogene mittels passiver Diffusion in die Zellen gelangen.

Bell (1961) ermittelte, daß 45% dies i.v. applizierten F^{18} die Blutbahn von Rindern in 2 Min. verließen. Wallace (1953) fand im Blut von Ratten nach 15 Min. nur noch 8% des i.v. applizierten F^{18} . Auch die Arbeiten von Appelgreen et al (1961), Ericsson und Ullberg (1958), Ericsson (1958) und Ullberg et al (1964) weisen alle auf das schnelle Verschwinden von Fluorid aus dem Blut hin. Die Verteilungsgeschwindigkeit ist auch bei oraler Aufnahme nicht wesentlich verändert.

2. Zahlreiche experimentelle Arbeiten erlauben die Feststellung, daß keines der parenchymatösen Organe eine spezifische Affinität für Fluorid besitzt (Voker et al 1941; Wallace 1953; Parkinson et al 1955; Nein et al 1956; Bell et al 1961; Ericsson und Malmnös 1962; Ullberg et al 1964). Im allgemeinen entsprechen die Gewebekonzentrationen grob dem Blutspiegel. Ausnahme bildet das ZNS, wo sehr niedrige Konzentrationen gemessen wurden {Appelgreen et al 1961; Ericsson und Ullberg 1958; Ullberg et al 1964}. Wahrscheinlich existiert eine wirkungsvolle Blut-Hirn-Schranke für Fluorid. Wie bereits erwähnt, findet schnelle Elimination aus dem Blut statt, was auf die Gleichgewichtsverteilung zwischen extra- und intrazellulärer Flüssigkeit, Ablagerung in Knochen und Ausscheidung über die Nieren zurückzuführen ist. Die Zeitdauer bis zur Einstellung eines Gleichgewichts hängt von der Vascularisation der Gewebe und Organe ab (Wallace). Die Nieren können, bezogen auf die Gewichtseinheit, innerhalb von 30 Min. nach i.v. Applikation bis zu einem 3-fachen der Blut vorhandenen Menge F^{18} aufnehmen (Ericsson und Ullberg 1958). Diese Beobachtung erklärt sich aus der führenden

Rolle dieses Organs bei der Ausscheidung von Fluorid und hat nichts mit einer besonderen Affinität für Fluor zu tun. Die Schilddrüse, die ja eine hohe Affinität für das Nachbar-Halogen Jodid besitzt, zeigt für Fluorid keine wesentlich vom Blut abweichende Konzentration. Die Calcifikation beeinflusst die Aufnahme von Fluorid in nichtskeletales Gewebe. Nach *Wallace* (1953) enthielt der Trachealknorpel etwa doppelt so viel F^{18} wie der Xiphoidknorpel, der keine Calcifizierung aufweist. An Orten lokaler Calcifikation, wie z.B. in der Plazenta, ließen sich F^{18} -Ablagerungen beobachten (*Ericsson* und *Uliberg* 1958).

3. Fluorid ist ein "exklusiver bone-seeker" (*Uliberg* et al 1964) und erscheint sehr schnell im Knochen (*Ericsson* und *Ullberg* 1958, *Carlson* 1960, *Wallace* 1953). Die initiale skeletale Aufnahmerate von Fluor ist sehr hoch, unabhängig von der Art der Applikation. Der Teil der Dosis, der im Skelett erscheint, ist 1,5 - 4,5 mal größer als derjenige im Urin. Die skeletale Ablagerung ist der schnellere Vorgang und bestimmt damit den Umfang der deponierten und ausgeschiedenen Mengen. Nach oraler Applikation von F^{18} nahm die Radioaktivität über dem Knochen um lediglich 15% ab, während die des Plasmas zum selben Zeitpunkt schon um ca. 85% zurückgegangen war (*Carlson* et al 1960).

Der Knochen, und überhaupt alle calcifizierten Strukturen, retinieren also ihr Fluorid. Fluor wird durch Austausch mit dem Hydroxylion des Hydroxyapatit-Gitters im Knochen abgelagert, was mit ähnlichen physikalischen Eigenschaften von F^- und OH^- (z.B. Ionenradius) begründet wird.

Untersuchungen am Tier ergaben, daß die vitalen Organe nur einen geringen Teil der gesamten Körperfluoridmenge enthalten (weniger als 1%). 98% des gesamten Fluorids sind in den calcifizierten Strukturen lokalisiert. Ein Viertel davon im Schädel und in den Zähnen. Der Muskel enthält nur 1% des Fluorids oder noch weniger (*Mariakulandai* und *Venkataramaiah* 1955).

Elimination

1. Neben der Ablagerung und Retention im Knochen ist die Ausscheidung durch die Niere der wichtigste Mechanismus im Stoffwechselverhalten des Fluorids. Die Niere ist das für die Ausscheidung des Fluorids wichtige Organ. Die Ausscheidung erfolgt schnell. Bereits 11 Min. nach oraler Applikation von F^{18} in Form von NaF^{18} wurden beträchtliche Mengen im Harn gefunden (*Carlson* 1959). Nach 3 bis 4 Stunden ist im allgemeinen ungefähr ein Fünftel der aufgenommenen Dosis löslichen Fluorids durch den Urin ausgeschieden (*Carlson* 1959, *Zipkin* et al 1957).

Die im Urin ausgeschiedene Menge ist von der aufgenommenen Fluoridmenge abhängig (*Shupe* et al 1963).

Zipkin et al (1957) gaben ihren Versuchspersonen Trinkwasser, das 1 ppm Fluor enthielt. Die durchschnittliche totale Aufnahme betrug 3,2 mg Fluor. Davon

wurden in 24 Stunden 65,1% ausgeschieden. Die durchschnittliche Ausscheidungsmenge betrug relativ konstant 0,1 mg/Std. Bei einer zweiten Versuchsreihe - sie hatte insgesamt 8,1 mg Fluor aufgenommen, davon 5 mg Fluor als NaF - wurden in 24 Stunden 54,1% ausgeschieden. Während dieses Intervalls war die stündliche Ausscheidung während der ersten Stunde nach Applikation mit 0,7 mg/Std. am höchsten. Danach fiel sie schnell ab und näherte sich nach ca. 11 Stunden der Kontrollrate von 0,1 mg/Std.

Wenn auch nicht prozentual gleich, so steigt doch die ausgeschiedene Menge mit der aufgenommenen Menge an. Die Ablagerung im Knochen nimmt aber zu, obgleich sich die Ausscheidung erhöht. Da die Ausscheidung im Urin und die Ablagerung im Knochen beide mit erhöhter Resorption korrelieren, kann die Ausscheidung im Urin sowohl als Maß für die aufgenommene Menge als auch als Maß für die Ablagerung im Knochen hergenommen werden (*Machte* 1943).

Für den Arbeitsschutz ist dies von großer praktischer Bedeutung.

Schwangerschaft und Wachstum beeinflussen die Nierenausscheidung. Sie ist vom 5. bis 8. Monat verringert und erst einige Monate nach der Entbindung wieder normal (*Gedalia* et al 1959). Bei Erwachsenen ist die Ausscheidung gegenüber Kindern erhöht (*Gedalia* 1958). Der junge Mensch lagert mehr Fluorid im Knochen ab, folglich erscheint weniger Fluorid im Urin.

2. Die Clearance von F^{18} beim Menschen ist unter normalen Bedingungen etwa halb so groß wie die von Kreatinin und mindestens 45 mal, oft sogar 100 mal so groß wie die von Chlorid (*Carlson* et al 1960). Die Niere ist also ein wirksames Organ für die Ausscheidung von Fluorid aus dem Blut. Ein spezieller Mechanismus für die Ausscheidung von Fluorid existiert nicht. Es wird über glomeruläre Filtration ausgeschieden. In den Tubuli werden 51% - 63% des im glomerulären Filtrat erscheinenden Fluorids rückresorbiert (*Carlson* et al 1960). Die Rückresorption ist geringer als die von Chlorid und weist eine umgekehrte Beziehung zum Harnfluß auf. Diurese mit Mannitol, hypertonischer NaCl-Lösung oder Chlorothiazid erhöht jeweils die Fluorid-Clearance beim Hund (*Chen* et al 1956, *Carlson* et al 1960). Auch der pH-Wert im Urin beeinflusst die Clearance (*Witford* et al 1976). Die Rückresorption ist bei niedrigem pH (5,0 - 5,6) am höchsten und nimmt mit zunehmenden pH ab. Die Rückresorption von Fluorid verhält sich somit ähnlich wie die der schwachen Säuren. Bei niedrigem pH wird HF gebildet, das leichter rückresorbiert werden kann.

3. Die Menge des in den Faeces ausgeschiedenen Fluorids entspricht meist der Menge des oral aufgenommenen Fluorids, welches nicht aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert wurde. Die fäkale Ausscheidung beträgt 5% - 30% der aufgenommenen Dosis, der Durchschnittswert liegt bei 10,3% (*Machte* et al 1942, *Largent* und *Heyroth* 1949). Die Faktoren, die die Höhe der Resorption des Fluorids beeinflussen, müssen sich natürlich in umgekehrter Weise auch auf die Höhe der fäkalen Ausscheidung auswirken:

a) Wird Fluorid in Lösung aufgenommen, gleichgültig ob als CaF_2 , NaF oder Kryolith, so ist die in den Faeces erscheinende Menge sehr gering (2,9% - 6,9%). Sie ist um das 10-fache (23% - 63%) erhöht, wenn das Fluorid in fester Form der Nahrung zugesetzt wird. Der Prozentsatz der Dosis, der im Körper retiniert wird, nimmt entsprechend ab (*Largent et al 1961*). *McClure et al (1945)* kamen zu im Prinzip ähnlichen Ergebnissen: CaF_2 in Wasser aufgenommen, wurde zu 19% ausgeschieden, hingegen in fester Form mit der Nahrung verabreicht, stieg die ausgeschiedene Menge auf 26,7% bis 36,2% an.

b) Zusatz von Calcium zu einer fluoridhaltigen Lösung ließ im Tierversuch die fäkale Ausscheidung um das 7-fache ansteigen (*Weddle und Muhler 1957*).

Symptome

Inhalatorisch:

Hauptgebiet des Schadens ist der obere Respirationstrakt. Die entzündende und korrosive Wirkung auf die Haut und die Schleimhäute der Atemwege äußert sich in Prickeln und Brennen der Haut, Brennen bzw. Stechen in Augen, Nase, Mund und Pharynx, Husten, Nasenlaufen, Heiserkeit und Entzündung der Konjunktiven. Cornea-, Nasen- und Mundschleimhaut weisen Hyperämie, zuweilen oberflächliche Erosionen und langsam heilende Ulcerationen auf. Es kommt zu Hämorrhagien in die Bronchialschleimhaut. Die Symptome treten meist ohne Latenz auf. Danach kann es, vor allem von höheren Konzentrationen von Fluorwasserstoff bzw. längerer Expositionszeit, zu Schock, Laryngospasmus, Obstruktion der Bronchien mit zähem Schleim, mehr oder weniger ausgesprochenen Anzeichen von Bronchopneumonie, Dyspnoe und zum Lungenödem mit Exitus kommen (*Mayer und Guelich 1963*). In schwereren Fällen kommen auch Erbrechen (*Rabinowitch 1945*) abdominale Spasmen, zerebrale Störungen sowie Sehstörungen vor (*Waldbott 1963*), Symptome, welche wir auch bei der oralen Fluoridvergiftung finden.

In der Literatur sind mehrere Todesfälle beschrieben worden (*Watson et al 1973, Dieffenbacher und Thompson 1962, Greendyke und Hodge 1964, Mayer und Guelich 1963*). Der Tod trat 30 Min. bis wenige Stunden nach Exposition ein. Die post-mortem bestimmten Fluorid-Blutspiegel lagen im Fall Watson et al. bei 0,5 mg Fluorid/100 ml, in den beiden Fällen von Greendyke und Hodge bei 0,3 mg % und 0,4 mg %. Der Calcium-Spiegel im Blut kann erniedrigt sein. Bei Einatmung größerer Mengen von Fluorwasserstoff ist die Fluoridausscheidung im Urin erhöht.

Perkutan:

Eine Einteilung der Flußsäureverätzungen ist nicht unproblematisch, da die Symptomatologie von mehreren Faktoren abhängig ist. Intensität und Schnelligkeit des Auftretens der Symptome variieren neben der Konzentration der Fluß-

säure noch mit der Menge, der Expositionszeit, dem Resistenzvermögen der betroffenen Hautsteile und der Zeitdauer bis zum Eintreten der Behandlung. Bei der folgenden Einteilung, die im wesentlichen nach der Konzentration der Flußsäure vorgenommen wurde, ist dieser Umstand zu berücksichtigen. Eine andere Einteilung, die ausschließlich auf der Konzentration der Flußsäure basiert, existiert vom National Institute of Health, USA.

1. Bei geringen Konzentrationen von Flußsäure (bis ca. 30%) und kurzzeitiger Exposition kommt es zunächst zu einer Rötung und Schwellung der Haut, die unmittelbar keine Schmerzen verursachen muß. Die Schmerzen treten meist erst nach einer Latenz von mehreren Stunden, bei Konzentrationen mit weniger als 5 % HF sogar erst nach mehr als einem Tag auf. Gelegentlich kann es auch schon im Stadium der Rötung und Schwellung zu Blasenbildung kommen. Die initialen Symptome der Rötung und Schwellung können aber auch einmal fehlen, und es ist dann nur ein leichtes Brennen der Haut, das sich schnell zurückbildet, zu verspüren (*Fall Haar 1949*). Eine äußerlich intakte Haut ist aber kein Grund zu mangelnder Vorsicht. Die Flußsäure kann die intakte Haut durchwandern, ja sogar die Fingernägel durchdringen (*Wende, Schwartz, Schuermanri*) und trotzdem zu einer Schädigung führen.

Erfolgt während des entzündlichen Stadiums keine ärztliche Behandlung, so schreitet die Verätzung unweigerlich bis zur Kolliquationsnekrose fort. Durch richtige und rechtzeitige Behandlung kann aber die gefürchtete Progression und die drohende Nekrosenbildung verhindert werden.

Auch bei sehr geringen Konzentrationen von Flußsäure und kurzer Expositionszeit darf die Gefahr einer Schädigung nicht unterschätzt werden. Kurzzeitige Exposition mit bereits 10%iger Flußsäure führte zu beträchtlichen Verätzungen (*Klauder et al 1955*) mit weißlicher Verfärbung und starken Schmerzen. Nach *Craig* (1964) ist schon mit 3%-iger Flußsäure und längerer Expositionszeit eine erhebliche Wirkung hervorgerufen worden.

Eine Reihe schwerer Hautverätzungen wurde bei Fensterputzern beobachtet, die mit Reinigungsmitteln arbeiteten, denen vom Unternehmer 10%-ige Flußsäure zugesetzt war (*Baader*).

2. Bei höheren Konzentrationen (60%) verfärbt sich die Haut nach der Latenzzeit sofort grau-gelblich-weiß, ohne daß es zuvor zu dem eben beschriebenen entzündlichen Stadium gekommen wäre. Es bilden sich dann aber Pusteln und Bläschen, die mit einer geleeartigen, trüben Flüssigkeit gefüllt sind. Die Bläschen enthalten viele kleine Partikel nekrotischen Gewebes. Nach Eröffnung der Blasen ist meist ein geschwüriger Grund sichtbar.

Wasserfreie Flußsäure zerstört die Haut sofort (*Hamilton 1975*). Gesättigte oder nahezu gesättigte Dämpfe ätzen ebenfalls sehr schnell und ähnlich wie die wasserfreie, flüssige Säure (*Haar 1949, Beck 1950*). Die Schmerzen treten sofort auf

(*Gehrmann 1948*). Im weiteren Verlauf zerfällt die Haut durch Kolliquationsnekrose, so daß sehr schlecht heilende Ulcera entstehen. Die Schmerzen, die sehr lange anhalten, können sich bis zur Unerträglichkeit steigern. Gegen sie haben schon Opiate versagt (*Haar 1954, Beck 1950*). Es soll zu einer Immobilisation des natürlichen Calcium im Gewebe kommen, was in einer Nervenstimulierung durch Verschiebung der Kaliumionen resultiert (*Klauder et al 1955*).

Gefürchtet ist der progressive Charakter der Flußsäureverätzung. Die Zerstörung des Gewebes schreitet in die Fläche, besonders aber in die Tiefe voran, was oberflächlich das Bild einer relativ harmlosen Verätzung vortäuschen kann (*Fall Dale 1951*). Im Fall Schuermann (1937) dauerte die Flächenausdehnung sechs Tage, die Tiefenausdehnung kam gar erst nach 5 Wochen zum Stillstand, ähnlich im Fall Beck (1950).

Die Flußsäureverätzung bricht also aus der von *Lewin* (1962) angegebenen Charakterisierung der Säureverätzungen aus, wonach eine Koagulationsnekrose, oberflächliche Gewebedestruktion und schnelle Heilung erfolgen müßte.

Verteilung der Flußsäureverätzungen auf die verschiedenen Körperregionen:

Blunt (1964)	Iverson et al (1971)
29 Fälle*	96 Fälle
Obere Extremität 21	Obere Extremität 71
Untere Extremität 10	Kopf und Hals 10
Stamm 2	Untere Extremität 7
Gesicht 1	Stamm 2
	Andere 6
	(Lunge, Auge, Scrotum)

Eine Prädispositionsstelle stellt das subunguale Gewebe dar (*Jones 1939, Dibbel et al 1970*). Das Fehlen eines Stratum corneum erleichtert es der Flußsäure unter der Spitze des Fingernagels in die empfindliche Matrix vorzudringen (*Blunt 1964*). Diese Schädigungen sind extrem schmerzhaft. Das weiche Gewebe wird zum Großteil zerstört und nimmt eine grünlich-graue, stumpfmatte Farbe an. Der Knochen der distalen Phalanx kann angegriffen und zerstört werden, was sogar schon die Amputation einiger Endphalangen notwendig machte. Sind die Fingernägel betroffen, so sind sie eigentümlich gelblich-grau und glanzlos. Sie sterben ab und werden abgestoßen.

Tschantz und Favre (1975) beobachteten nach einer Flußsäureverätzung eine nekrotisierende Pankreatitis, die sie auf einen Streßmechanismus als Auslöser zurückführen.

Am Auge bewirken schon feinste Sprüher von konzentrierter Flußsäure einen erheblichen Verlust des Epithels der Cornea und der Conjunctiven. Es kommt zu

Einige Patienten waren an mehreren Körperstellen betroffen.

einem starken Ödem der Lider, der Conjunctiven und der Cornea (*Grant 1964*). Bei Kontakt mit größeren Mengen wird die Cornea völlig trüb, und nur noch Lichtwahrnehmung ist möglich (*Iverson et al 1971*). Die Gefahr des Augenverlustes ist sehr groß.

Oral:

Intoxikationen aufgrund von Unfällen, Tötung und Selbstmord sind nicht ungewöhnlich. Hierbei sind vor allem die Fluoride (NaF , Na_2SiF_6), weniger die Flußsäure, von Bedeutung. Massenvergiftungen ernsthaften Ausmaßes wurden durch Verwechslung des Giftes mit Zucker, Puder u.a. hervorgerufen (*Lidbeck et al 1943*, *Heydrich 1938*). Die Vergiftung in Kiel (1935) mit zwei Todesfällen wurde zunächst in Unkenntnis als Botulismus diagnostiziert.

Mehrere Faktoren beeinflussen die Toxizität des Fluorids und sind bei einer akuten Intoxikation zu berücksichtigen:

1. Magnesium- und Aluminiumsalze, Ca und P verringern die Toxizität, indem sie die Resorption herabsetzen.
2. Die Acidität des Magensaftes erhöht die Toxizität von CaF_2 . Wahrscheinlich geht das CaF_2 leichter in Lösung und wird dadurch besser resorbiert (*Roholm 1938*). Die Acidität des Magensaftes bewirkt auch, daß immer Flußsäure nach folgender Gleichung gebildet wird:

$$\text{HCL} + \text{NaF} \longrightarrow \text{HF} + \text{NaCl}$$
3. Einschluß in organisches Material setzt die Resorption von Fluor herab. In der Nahrung aufgenommen, wird Fluor weniger stark resorbiert als in wässriger Lösung, in Milch weniger als in Wasser.
4. Alter und Wachstum: Ausgewachsene Ratten reagieren auf eine Vergiftung empfindlicher als junge Ratten (*Phillips und Wuthier 1959*). Die Letaldosis von NaF bei 100 - 200 g schweren Ratten ist gegenüber 200 - 300 g schweren Ratten um das Doppelte erhöht. Der junge Mensch retiniert mehr Fluor als der Erwachsene. Die Toxizität des Fluor nimmt deshalb zu.
5. Fett in der Nahrung verstärkt die Retention und Toxizität des Fluor (*Miller und Phillips 1955*, *Buttner und Muhler 1957*).
6. Bei Laktation und Schwangerschaft ist die Retention des Fluor ebenfalls erhöht

Aus Autopsien (*Lidbeck et al 1943*) geht hervor, daß die Schnelligkeit des Auftretens der Symptome mit der Menge des oral aufgenommenen Fluor korreliert.

Auftreten innerhalb	NaF (in g), im Magen gefunden
15 Min.	17,2
60 Min.	3,7
18 Std.	0,18

Im Fall *Abukuhra et al* (1972), wo ca. 120 g NaF eingenommen wurden, traten die Symptome sofort auf.

Die Symptome treten meistens in zwei Phasen auf. Zuerst imponiert das Bild einer Gastroenteritis. Später manifestieren sich die neurologischen Symptome. Die zwei Phasen müssen aber nicht streng getrennt auftreten. Auch kann die 2. Phase, besonders in leichteren Fällen, fehlen.

1. Gastrointestinale Symptome: Nausea, Erbrechen, hämorrhagische verschorfende Entzündung und Verätzung an den Schleimhäuten des Pharynx und des Mundes. Krampfartige abdominale Schmerzen und Diarrhoe bestimmen größtenteils das klinische Bild. Erbrechen erfolgt abrupt, zum Teil gleichzeitig mit den Diarrhoen. Erbrochenes und der Stuhl sind bluthaltig, excessive Salivation und Polydipsie sind vorherrschend. Nur ganz selten fehlen die gastrointestinalen Symptome (*Rabinowitch 1945*).

2. Neuromuskuläre Symptome: Nach einem kurzen Intervall kommt es gewöhnlich in der 2. Phase zu klonischen und tonischen Konvulsionen. Sie sind häufig auf Arme und Beine begrenzt, können aber auch das ganze System ergreifen. Begleitet werden sie von Muskelschmerz, Muskelfibrillationen und, gelegentlich, carpopedalen Spasmen. Extreme Muskelschwäche ist ein charakteristisches Bild dieser Vergiftung, Paresen der betroffenen Muskelgruppen können vorkommen, besonders am Auge, Gesicht, Hand und der unteren Extremität.

Dysphagie und unkoordinierte Augenbewegungen, ebenso wie Sprach- und Artikulationsschwierigkeiten wurden beobachtet. Fast niemals verlieren die Patienten das Bewußtsein, Spontandefäkation und -Miktion wie bei epileptischen Anfällen kommt nicht vor,

Herz und Atmung: Cyanose, Tachykardie, Hypotonie (zunächst kann es kurz zu einer Hypertonie kommen), schwache Herztöne und schließlich Kammerflimmern. Flache unregelmäßige Atmung, Dyspnoe, blasse Haut. Schweißsekretion und Ausscheidung eines dick-mukoiden Schleims aus Nase und Mund lassen erkennen, daß Herz und Atmung betroffen sind. Von Herzversagen und Lungenödem als Spätkomplikation wurde berichtet (*Fasske 1959*). Das klinische Bild eines Schocks ist nicht immer deutlich ausgeprägt.

Weniger häufig kommen Urticaria (*Geiger 1936, Lidbeck et al 1943, Fisher 1922*), fibrilläre Kontraktionen der Skelettmuskulatur (*Fisher 1922, Raestrup 1925*) und subcutane Hämorrhagien vor. Starke Kopfschmerzen traten bei Vergiftungen mit NaF (*Greene 1944*) und Na_2SiF_6 (*Ingraham und Flood 1943*) auf. Selten kommt es im Verlauf der Vergiftung zu Fieber. *Bell* (1936) beobachtete rechtsseitige Ptosis, Strabismus nach außen und Diplopie, *Heydrich* (1938) ösophageale Spasmen.

Zur Differentialdiagnose halte man sich vor allem an das auf die gastrointestinalen Symptome folgende neurologische Bild, vor allem an die tetanieformen Con-

vulsionen ohne Verlust des Bewußtseins, was ja schon auf ein calciprives Gift hinweist. Im Unterschied zur Oxalsäurevergiftung kommen bei akuten Fluoridvergiftungen keine Nierenkoliken vor, auch weist der Urin nicht die charakteristischen Calcium-Oxalatkristalle auf. Wegen des Fiebers müssen schon andere Arten der akuten Gastroenteritis wie Dysenterie, paratyphoide Infektionen, Botulismus etc. ausgeschlossen werden. Bei diesen Krankheiten ist das Fieber das Kardinalsymptom und taucht sofort bei Beginn der Krankheit auf. Bei der Fluoridvergiftung kommt es selten vor und niemals zu Beginn der ersten Stufe. Schwierigkeiten kann die Differentialdiagnose zu cerebralen Gefäßkrankheiten bereiten (*Waldbott 1963*).

Der Tod tritt meist durch den Schock im Initialstadium oder durch die neurologischen und cariovasculären Manifestationen während der zweiten Stufe der Vergiftung ein.

Der schnelle Verlauf der Vergiftung erschwert die Diagnose und die Erhebung von klinischen Laborwerten. Die Laborwerte sind zudem nur sehr spärlich und zum Teil wenig signifikant. Die frühzeitige Identifizierung des Giftes ist deshalb besonders wichtig.

Fluor wirkt auf Glas ätzend. Erbrochenes oder der Mageninhalt kann so auf einen vorhandenen Fluoridgehalt geprüft werden (*Peters 1948*). Werden klinische Proben entnommen, so ist auf lokale Kontamination und eine mögliche Schädigung des Patienten zu achten.

Daneben kann, am besten mittels einer ionenselektiven Elektrode, der Fluoridgehalt im Piasma und Urin bestimmt werden (*Fuchs et al 1975, Henschler 1975*). Signifikant ist der Calciumspiegel im Serum. *Rabiowitch* (1945) fand eine Hypocalcämie von 2,6% im Serum, *Müller und Bock* (1958) ermittelten bei der Blutuntersuchung kurz vor dem Exitus ihres Patienten 2,2 mval Calcium, *Mo/etz* (1935) fand post mortem im Blut 5,8 mg % Calcium.

Da im Urin keine Calciumfluoridkristalle gefunden werden, ist anzunehmen, daß der Calciumspiegel anders als durch Ausfällung des Calciums erniedrigt wird.

Waldbott (1963) hat in eigenen Untersuchungen Bestimmungen von Calcium und Phosphat im Blut an 81 Patienten kurz vor und nach oraler Applikation von 15mg NaF durchgeführt. Nur in einigen wenigen Fällen war eine deutliche Antwort auf die - allerdings geringe - Testdosis zu verzeichnen. 1 1/4 Std. nach Applikation wichen jedoch im allgemeinen die Calcium- und Phosphatspiegel ziemlich voneinander ab. Keine Korrelation bestand zwischen den Calcium- und Phosphatwerten und gleichzeitig vorhandenen Symptomen.

Abukurah (1972) beobachtete neben Hypocalcämie auch eine Hypokalzämie und Hypomagnesämie.

Pathologische Befunde: Die Hauptbefunde kommen aus der Mucosa des Gastrointestinaltrakts: Akute hämorrhagische Gastroenteritis mit Stellen von Hyperämie, Ödem und Hämorrhagien, welche sich unregelmäßig über den Magen, das

Duodenum, manchmal auch im oberen Teil des Jejunum, im Ösophagus und in der Mundhöhle verteilen. Das Colon zeigt normalerweise kein pathologisches Bild. Die Schäden gehen auf das Fluorion und HF-Molekül zurück und entstehen auch bei intravenöser Injektion (*Roholm 1938*).

Bei einer Intoxikation mit 17,3%-iger Flußsäure mit letalem Ausgang fand *Fasske (1959)* erhebliche Veränderungen in der Herzmuskulatur. Es waren nadelstich- bis erbsengroße Flecken festzustellen. Die pathologischen Veränderungen waren auf die Muskelzellen beschränkt. Die Muskelfasern waren zersplittert und ihre Kerne nicht mehr vorhanden. Im Fall *Geldmacher- v. Mallinckrodt et al (1973)* fiel im Gegensatz zur übrigen Muskulatur am Herzen histologisch eine umschriebene Aufquellung des Sarkoplasmas mit Hervortreten von einzelnen Fibrillen auf, sowie eine umschriebene Leukozytose um die Kapillaren. Möglicherweise ist dieser Befund in Anlehnung an *Fasske* als Vorstufe einer blanden Nekrose zu verstehen. Da andere Autoren von derlei Befunden bei Vergiftungen mit Salzen der Flußsäure nicht berichten, liegt nahe, daß die eben beschriebenen Veränderungen speziell auf die Wirkung der Flußsäure zurückgehen.

Daneben lassen sich manchmal auch finden: Blutstauung in Leber und Nieren (*Sharkey und Simpson 1933*), degenerative Prozesse im Herzmuskel (*Geiger 1936, Gettler und Eilerbrock 1939*), fettige Degeneration des Herzmuskels, der Leber und Nieren, kapilläre Blutstauung im Cortex (*Gellerstedt 1932*), toxische Nephritis (*Roholm*), Emphysem an den Lungengrenzen (*Lidbeck et al 1943*), Blutextravasat in der Bronchialschleimhaut (*Maletz 1935*) und Lungenödem. Vielleicht gehen diese letzteren Veränderungen auf eine Inhalation von Spuren des Giftes vor der oralen Aufnahme zurück.

Therapie

Auf der These der calcipriven Wirkung der Flußsäure aufbauend, haben *Fredenhagen und Wellmann (1932)* als erste die lokale Injektion von Calcium-gluconat (10%) als Therapie empfohlen. Sie gehen dabei von der Vorstellung aus, daß durch die lokale Um- und Unterspritzung des verätzten Hautbezirks mit Calcium-gluconicum das schädliche Fluoridion in Form von schwer löslichem und gewebneutralen Calciumfluorid (CaF_2) ausgefällt wird.

Intravenöse Injektionen von Calcium-gluconicum sind wertlos, da sie nicht zu einer ausreichenden Konzentration des Calcium an den betroffenen Stellen der Haut führen. Seitdem sind neben der klinischen Anwendung dieses Therapievorschlages von *Fredenhagen und Wellmann* auch zahlreiche Tierexperimente unternommen worden.

Paley und Seifter (1941) erzielten durch s.c. Injektion von Calcium-gluconicum (3%) innerhalb 8 Std. nach Applikation der Flußsäure eine signifikante Verringerung der Heilzeiten der Verätzung. Mehrmalige Behandlung in Intervallen von 24 Std. brachte keine zusätzliche Verbesserung.

Die Ergebnisse von *Quevauviller* und *Vu Ngoc Huyen* (1976) zeigen, daß die Heilzeiten und die Flächenausdehnung der Verätzung durch s.c. Injektion von Calcium-gluconicum (10%) gegenüber unbehandelten und lediglich mit Wasserabspülungen behandelten Tieren verkürzt sind. Die Intensität des Schadens im Gewebe ist herabgesetzt. Zusatz von Ca-gluc. (10%) zu einer Heilsalbe (vaseline gomenolee 5%), die als Adjuvans das Eindringen des Calciums in die Haut erleichtern soll, lieferte ebenfalls gute Erfolge und führte auch bei einigen Tieren zur Verkürzung der Heilzeiten, Allerdings war die s.c. Injektion von Hydrocortison (1%) genauso erfolgreich wie die Behandlung mit Ca-gluc, weswegen sich die Autoren nicht für eine der beiden Methoden entscheiden wollen.

Auch *Iverson* und *Laub* (1970) wiesen nach, daß durch lokale Injektion von Ca-gluc. (10%) die Progression des Gewebeschadens verhindert, und eine deutliche Verkürzung der Heilzeiten erreicht wird. Die Behandlung mit Ca-gluc. war sowohl der Behandlung mit Magnesium wie auch der Behandlung mit eisigen Hyamine-Umschlägen bzw. -Bädern, wie sie neuerdings von *Reinhardt et al* (1966) und *Wetherhold* und *Shepherd* (1965) zur Behandlung vorgeschlagen wird, überlegen. Die Wirkung von Hyamine (1622), einer quartären Ammoniumbase von relativ hohem Molekulargewicht, soll auf vier möglichen Reaktionen beruhen:

1. Austausch von Chlorid gegen Fluorid.
2. Änderung der Permeabilität der Zellmembran.
3. Reduktion der Oberflächenspannung.
4. Als sekundärer Effekt: Schutz vor einwandernden Mikroorganismen.

Die niedrige Temperatur der Bäder bzw. Umschläge soll außerdem die Blutgefäße und Lymphbahnen verengen und so das Eindringen von Fluor ins Gewebe erschweren.

Verwendet wurde 52%-ige und 26%-ige Flußsäure:

In der ersten Gruppe (52% HF) verhinderte die Behandlung mit Ca-gluc. in 80% der Fälle ein Voranschreiten des Gewebeschadens. Die übrigen Fälle entwickelten kleine Ulcera, die in durchschnittlich 17 Tagen abheilten. Die Behandlung mit Hyamine-Umschlägen verhinderte in lediglich 25% der Fälle eine Progression der Verätzung, und dies auch nur in den 1 1/2 Std. der Applikation. 72 Std. später war eine Progression festzustellen. MgSO₄-Umschläge waren in 80% der Fälle zunächst erfolgreich, lieferten später aber ähnliche Ergebnisse wie die Hyamine-Behandlung. Die Heilzeiten betragen 25 Tage, die der Kontrollgruppe 23 Tage. In der zweiten Gruppe (26% HF) verhinderte die Calcium-Therapie in allen Fällen eine Progression des Schadens. Die Hyamine- und Magnesium-Behandlung zeigte wiederum nur während der Dauer der Applikation und auch da nur in 60% der Fälle eine Wirkung. Die Heilzeiten glichen in etwa denen der Kontrollgruppe. Das "Rationale" der Calcium-Therapie verdeutlicht gut die In-Vitro-Studie von *Shirley et al* (1974). Die Haut von Guinea-Schweinen wurde verschiedenen Kon-

zentrationen von HF bzw. NaF ausgesetzt. Die gesetzten Schäden wurden

1. an der Akkumulation von 3-Phosphoglycerat (Hemmung der Enolase),
2. der Hautatmung,
3. der Tetrazoliumreductaseaktivität gemessen. Die Hemmung der Enolase konnte durch Überführen in frisches, Fluor -freies Medium aufgehoben werden, was dem Abspülen mit H₂O vergleichbar ist. Dabei wird jedoch das Fluor nur von der Oberfläche der Verätzung entfernt. Der Zusatz von CaCl₂ war genauso erfolgreich. Die Konzentration von Fluor nahm auf nicht-toxische Werte ab. Magnesium erwies sich weniger tauglich als Calcium die Fluor -Konzentration zu erniedrigen, CaCl₂ war besser geeignet als Ca-gluc. Weder CaCl₂ noch Ca-gluc. erwies sich für die Zelle in vitro als toxisch. Hyamine war ohne signifikante Wirkung auf die Fluor-Konzentration. Die Vorstellung, daß es Fluor abfängt, muß also fallengelassen werden.

Auch der Vergleich in der klinischen Anwendung weist die Ca-gluc.-Therapie als erfolgreiche Methode aus.

Aufstellung nach *Iverson* et al (1971):

Behandlungsmethode	Zahl der Fälle	Progression der Verätzung nach Therapie	Progression nach Therapie in %
1. Ca-gluc.-Injektion	28	1	4
2. Zephiran-Bäder*	19	8	42
3. Mg-oxid-Paste	3	1	33
4. Steroidsalbe	7	1	14
5. NH ₃ -Bäder	5	1	20
6. MgSO ₄ -Bäder	13	5	38
7. Andere	10	7	70

Der Gebrauch von NH₃ und NH₄⁺ sollte schon deshalb unterbleiben, weil Ammonium-(bi)-fluorid gebildet wird, das selbst korrosiv wirkt (*Da/e 1951, Craig 1964*). Ammoniumfluorid (2%) auf die menschliche Haut gebracht, erzeugt Blasenbildung (*Fisher et al 1959*). Zudem ist die Bekämpfung der Verätzung mit NH₃ ganz illusorisch, da die Fluß*'säure" eine schwache Säure ist. Daß die Calcium-Therapie der Magnesium-Therapie (Bildung von schwerlöslichem MgF₂) überlegen ist, konnte auch *Beck* (1950) an einem Patienten beobachten, bei dem abwechselnd eine Calcium- und Magnesium-Therapie durchgeführt wurde.

*(Benzalkoniumderivat)

Die Aufstellung von *Dibbelet et al* (1970) belegt ebenfalls gute klinische Erfolge mit der Ca-gluc.-Injektion und macht zugleich deutlich, wie wichtig eine frühzeitige Behandlung der Flußsäureverätzung ist. Konnte durch Ca-gluc.-Injektionen sofort nach Eintritt des Schadens in 100% der Fälle ein Gewebsverlust vermieden werden, so kam es bei gleicher Behandlungsmethode 24 Std. nach der Exposition mit Flußsäure in 100% der Fälle zu einem Gewebsverlust,

Haar (1949) konnte mit der Ca-gluc.-Therapie bei einer Verätzung, die schon Blasenbildung zeigte, den Prozeß zum Stillstand bringen und eine Nekrosenbildung verhindern. Auch *Blunt* (1964) berichtet von Erfolgen mit der Ca-gluc.-Therapie.

An einem Fall von *Iverson et al* (1971) wird die schmerzlindernde Wirkung der Ca-gluc.-Injektion (*Haar 1954, Dibbelet et al 1970, Büffet 1961*) ganz augenscheinlich. Nach einer Verätzung des Gesichts mit 75böiger Flußsäure wurde nur die Nase nicht mit Ca-gluc. (10%) unterspritzt. Sie allein blieb schmerzhaft. Eine Injektion mit Ca-gluc. (10%) befreite den Patienten auch von diesen Schmerzen. Trotz der Einwirkung der hochprozentigen Flußsäure kam es zu keinem Gewebsverlust im Gesicht.

Sicherstes Zeichen für einen Erfolg der Behandlung ist damit das Nachlassen der Schmerzen. **Der Schmerz gilt als Leitsymptom** (*Haar*), Solange er anhält, soll deshalb die Injektion mit Ca-gluc. (10%) fortgeführt werden (*Haar 1954, Iverson et al 1971, Dibbel et al 1970*). Die Zahl der Injektionen ist aber so gering wie möglich und so hoch wie nötig zu halten, da

1. Ca-gluc.-Injektionen selbst, vor allem in subunguale Gewebe, sehr schmerzhaft sind (*Lee 1963, zit. n. Craig 1964*), sie
2. zu Infektionen neigen (*Dibbel et al 1970*),
3. die Gefahr besteht, daß es zu Drucknekrosen und Schorfbildung insbesondere an den Fingern kommt (*McGoll 1962*). Obwohl immer wieder auf diese Gefahr hingewiesen wird, wurden Geweschädigungen selbst nach mehrmaliger Injektion von Ca-gluc. nicht beobachtet. *Waldbott* (1963) meint, daß eine Gefahr keine Kontraindikation für die Ca-gluc.-Injektion darstellt.

Blunt (1964) empfiehlt die - notfalls auch mehrfache - Injektion von Ca-gluc. (10%) in Kombination mit 1% Xylocain. Bei initialer Injektion eines Lokalanästhetikums erwies sich die Ca-gluc.-Injektion als weniger schmerzhaft, was er an einem Patienten, der sich zu gleicher Zeit fast gleich große Verätzungen am Fußrücken zuzog, nachweisen konnte.

Hält man jedoch streng daran fest, daß das Nachlassen der Schmerzen nach lokaler Injektion von Ca-gluc. (10%) das Zeichen für eine erfolgreiche Behandlung ist, und der Schmerz das Leitsymptom für weitere Injektionen darstellt, so ist der Zusatz eines Lokalanästhetikums nicht unbedingt von Vorteil. Die Injektionen sind zwar weniger schmerzhaft, und die Schmerzen selbst werden prompt beseitigt, dafür aber kann Schmerzfreiheit nicht mehr als Ausdruck einer erfolgrei-

chen Therapie angesehen werden. Dem behandelnden Arzt geht hierbei eine wichtige Kontrollmöglichkeit verloren, wichtig deshalb, weil die Flußsäureverätzung besonders in die Tiefe fortschreitet und oberflächlich relativ harmlos aussehen kann (Fall: *Dale*'195.1). *Browne* (1974) hält Lokalanästhetika für kontraindiziert, *Dibbel et al* (1970) halten sie, wenn nötig, für gerechtfertigt.

In einigen Fällen versagte die Ca-gluc.-Therapie (*Beck* 1950, *Schuermann* 1937, *Schmidt-Tintemann* 1960, *Craig* 1964, *Dale* 1951). Im Fall *Beck* und *Schmidt-Tintemann* war aber wohl der späte Beginn der Behandlung, im Fall *Schuermann* die intravenöse Injektion des Ca-gluc. für den schlechten Verlauf maßgebend. Im Fall *Dale* lag eine großflächige Verätzung vor. Die ganze Hand war betroffen. Bei großflächigen Verätzungen ist die Ca-gluc.-Therapie schon deshalb problematisch, weil eine ausreichende Um- und Unterspritzung des betroffenen Gebietes mit Ca-gluc. zuviel Zeit in Anspruch nehmen würde. *Craig* (1964) empfiehlt deshalb in diesen Fällen die Excision der verätzten Hautpartien. Für kleinere Verätzungen schlägt er die lokale Injektion mit Ca-gluc. als Standardtherapie vor. Anhaltende Schmerzen selbst nach mehrmaliger Injektion von Ca-gluc. ins betroffene Ätzgebiet geben das Kriterium für das Scheitern dieser Therapie ab und zeigen an, daß eine Excision der betroffenen Hautstellen vorgenommen werden muß. Um die Indikation für einen chirurgischen Eingriff zu stellen, schlägt *Craig* (1964) außerdem vor, Nadelstichproben heranzuziehen: Nach einer Beobachtung von *Jackson* (1953) wird nämlich nicht nur bei völliger Zerstörung der Haut, sondern manchmal auch bei partieller Zerstörung in der Tiefe der Haut eine Analgesie auf Nadelstiche beobachtet.

Anhaltende Schmerzen und eine positive Nadelstichprobe wären demnach die Indikation für eine chirurgische Intervention (*Craig* 1964). Die Analgesie auf Nadelstiche kann dem mit der Behandlung beginnenden Arzt vor allem in Fällen, in denen die Epidermis nur gering oder gar nicht geschädigt ist, anzeigen, ob die tieferen Schichten der Haut zerstört sind. Tritt die Analgesie auf Nadelstiche erst nach bereits durchgeführter Behandlung ein, so ist klar, daß die Zerstörung des Gewebes unter und trotz der Behandlung Platz gegriffen hat.

2. Zweistufentherapie

Die folgende Therapie, wie sie auch im Merkblatt der chemischen Berufsgenossenschaften empfohlen wird, baut ebenfalls auf dem Prinzip der Fällung der Fluor-Ionen zu schlecht löslichem CaF_2 auf und verwendet zu den Ca-gluc.-Injektionen neben Procain noch Hyaluronidase. Die Injektion erfolgt im Zweistufenverfahren (*Wild* 1961):

Lösung I: Eine Trockenampulle Hyaluronidase wird in 30 ml 2 % Procain aufgelöst.

Lösung II: 4%-iges Procain wird zu gleichen Teilen mit 20%-igem Ca-gluc. gemischt, so daß die Mischung 2% Procain und 10% Ca-gluc. enthält.

Die Lösung soll keine Hyaluronidase enthalten. Sie ist sofort anschließend in Lösung I im Mengenverhältnis 2:1 (z.B. 2 ml (I) : 4 ml (II)) zu injizieren, bis die Schmerzen verschwinden. Bei Wiederauftreten der Schmerzen soll die Behandlung Tag und Nacht unter Umständen mehrfach wiederholt werden.

Die Hyaluronidase soll die Resorption der mittels der Lösung II (Procain und Ca-gluc.) gegebenen Substanzen innerhalb des durch das Enzym erzeugten durchlässigen Bezirks beschleunigen und ebenso gleichzeitig eine gewisse Isolierung nach außen erreichen, nach außen gegenüber denjenigen Teilen des Gewebes, in welchen normale osmotische Verhältnisse herrschen. Es soll also eine Resorptionsbeschleunigung nach innen und eine Resorptionsverzögerung nach außen entstehen, mit der Folge, daß lokal eine konzentrationssteigernde Wirkung ähnlich der des Adrenalins erzeugt wird, ohne daß eine Gefäßverengung entsteht, die im Falle des Adrenalins an den Fingern zu einer Nekrose führen würde.

Der spreading-factor (Hyaluronidase) reguliert die Geschwindigkeit des Austausches von H_2O und Metaboliten, indem er die Viskosität herabsetzt. Hyaluronidase erleichtert somit die Diffusion im Interzellulärraum. Wie nun die Hyaluronidase isolierend wirken soll, wird nicht angegeben und bleibt zu bezweifeln. Im Gegenteil. Die gewebsauflockernde Wirkung der Hyaluronidase (spreading-effect) führt zu einer Zunahme der Dispersion lokal injizierter Flüssigkeiten, also auch der Flußsäure selber. Daß von einer "Isolierung gegenüber Gewebsteilen, in denen osmotisch normale Verhältnisse herrschen", nicht die Rede sein kann, macht schlagend ein Bericht von *Staufenbiel* (1956) klar. Durch Injektion von Hyaluronidase in ein Spritzeninfiltrat kam es zu einer massiven Keimverschleppung. Es besteht also die Gefahr, daß das Vordringen der Flußsäure ins Gewebe begünstigt wird. Im Tierversuch von *Dreher* (1968) bewirkte die lokale Injektion von 22,5 i.E. Hyaluronidase ins Ätzgebiet eine Vergrößerung des Ätzschorfs um 43%.

Hyaluronidase besitzt außerdem einen vasodilatatorischen Effekt (*Braun und Weber* 1951). Bezieht man die tierexperimentellen Ergebnisse von *Quevauviller* und *Vu Ngoc Huyen* (1976, 1975) mit ein, wonach die Flußsäureverätzung auch über die Gefäße und Nerven Platz greift, was beim Menschen noch durch die reflektorische Öffnung der arteriovenösen Shunts begünstigt wird, so ergibt das doch eine starke Einschränkung der Anwendung der Hyaluronidase bei Flußsäureverätzungen. Zudem haben *Braun-Falco und Weber* (1953) an Ratten einen entzündungserregenden Effekt der Hyaluronidase beobachtet, der nicht einer Verunreinigung des Enzyms geschuldet ist, sondern auf seine gewebs- und permeabilitätssteigernde Wirkung zurückgeht. Nach *Braun-Falco und Geimer* (1953) wird die Bereitschaft der Haut zur Blasenbildung durch Hyaluronidase erhöht.

Ganz abgesehen davon läuft der vasodilatatorische Effekt der Hyaluronidase auch dem von Wild intendierten Ziel entgegen, mittels der Hyaluronidase die Re-

sorption von Ca-gluc. und Procain im verätzten Bezirk zu erhöhen. Die erhöhte Durchblutung bewirkt, daß die injizierten Substanzen vermehrt über die Blutbahn abtransportiert werden und dem verätzten Bezirk verlorengehen. Der spreading effect der Hyaluronidase wird folglich durch die vasodilatatorische Wirkung aufgehoben. Der schnelleren Absorption der Substanzen durch die Gewebesauflockerung steht die Verkürzung ihrer Wirkung gegenüber (*Moore 1950, Goodman*). Dies könnte auch der Grund für die zahlreichen Injektionen sein, die bei dieser Behandlung erfordert waren. In einem Fall mußte alle 3/4 bis 1 1/2 Std. unterspritzt werden.

Schuckmann (1968, 1970) hat am Meerschweinchen die Zweistufenbehandlung im Vergleich mit der bereits erwähnten, von Reinhardt und Wetherhold u. Shepherd vertretenen Therapie getestet. Nach deren Erfahrungen lieferte die Hyamine-Therapie gleich gute klinische Ergebnisse wie die Ca-gluc.-Therapie. Im Tierexperiment von *Schuckmann* zeigte sich jedoch schon nach 12 Std. ein deutlicher Unterschied zwischen den mit Hyamine- und den nach der Unterspritzungsmethode im Zweistufenverfahren behandelten Tieren. Die unbehandelten und die mit Hyamine behandelten Tiere wiesen ein wesentlich schlechteres Bild der Ätzstellen auf. Weitere Kontrollen ergaben, daß tiefe Hautnekrosen bei mit Hyamine behandelten Tieren weitaus häufiger waren.

Henning und Klost (1973) erzielten mit der Zweistufentherapie bei einem Patienten, der eine ausgedehnte Verätzung am Bein mit Rötung und Schwellung erkennen ließ, durch dreimalige Injektion Schmerzfreiheit innerhalb 36 Std. Rötung und Schwellung klangen sichtbar ab.

Wild (1962) berichtet, daß nach Behandlung mit der Zweistufentherapie die durchschnittliche Arbeitsunfähigkeitsdauer von 20,47 auf 14,12 Tage zurückging. Es ist nun allerdings zu sagen, daß diese Ergebnisse aus der Behandlung von Flussverbrennungen hervorgehen. Die Flussverbrennung als einen rein thermischen Gewebeschaden hat *Dreher* (1968) von der Flußsäureverätzung, als einem rein chemischen Gewebeschaden abgegrenzt. Die Flussverbrennung ist alleinige Folge der starken Hitzewirkung der Elektrolytschmelze. Im Verlauf des schmelzelektrolytischen Verfahrens nach Hall-Herauld treten keine schädigenden Fluorionen auf, da selbst bei einer Erhitzung der Kryolith-Aluminiummischung auf 1300 °C keine Zersetzung des Kryoliths stattfindet (*Fredotieff, Ilynsky, zit. n. Dreher 1968*).

3. Behandlung mit dem Ca-gluc.-Gel

Bei dieser Therapie wird Ca-gluc. einem Gel zugesetzt, das schnell in die Haut eindringt (erhältlich von: Laboratoires Besins-Iscovesco, 5, rue du Bourg l'Abbe, Paris (3e)) und daneben antiseptische und entzündungshemmende Substanzen enthält. Das Gel, wie es *Nicolai et al* (1965) verwendeten, enthielt 3%-Ca-gluc. Sie testeten die Behandlung mit diesem Gel an Ratten und fanden, daß so-

fortige Applikation des Gels verglichen mit sofortiger Injektion mit Ca-gluc. und mit Excision des Ätzgebietes gleich gute Ergebnisse lieferte. Die Heilzeiten waren verkürzt. Es kam nicht zur Ausbildung von Nekrosen. Wie das Calcium ins Gewebe kommt, ist also ganz unerheblich. Wichtig ist, daß es möglichst schnell den Ort seiner Wirkung erreicht und auch in der Tiefe der Haut seine Wirkung entfaltet. Diese Bedingungen werden, wie die Ergebnisse von Nicolai et al beweisen, von dem Gel erfüllt.

Browne (1974) hat diesen Therapieversuch aufgegriffen und bei seinen Patienten das Gel in einer ähnlichen Zusammensetzung wie Nicolai verwendet. In 38 Fällen wurde das Ca-gluc.-Gel verwendet und in allen Fällen konnte die Behandlung mit Erfolg abgeschlossen werden. Auch bei einer größeren Verätzung mit wasserfreier Flußsäure war der Erfolg beeindruckend. In diesem Fall war deutlich die Wirkung des Gels zu beobachten: Die Stellen, die nicht mit dem Gel eingerieben worden waren, waren tief verätzt und grau-grün, während die mit dem Gel behandelten Bezirke lediglich gerötet waren. Auch die Schmerzen konnten durch langdauerndes Einreiben des Gels beseitigt werden. 60 Std. später zeigte ein Großteil der verätzten Haut ein normales Bild.

Die Therapie schlug auch in zahlreichen Fällen an, wo es bereits zur Blasenbildung gekommen war. Es kam unter der Therapie sogar zur Rückbildung der Blasen. Die Heilzeiten der Verätzungen waren deutlich verkürzt. Die Therapie erwies sich insgesamt als mindestens genauso wirkungsvoll wie die Unterspritzung mit Ca-gluc. (*Browne 1974*).

Die Vorteile dieser Therapie liegen auf der Hand: Das Gel kann vom Patienten selbst oder durch Erste Hilfe leistende Personen aufgetragen werden. Es kann sofort nach Kontakt mit der Flußsäure oder sobald die Verätzung bemerkt wird angewandt werden. Die Behandlung verursacht keine Schmerzen und auch nicht die Gefahr von Drucknekrosen.

Chirurgische Therapie

Dreher (1968, 1970) hat verschiedene Therapien der Flußsäureverätzung experimentell untersucht und verglichen:

1. Lokale Injektion von Hyaluronidase (Luronase). Es sollte geprüft werden, ob sich der gewebesauflockernde Effekt der Hyaluronidase in einer Vergrößerung der Ätznekrosefläche äußert.
2. Lokale Injektion von Hyaluronidase + Decortin
(Methode I nach *Kleine-Natrop 1960*)
3. Lokale Injektion von Decortin (Methode II nach *Kleine-Natrop 1960*)
4. Lokale Injektion von Hyaluronidase + 10% Ca-gluc.
(Methode nach *Thiele und Wild 1961*)
5. Lokale Injektion von 10% Ca-gluc.
(Methode nach *Fredenhagen und Wellmann*)

6. Bei Versuchstieren wurde nach Anwendung der Disulphinblau-Methode nach 5 Min. Ätzdauer der ungefärbte Bezirk excidiert und die Wunde mit Klammern verschlossen (Methode nach *Simon-Weidner*).

Mit der Disulphinblau-Methode (nach *Scharizer 1966*) lassen sich die durch die Flußsäure nekrotisch gewordenen Gewebsbezirke darstellen. Sie bleiben ungefärbt und können so lokalisiert werden. Im Tierversuch wurde mit diesem Verfahren eine einwandfreie Darstellung auch makroskopisch kaum sichtbarer Nekrosefelder erzielt (*Dreher 1968*).

Aus den Versuchsergebnissen geht hervor, daß Injektion jeglicher Mittel einschließlich der Hyaluronidase (Lösung 1) - direkt ins Ätzgebiet die Ausbreitung der Flußsäure begünstigt und die Ätznekrose vergrößert. Die Heilzeiten nach erfolgter Behandlung unterschritten nicht die Heilzeiten der unbehandelten Verätzung. Die Excision der Nekrose erwies sich als ein sehr vorteilhaftes Verfahren (*Dreher 1968*).

Den histologischen Nachweis von Calciumfluoridkristallen im Gewebe konnte *Dreher (1968)* nicht erbringen. Selbst wenn CaF_2 als Reaktionsprodukt Fluorid-Ionen mit dem injizierten Calcium im Gewebe gebildet wird, so stellt es (Löslichkeit = 2mg %) immer noch ein starkes Gewebgift dar:

Wurde es im Tierversuch unter die Haut injiziert, so ließ sich nach 24 Std. histologisch eine Quellung der kollagenen Bindegewebsfasern, Leukozytenemigration aus den Blutgefäßen und Untergang von Muskelbündeln der subcutanen Muskulatur nachweisen (*Dreher 1968*). Diese Befunde entsprechen dem von ihm bei NaF-Injektion gefundenen histologischen Bild.

Auf Grund all dieser Ergebnisse empfehlen *Dreher* und *Simon-Weidner* einen chirurgischen Eingriff bei Flußsäureverätzungen. Jegliche Injektion direkt ins Ätzgebiet halten sie für kontraindiziert.

Merkle et al (1973) prüften an Ratten drei Therapievorschläge:

1. Mehrfache Unterspritzung mit Ca-gluc. (10%), und zwar alle 4-6 Std. bis zu 36 Std. nach Setzen der Verätzung.
 2. Ca-gluc. (10%) + Hyaluronidase
 3. Excision der verätzten Hautstelle nach 45 Min., und Vernähen der Wunde.
- Bei 10 Tieren wurde ohne eine Verätzung zu setzen ein entsprechender Hautbezirk mit Ca-gluc. (10%) + Hyaluronidase unterspritzt.

Die Excision ergab gegenüber den unbehandelten Tieren eine deutlich verkürzte Heilzeit. Die Heilzeiten der anders behandelten Tiere waren weit über die Heilzeiten der unbehandelten Tiere (17 Tage) verlängert. Die nicht verätzten und mit Ca-gluc. (10%) + Hyaluronidase unterspritzten Tiere ließen ausgeprägte graubraune Hautnekrosen erkennen, die bis zur Abheilung 23 Tage (I) benötigten. *Merkle et al* halten deshalb die Unterspritzung mit Ca-gluc. für kontraindiziert, da dies eine zusätzliche Gewebstoxe bedeutet. Sie empfehlen ein chirurgisches Vorgehen.

Es sei hier erwähnt, daß *Schuckmann* (1968, 1970) bei seinen Versuchen am Meerschweinchen ebenfalls Ca-gluc. und Hyaluronidase im Rahmen seiner Zweistufentherapie zur Kontrolle injizierte und keinerlei Hautveränderungen feststellen konnte.

Wegen der Gefahr der Ischämie und Nekrosenbildung - insbesondere an den Fingern - durch mehrmalige Injektion von Ca-gluc., der fraglichen Wirksamkeit von Calcium in vivo sowie der Untersuchungen von *Merkte et al* vertritt *Hausmann* (1976) eine chirurgische Behandlung, wenn

1. trotz äußerer Anwendung von Ca-gluc. in Form von Bädern und feuchten Umschlägen keine Besserung auftritt,
2. schon Blasen und Nekrosen aufgetreten sind,
3. die Zeichen eines Panaritiums bestehen.

Wie *Schwartz-Tulipan-Birmingham* (1957) hält *Kasueske* (1959) die Injektion von Ca-gluc. für entbehrlich, ohne daß er sich jedoch explizit für eine bestimmte Behandlung entscheidet. Seine Überprüfung der Behandlung mit Ca-gluc. (10%) im Tierversuch ergab, daß weder der Verätzungsgrad der Flußsäureverätzung noch die Abheildauer entscheidend beeinflußt werden.

5. Cortisontherapie

Über eine neue Behandlungsmethode mit Cortison haben *Klavis, Schroeder* und *Schulz* (1961) experimentelle Untersuchungen angestellt, im Unterschied zu anderen Autoren aber an Ferkeln, da deren Haut am ehesten mit der menschlichen Haut zu vergleichen sei. Folgende Behandlungen wurden verglichen:

1. Abspritzen mit Wasser.
2. Unterspritzung mit Ca-gluc.
3. Unterspritzung mit Hydrocortison.
4. Auftragen von Hydrocortisonsalbe
5. Auftragen von Glycerin-Magnesiumoxidpaste.
6. Abspülen mit Kalkmilch.

Die mit Injektion von Hydrocortison bzw. Auftragen von Hydrocortisonsalbe behandelten Ätzstellen zeigten die geringste Schorfbildung und Infiltration. Nach Auftragen von Magnesiumpaste und Injektion von Ca-gluc. war gegenüber den mit und ohne Wasserspülung behandelten Hautpartien kein wesentlicher Unterschied feststellbar. Der Spüleffekt von Kalkmilch nahm eine Mittelstellung ein. Histologisch war trotz unterschiedlicher Behandlungsmethoden ein übereinstimmendes Bild der Flußsäurenekrose festzustellen.

Die obigen Befunde sprechen dafür, daß die Behandlungsmethoden nur den Heilverlauf, nicht aber die Ausbildung nekrotischer Hautbezirke verhindern können. Hydrocortison läßt dabei ein kosmetisch besseres Ergebnis erwarten. Mikroskopisch war festzustellen, daß die mit Ca-gluc. behandelten Stellen stärkere proliferative Entzündungsvorgänge im Nekrosenrandgebiet aufwiesen, die

bei der Hydrocortisonbehandlung ausblieben und wohl zu dem besseren kosmetischen Bild führten,

Die örtliche Behandlung ausschließlich mit Hydrocortisonsalbe erscheint *Klavis, Schroeder und Schulz* besonders bei kleinflächigen Verätzungen als ausreichend. Die Unterspritzung mit Ca-gluc. halten sie für entbehrlich» lehnen sie aber nicht unbedingt ab, da die reaktive Entzündung für den Heilverlauf durchaus sinnvoll sein kann.

Die Wirkung von Cortison soll auf die Bildung von Fluorcortison zurückgehen, das (*Robinson 1945*) ungefähr 25mal wirksamer als Cortison selbst ist. Demnach würde das zerstörerische Fluorid zum Teil abgefangen und darüber hinaus die entzündungshemmende Wirkung des Cortisons verstärkt. Die Bildung von Fluorcortison im Gewebe legt auch die Beobachtung von *Klavis, Schroeder und Schulz* nahe. Die exsudative Entzündungsphase war bei Ca-gluc- und Hydrocortisoninjektion etwa gleich, was dafür spricht, daß die Irritation des Nachbarwebes sowohl durch Calcium (Bildung von CaF_2) als auch durch Hydrocortison, eben über die Bildung von Fluorcortison, vermindert wird.

Einen der Haupteffekte des Cortisons sieht *Good* (zit. n. *Grösser 1955*) in einer Regulierung des gestörten Verhältnisses von Kalium und Calcium und von Cholesterin zu Phosphatiden. Es ist unklar, inwieweit dieser Effekt auch bei der Behandlung der Flußsäureverätzung eine Rolle spielt.

Den guten klinischen Erfolg einer Cortisontherapie demonstriert der Bericht von *Brandt und Behrbohm* (1960). Diese übernehmen einen Patienten in ihre Behandlung, der bereits mit Ca-gluc.-Injektion erfolglos behandelt worden war, wobei zu sagen ist, daß die Ca-gluc.-Injektion erst mehrere Stunden nach der Verätzung durchgeführt worden war. Die rechte Hand zeigte bereits eine ödematöse Schwellung, z.T. weißliche Verfärbung und große Blasen. Nach Eröffnung der stark schmerzhaften Blasen wies das darunter liegende Gebiet nekrotische Herde auf. Behandelt wurde mit 1 %-iger Hydrocortisonsalbe und Prednison per os, außerdem Antibiotikaschutz. Bereits am folgenden Tag gingen die Schmerzen und die Schwellung der Hand zurück. Nach 3 Wochen war die Verätzung praktisch abgeheilt.

Die gleiche Therapie (Hydrocortisonsalbe und Cortison per os) führte auch bei *Matner* (1957) zum Erfolg. Es handelte sich um eine schwere Verätzung mit 80böiger Flußsäure. Auch hier war die Injektion mit Ca-gluc. ohne Erfolg, aber auch hier wurde sie erst spät (8 Std.) nach dem Unfall verabreicht. Die Schmerzen gingen nach Cortisonbehandlung spürbar zurück. Ein Fortschreiten der nekrotischen Ätz wunden konnte nicht mehr festgestellt werden.

Kleine-Natrop (1960) behandelte mit einer dreifachen Anwendung von Glukocorticoiden (Infiltration, oral, lokal) eine 6 Tage (!) alte, unbehandelte, durch hochkonzentrierte Flußsäure hervorgerufene Verätzung, die schon das Bild einer schweren Flußsäurespätchädigung zeigte: tiefe Nekrose der Stirnhaut,

schmierig-blutige Erosionen der Lider und des Nasenrückens, starke Schmerzen. Am zweiten Tag war der Patient schmerzfrei. Nach 53 Tagen war die Verätzung bis auf einige oberflächlich Restdefekte abgeheilt. Die Mischspritze, mit der injiziert wurde, enthielt in diesem Fall neben Hyaluronidase (hier von *Kleine-Natrop* zur Keloidprophylaxe eingesetzt) und Cortison noch Calcium, das aber wegen seiner verspäteten Infiltration wohl kaum eine therapeutische Bedeutung gehabt haben dürfte. Mit Verweis auf die erfolgreiche Therapie von *Matner* sowie *Brandt* und *Behrbohm* hält er die Calcium-Injektion für entbehrlich.

Kleine-Natrop (1966) empfiehlt deshalb in jedem Fall oral oder parenteral zu gebende Glukocorticoide unter Antibiotikaschutz nach energischer dermatochirurgischer Wundtoilette. Danach sollen die Ätزشäden mit einem injizierbaren Glukocorticoide-Hyaluronidase-Gemisch unterspritzt werden. Dem Gemisch kann überdies Novocain zugefügt werden, oder man kann sich auf eine Glukocorticoide-Infiltration beschränken,

Lokal verwendet er noch Externa, denen neben antibakteriell wirksamen Substanzen auch Glukocorticoide inkorporiert sind.

Es ist hier anzumerken, daß den Arbeiten von *Betz*, *Sutzberger*, *Duran-Reynalsund Charpy* zufolge (zit. n. *Grösser* 1965) die Hyaluronidaseaktivität durch Glukocorticoide gehemmt wird, die Anwendung von Hyaluronidase zusammen mit Glukocorticoiden zur Behandlung der Flußsäureverätzung deshalb schon ganz sinnlos ist. Von dieser Kombinationstherapie (Hyaluronidase + Cortison), wie sie auch *Metze* (1963) an einem Patienten durchführte, ist deshalb abzuraten.

6. Eisen(III)chlorid-Therapie

Diese völlig neue Therapie ist erstmals von *Rentsch* versucht worden. Während im Tierversuch eine CaCl_2 -Injektion den Ablauf der Verätzung zwar abschwächen, den Gesamtverlauf aber nicht aufhalten konnte, ließ allein schon das Baden der Tiere in FeCl_3 -Lösung nur noch bei einem Drittel der Tiere mäßige Oberflächenveränderungen ohne Ödembildung zur Ausbildung kommen. Entscheidend war dabei, daß die Behandlung sofort nach der Ätzung vorgenommen wurde. Wurde die Ätzung auf einer Intracutanquaddel von FeCl_3 durchgeführt, so kam es nie zur Ausbildung der Ätزشäden. Die Wirkung wird damit erklärt, daß durch die Bildung von $(\text{FeF}_6)_3$ - die Denaturierung der Proteine verhindert werden soll (*Rentsch*).

Dreher und *Simon-Weidner* (1969) haben den Vorschlag von *Rentsch* unter gleichen Vorbedingungen überprüft und kommen zu folgenden widersprüchlichen Ergebnissen:

Schon die intracutane Quaddel mit 0,2 ml einer 5%-igen FeCl_3 -Lösung ruft bereits nach einem Tag einen harten Ätزشchorf hervor. Epidermis und Bindegewebe werden durch Eisenchlorid (eiweißfällende Wirkung) koaguliert.

Durch vorherige Injektion von Eisenchlorid läßt sich die Ätzwirkung der Flußsäure nicht verhindern. Histologisch waren die nebeneinander vorkommenden Eisenchlorid- und Flußsäureschädigungen zu finden.

Demnach spielt sich im Gewebe eine konkurrierende Reaktion zwischen den Eisenatomen und den Fluorionen einerseits und den negativen Gruppen der Gewebsproteine andererseits ab, (*Dreher und Simon-Weidner 1969*). Offenbar überwiegt die letztere Reaktion, wie aus dem resultierenden Bild der Koagulationsnekrose hervorgeht.

7. Behandlung mit kaltem Wasser

Von dieser sehr einfachen Behandlung als einer eigenständigen Therapie hat *Roberts (zit. n. Hamilton 1975)* berichtet. Ihm lagen 494 Fälle von Flußsäureverätzungen vor, davon ca. 50% mit wasserfreier oder konzentrierter Flußsäure. Die andere Hälfte umfaßte Verätzungen mit 40%-iger oder weniger konzentrierter Flußsäure. 70% dieser Verätzungen waren nicht größer als 5 cm², 23% lagen zwischen 5 und 10 cm². 23 Patienten zeigten größere Verätzungen.

460 dieser 494 Fälle wurden nur mit kaltem Wasser behandelt. In keinem dieser Fälle kam es zu einer Komplikation durch tiefe Gewebsnekrosen. Bei einem Patienten war ein Hauttransplantat erforderlich.

Die Behandlung bestand darin, daß sofort kalte Wasserbäder und Abspülungen für die Dauer von 20 Min. vorgenommen wurden. War danach die Verätzung noch schmerzhaft, so wurde die Behandlung wiederholt. Bei anhaltenden oder wieder auftretenden Schmerzen wurde die gleiche Therapie erneut durchgeführt. Normalerweise genügten 2-3 Behandlungen, um die Schmerzen endgültig zu beseitigen. Am folgenden Tag hatten noch 50% der nach der Unterspritzungsmethode mit Ca-gluc. behandelten Patienten Schmerzen, jedoch nur 4% der nur mit Wasser behandelten.

Aus den tierexperimentellen Untersuchungen von *Quevauviller und VuNgocHuyen (1971, 1976)* geht hervor, wie wichtig das sofortige und ausgiebige Abspülen der Ätzstelle mit Wasser ist. Wurde die Spülung nur eine Minute lang oder wurde sie erst 45 Min. nach der Ätzung durchgeführt, so ergab sich kein wesentlicher Unterschied zu unbehandelten Verätzungen.

Nach sofortiger Wasserspülung für die Dauer von mindestens 30 Min. war die Ausbreitung des Schadens aber schon deutlich verringert. Ganz gleich, ob zur Spülung lauwarmes oder kaltes Wasser, Magnesiumsulfatlösung, Natriumbicarbonatlösung, THAM-Lösung (Trihydroxyaminomethan, 10%) oder Triäthanolamin (5%) verwendet wurde, die Ergebnisse zeigten hinsichtlich der Wirksamkeit der verwendeten Lösungen keinen Unterschied.*

* Vom Autor wurde in der Klinik zur Spülung seit Jahren Roticlean verwendet, das zumindest genauso wirksam wie Wasser ist. Die gute Wirkung soll darauf beruhen, daß Roticlean einen schützenden Film zwischen Flußsäure und Hautoberfläche bildet.

Zusammenfassung

Die tierexperimentellen Untersuchungen über die verschiedenen Behandlungsmethoden liefern widersprüchliche, z.T. einander ausschließende Ergebnisse, so daß an Hand dieser Studien keine zuverlässige Entscheidung für eine bestimmte Therapie abgeleitet werden kann.

Auch wenn dem HF-Molekül selbst eine Rolle im schädigenden Geschehen zugesprochen werden muß, die toxische Wirkung des Fluorions steht außer Frage. Die Vorstellung der calcipriven Theorie der Flußsäureverätzung, wonach die Wirkung des Fluorions mit der Ausfällung des gewebeeigenen Calciums zusammenfällt, ist in Anbetracht der gegenwärtigen Erkenntnisse wohl unrichtig, was jedoch einer Therapie keinen Abbruch tut, die auf die Unschädlichmachung dieser in jedem Fall schädlichen Fluorionen gerichtet ist. Die klinischen Erfolge der Injektionstherapie mit Ca-gluc. (10%) sind außerdem einfach nicht von der Hand zu weisen und rechtfertigen deshalb deren Anwendung auch in der Zukunft. Auf die Unterspritzung in Kombination mit Hyaluronidase ist bereits kritisch eingegangen worden. Auf sie sollte verzichtet werden.

Die Cortisontherapie hat so gute Erfolge vorzuweisen, daß sie ebenfalls zur Behandlung empfohlen werden muß. Bei der Spätbehandlung der Flußsäureverätzung ist ihr eindeutig der Vorzug zu geben, da, wie mehrere Fälle beweisen, eine Injektion von Ca-gluc. 24 Std. nach der Verätzung wenig Erfolg verspricht. Wenn nötig, hat eine dreifache Applikation von Glukocorticoiden (oral oder i.V., lokal als Injektion, lokal als Salbe) zu erfolgen.

Zur Frühbehandlung der Flußsäureverätzung empfiehlt sich deshalb als optimale Therapie die lokale Injektion von Ca-gluc. (10%) in Kombination mit einer zweifachen Cortisonbehandlung (oral bzw. parenteral und lokal als Salbe).

In Fällen, wo die Injektionen mit Ca-gluc. zuviel Zeit in Anspruch nehmen würden, weil die Verätzung sehr ausgedehnt ist, kann man sich auf die zweifache Cortisontherapie beschränken.

Ein Ersatz der Ca-gluc.-Injektion durch eine Behandlung mit dem vielversprechenden Ca.-gluc.-Gel erscheint derzeit nicht sinnvoll, da der prozentuale Gehalt an Ca-gluc. noch sehr niedrig ist. Das Einmassieren einer wirksamen Menge von Ca-gluc. erfordert doch viel Zeit, was sich besonders bei multiplen Verätzungen als großer Nachteil geltend macht.

Nachlassen der Schmerzen nach Injektion von Ca-gluc. (1097b) zeigt dem behandelnden Arzt den Erfolg seiner Therapie an. Anhaltende oder wieder auftretende Schmerzen dienen als Leitsymptom für weitere Injektionen. Die zusätzliche Verwendung eines Lokalanästhetikums zur Injektion sollte deshalb nur in Fällen erfolgen, wo sich die Injektion mit Ca-gluc. (10%) als schmerzhaft erweist (z.B. subunguales Gewebe), oder in schweren Fällen, wo die Schmerzen so stark sind, daß sie eine Injektion unmöglich machen. Dies gilt auch für die Unterspritzung mit Hydrocortison im Rahmen der dreifachen Cortisontherapie.

Wenn zuviel Ca-gluc. injiziert wird, kann es besonders an den Fingern zu Drucknekrosen kommen. Es ist jedoch zu sagen, daß selbst nach mehrmaliger Injektion von Ca-gluc. (10%) an den Fingern keine Gewebsschädigung beobachtet worden ist.

Bei besonders ausgedehnten und schon nekrotisch gewordenen Verätzungen ist eine chirurgische Behandlung mit möglichst frühzeitiger Defektdeckung erforderlich. Das gleiche gilt für die Fälle, bei denen trotz der oben vorgeschlagenen Behandlung, die möglichst schnell erfolgen muß, keine Besserung eintreten sollte. Anhaltende Schmerzen sowie eine manchmal zu beobachtende Analgesie auf Nadelstiche bilden im Zweifelsfall die Indikation für eine chirurgische Intervention. Zur Darstellung des zu excidierenden Gewebes kann die Disulphinblau-Methode nach Scharizer angewandt werden.

Es sei hier noch einmal eigens betont, daß die sofort in Angriff genommene Behandlung der Flußsäureverätzung von ganz entscheidender Bedeutung für den weiteren Verlauf ist. Vor allem das über längere Zeit durchgeführte ausgiebige Spülen der betroffenen Stellen unter fließendem Wasser und mit Roticlean sei hervorgehoben. Für die erste Hilfe empfiehlt sich im einzelnen folgendes Vorgehen, wie es auch ähnlich die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie in ihrem Merkblatt vertritt.

Erste Hilfe

Den Verunglückten sofort aus dem Gefahrenberich bringen. Dabei sich selbst vor der Gefahr der Verätzung durch Kontamination u.a. schützen. Verunreinigte Kleidungsstücke sofort entfernen und die betroffenen Hautstellen bei kleineren Verätzungen mit Roticlean und reichlich kaltem fließendem Wasser 15-20 Min. lang abspülen. Bei multiplen Verätzungen am ganzen Körper am besten den Patienten unter eine Dusche stellen. Für diese Abwaschmöglichkeiten muß in den Betrieben vorgesorgt sein. Bei großflächigen Verätzungen Vollbad in einer mindestens 1%-igen Ca-gluc.-Lösung. In unmittelbarer Nähe des Gefahrenbereichs müssen in Betrieben gut gekennzeichnete, mit temperiertem Wasser gefüllte und gegen Verschmutzung abgedeckte Badewannen sowie entsprechende Behälter mit gesättigter (ca. 5%-iger) Ca-gluc.-Lösung für den sofortigen Gebrauch bereitstehen. Die gesättigte Ca.-gluc.-Lösung wird im Nofall dem temperierten Wasser zugegeben. Die Ca-gluc.-Lösung soll durch Zusatz eines Koservierungsstoffes in einer Konzentration von 2,5 von Tausend keimfrei gehalten werden. Das temperierte Wasser muß regelmäßig erneuert werden. Wenn die Augen betroffen sind, sofort ohne Zeitverlust ausgiebig spülen - notfalls unter der nächsten Wasserleitung. Als Spülflüssigkeit in Augenspülflaschen empfiehlt die Berufsgenossenschaft eine Borsäure-Borax-Pufferlösung. Das evtl. unversehrte andere Auge vor einfließendem Spülwasser schützen. Augenlider von einem Helfer weit spreizen

lassen. Während des Spülens sollte der Verletzte das Auge nach allen Seiten bewegen. Danach in jedem Fall, unabhängig von der betroffenen Stelle und der Stärke der Einwirkung, sofort ärztliche Behandlung oder Krankenseinweisung veranlassen. Ätzstoff Flußsäure angeben.

Richtlinien für die ärztliche Behandlung

Der Arzt wird zuerst eine energische dermatochirurgische Wundtoilette mit sauberer Entfernung aller schon nekrotisch und irreversibel geschädigt erscheinenden Hautpartien durchführen. Die präliminare, radikale Wundrevision ist überaus wichtig, weil dadurch erstens eine rechtzeitige Gewebsentlastung erreicht, zweitens eine sauberere und glattere Wundheilung herbeigeführt wird. (*Schmidt-Tintemann, Kleine-Natrop*). Ist es bereits zur Blasenbildung gekommen, so werden die Blasen eröffnet. Nicht zögern, den Fingernagel zu entfernen, wenn bereits subunguales Gewebe geschädigt ist. Vor allem bei größeren Verätzungen auch auf eine Schockbehandlung vorbereitet sein. Wenn nötig, Antibiotikenschutz und Tetanusprophylaxe. Ebenso muß mit der Möglichkeit einer resorptiven Vergiftung durch die Haut gerechnet werden. Calciumspiegel überwachen. Bei dessen Absinken oder bei Auftreten tetanoider Symptome Ca-gluc. i.v. injizieren. (Weitere Behandlung siehe perorale Vergiftung).

Sofern sicher ist, daß eine Flußsäureverätzung vorliegt, wird auch in der Latenzzeit, d.h. vor dem Auftreten entzündlicher Erscheinungen, Pusteln oder Nekrosen, die Behandlung weitergeführt. Der Patient muß in diesem Fall angeben können, welche Hautstellen mit Flußsäure in Berührung gekommen sind. Man hüte sich davor, die Flußsäureverätzung zu verharmlosen. Es sei deshalb nochmals *Haar* (1949) zitiert: "Die Ätzwirkung von Flußsäure an der äußeren Haut, so harmlos sie am Anfang erscheinen mag, ist von vorneherein als eine schwere Schädigung anzusehen, deren Auswirkungen noch nicht zu übersehen sind. Sie hat eine bösartige Tendenz, sich flächenhaft um ein Vielfaches auszubreiten, und eine besonders gefürchtete Tiefenwirkung."

Im einzelnen soll wie folgt vorgegangen werden.

1. Bei der Frühbehandlung in jedem Fall oral oder parenteral Prednison unter Antibiotikenschutz geben (durchschnittlich 30-50 mg/die in der ersten Woche). Die mit Flußsäure bzw. Fluorwasserstoff in Berührung gekommenen Hautstellen werden mit Ca-gluc. (10%) um- und unterspritzt. Als groben Maßstab für die effektive Dosis geben Dibbel et al (1970) ca. 0,5 ml Ca-gluc. (10%) pro cm² verätzte Haut an. Die schmerzlindernde Wirkung des Ca-gluc. kann mit Verzögerung auftreten (15-30 Min.). Falls nötig, kann dem Ca-gluc. (10%) noch Procain (2%, ohne Adrenalin) zugesetzt werden. Dabei ist speziell bei ausgedehnteren Schäden auf Überdosierung zu achten. Bei Verätzung von Endgliedern (Hände, Füße) wird Calciumglukomat 20%ig intraarteriell injiziert.

Therapie der peroralen Vergiftung mit Flußsäure bzw. Fluoriden*

Die Behandlung muß 1) für eine schnelle Entfernung des Giftes aus dem Körper sorgen, 2) die Resorption des Fluorids bzw. der Flußsäure, die sehr schnell erfolgt, verhindern, 3) die Spätfolgen der Vergiftung, insbesondere das Absinken des Calciumspiegels, die Schockgefahr und das drohende Kammer flimmern bekämpfen.

Sofortiges, ständiges und schweres Erbrechen ist ganz entscheidend für die weitere Prognose. Wie aus den Fällen von *Peters (1948)* und *Abukurah (1972)* hervorgeht, können selbst höchste Dosen dann noch überlebt werden. Im weiteren Verlauf ist die Behandlung mit Calcium die wichtigste therapeutische Maßnahme (*Rabinomitch 1945, Heydrich 1938, Müller und Bock 1958, Maletz 1935*). Calcium bindet im Magen Fluor zu relativ ungefährlichem CaF_2 .

Wenn nicht sofort ärztliche Hilfe erreichbar ist, den Patienten Milch trinken und unmittelbar danach Brechreiz auslösen lassen (Löffelstiel oder Finger in Rachen). Kein Wasser, da in Wasser Fluorid stärker resorbiert wird. 2-3mal diese Behandlung wiederholen. Wegen Verätzungsgefahr die Hautstellen, die mit dem Erbrochenen in Berührung gekommen sind ausgiebig abspülen. Sich selbst vor Kontamination schützen. Der Arzt wird statt des Erbrechens eine gründliche und mehrmalige Magenspülung mit Ca-gluc. (10%) vornehmen. Danach 40 g Calciumglukonikum im Magen belassen. Zusätzlich 10-20 ml Ca-gluc. (10-20%) langsam i.v. spritzen. Vorsicht bei Glykosidpatienten! Gegen die Verätzungen im Gastrointestinaltrakt Prednison i.v. Hohe Acidität des Magensaftes erhöht die Dissoziation und Resorption von Fluor. Deshalb Antacida per os. Wenn möglich, Elektrolyte (Mg^{**} , K^* , Ca^{**}) überwachen. Wenn dies nicht möglich? in den ersten Stunden prophylaktisch erneut Ca-gluc. halbstündlich injizieren. In der Klinik stündlich Serum-Calcium-Kontrollen durchführen und i.v. Dauertropfinfusion von Ca-gluc. geben. Als Abführmittel 30 g Natriumsulfat. Ein starkes Diuretikum wie Etacrynsäure oder Furosemid beschleunigt die Ausscheidung von Fluor. Die Clearance des Fluor ist zudem pH-abhängig. Alkalisieren des Urins bringt deshalb einen zusätzlichen Effekt. Zur Prophylaxe des Kammerflimmerns Lidocain 50 mg i.v. und, wenn nötig, 2-3 mg/min. weiter als Dauertropfinfusion (*Moeschlin 1972*).

Zur Bekämpfung der Austrocknung und des NaCl-Verlustes sofort i.v. Dauertropfinfusion mit physiologischer NaCl-Lösung und Traubenzuckerlösung anschließen. Defibrillator bereithalten. Auf Intubation und künstliche Beatmung vorbereitet sein.

Nach Einnahme von 100 mg Fluor (Aflun, Zyma Fluor) oder 10 T. Calcipot F ist auch bei Kleinkindern keine Maßnahme zur Giftelemination erforderlich.

Therapie bei Inhalation von Fluorwasserstoff bzw. fluoridhaltigen Stäuben

Diese Vergiftung kommt hauptsächlich in der Flußsäure verarbeitenden Industrie vor. Durch Explosionen von Flußsäure bzw. Fluorwasserstoff sind schwerste Schäden hervorgerufen worden.

Erste Hilfe

Den Verunglückten sofort vom Unfallort entfernen. Sich selbst vor einer Inhalation des Fluorwasserstoffs durch ein schweres Atemschutzgerät schützen. Den Patienten ruhig und warm lagern. Bei Atembeschwerden Sauerstoffinhalationsgerät (drucklos) benutzen. Wenn die Augen und die Schleimhäute der Nase und Mundhöhle betroffen sind, diese Stellen ausgiebig mit Wasser spülen. Die Augen mit viel Wasser spülen. Danach sofort Krankenhauseinweisung veranlassen. Fluorwasserstoff wird in den Lungen gut und schnell resorbiert. Ein früher Einsatz von Calcium ist deshalb auch bei dieser Art der Vergiftung erforderlich. Bei stärkerer Einwirkung mit bereits starkem Hustenreiz noch im Betrieb Calcium verabreichen, z.B. Calcium Sandoz fortinimum, 1-2 Tabletten in einem Glas Wasser gelöst.

Ärztliche Behandlung

Gegen das drohende Lungenödem mehrmals Auxilison Spray. Ca-gluc. (10%) i.v. Serum-Calcium-Kontrollen durchführen. Zur Bekämpfung des bereits eingetretenen Lungenödems Furosemid i.v. Wegen der Ca-gluc.-Injektion(en) kein Strophantin oder Digitalis! Die diuretische Wirkung des Furosemid führt außerdem zu einer verstärkten Ausscheidung des Fluor. Urin alkalisch stellen. Sedierung mit Valium, evtl. hochdosiert. Husten und Expectorationsmittel mit epinephrinähnlichen Inhalantien, kombiniert mit bronchialen Detergentien, angehen. Entzündung der Nase und Sinusitis vorbeugen. Gegen sekundäre Infektion hohe Dosen Antibiotika. Falls nötig, mehrmals Ca-gluc. i.v. Wenn die Conjunktiven entzündet sind, einige Tropfen Ca-gluc. (10%) in die Augen träufeln. Vor der Entlassung Röntgenkontrolle der Lungen durchführen.

Intraarterielle Ca-Injektion

Die guten Ergebnisse mit der Umspritzung des verätzten Gewebes mit Ca-gluc. führten zu der Überlegung, ob die Wirksamkeit durch intraarterielle Injektion weiter zu verbessern wäre. Ein jüngster Vortrag von Köhnlein (1977), der an einem Patienten mit Flußsäureverätzung eine immaterielle Injektion vornahm und

über ausgezeichnete Ergebnisse berichten konnte, war für Bartels (persönliche Mitteilung, Vortrag am Chir.Kongreß 1980, Veröffentlichung in Vorbereitung) und mich Anlaß, sich mit dieser Methode genauer auseinanderzusetzen. Unter Bartels et al wurden im Tierexperiment Studien durchgeführt, die die therapeutische Wirksamkeit der intraarteriellen Ca-Injektion in die einen verätzten Bezirk versorgende Zentralarterie verglichen mit der herkömmlichen Therapie der lokalen Ca-Unterspritzung untersuchten.

Die Experimente wurden am Kaninchenohr durchgeführt, da hier eine gut zugängliche Zentralarterie vorliegt. Es wurde 42%ige und 72%ige Flußsäure verwendet. Die Kaninchenhaut des Ohres wurde vorher rasiert und mit Aceton abgewaschen. Die Expositionszeit mit der Flußsäure betrug einmal 5 Minuten und einmal 10 Minuten in Allgemeinanästhesie. Danach erfolgte Abspülung der verätzten Stellen unter fließend kaltem Wasser.

Um die alleinige Wirkung der intraarteriellen Ca-Injektion sowie der lokalen Ca-Infiltration im Gewebe zu ermitteln, wurde die Ca-Therapie zunächst an nicht verätzten Kaninchenohren untersucht.

Eine Schädigung des vascularen Systems durch die intraarterielle Ca-Injektion, selbst in 25%iger Konzentration, konnte aufgrund der experimentellen Ergebnisse ausgeschlossen werden. Die Auswertung erfolgte hierbei photographisch, jeweils mit demselben optischen System bei liegendem Maßstab, histologisch und mikroangiographisch nach Ganzkörperfusion der Tiere mit Micropaque und folgender Röntgenaufnahme der Ohren. Systemische Komplikationen cardiovasculärer Art auch nach Volldigitalisierung der Tiere oder Störung der Blutgerinnung konnten bei wiederholten intraarteriellen Injektionen ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

Die paraarterielle Calciumglukomat-Injektion führte zu einer vorübergehenden Entzündung des perivasculären Gewebes ohne Occlusion der Zentralarterie. Bei der alleinigen lokalen Calciumglukomat-Infiltration wurde eine Gewebsschädigung in Form einer Entzündung und geringgradigen Nekrose gefunden, während dieser traumatische Effekt bei der lokalen Infiltration mit der gleichen Menge einer 0,9%igen NaCl-Lösung ausbliebe.

Im Anschluß an diese Voruntersuchungen wurden quantitativ genormte Verätzungen am Kaninchenohr im Vergleich zur unbehandelten anderen Seite und im direkten Seitenvergleich nach unterschiedlich langer Einwirkungsdauer der Säure mit lokaler Calciumglukomat-Umspritzung bzw. intraarterieller Calciumglukomat-Injektion in die Zentralarterie des Ohres behandelt. Die Therapie erfolgte hierbei sofort, 1 Std., 2 Std., 4 Std., 8 Std. und 24 Std. nach Verätzung. Die Auswertung erfolgte wieder photographisch, histologisch und microangiographisch.

Ergebnisse:

1. Die lokale Calciumglukomat-Infiltration führt zu einer Abschwächung des ne-

krotischen Prozesses und zu verkürzter Heildauer verglichen mit der unbehandelten Seite. Die Infiltration mit 20%igem Calciumglukomat war erfolgreicher trotz der Tatsache, daß die Infiltration mit einer derartigen Lösung zu der oben beschriebenen Gewebsschädigung führt.

2. Die intraarterielle Calciumglukomat-Injektion in die Zentralarterie des verätzten Bezirks ist der lokalen Calciumglukomat-Infiltration eindeutig überlegen. Die besten Ergebnisse waren nach sofortiger intraarterieller Injektion zu erreichen. Aber selbst nach verzögert aufgenommener Therapie war der Stillstand der Gewebszerstörung immer noch deutlicher ausgeprägt als bei der lokalen Umspritzung unter sonst gleichen Bedingungen. Nach 24-stündigem Intervall bis zum Einsatz der intraarteriellen Injektion war kein Unterschied zwischen beiden Methoden mehr feststellbar.

3. Es zeigte sich weiterhin, daß die intraarterielle Injektion von 20%igem Calciumglukomat wirksamer ist als die von 10%igem Calciumglukomat.

Die Erklärung für die bessere Wirksamkeit der intraarteriellen Injektion liegt wohl im rascheren Anfluten über das Kapillarsystem und der gleichmäßigen Verteilung am Wirkort und nicht in einer Erhöhung des Calciumglukomat-Gewebespiegels. Nuklearmedizinisch und analytisch-chemisch war nachzuweisen, daß bei lokaler Calciumglukomat-Umspritzung der Calciumglukomat-Gewebespiegel nach 30 min. um den Faktor 100 und nach 24 Std. noch um den Faktor 2 erhöht war.

Aufgrund dieser* Ergebnisse empfiehlt sich die intraarterielle Calciumglukomat-Injektion im Bereich der Hand, da hier eine gut zugängliche Zentralarterie vorliegt. Die ermutigenden experimentellen Ergebnisse konnten mittlerweile auch in eigenen klinischen Fällen bestätigt werden. Bei einem Patienten mit hochgradiger, bereits dunkelgrau verfärbter Verätzung der Endphalangen I, II, III mit starken Schmerzen, die vorher vergeblich mit Calciumglukomat-Infiltrationen sowie Morphinum behandelt worden waren, kam es sofort nach der intraarteriellen Calciumglukomat-Injektion zum Schmerzstillstand und Sistieren der Gewebszerstörung. Schon nach 2 Tagen war eine so gute Heilungstendenz sichtbar, daß der Patient entlassen werden konnte. Bei einem zweiten, mit dieser Methode ebenfalls erfolgreich behandelten Patienten wurde nachher eine microangiographische Kontrolle des injizierten Gefäßsystems durchgeführt und keinerlei Gefäßschäden festgestellt.

Literatur

- Abukurah, A.R., Moser, A.M., Baird, L.L., Randall, R.E., Setter, J.G., Blanke, R.V.: Acute sodium fluoride poisoning. *JAMA* 222 (1972), 816-817
- Aisenberg, A.C., Potter, V.R.: Effect of fluoride and DNP on acetate activation in kidney and liver homogenate. *J. biol. Chem.* 215 (1955), 737-749
- Anbar, M., Guttmann, S., Lewitus, Z.: The accumulation of fluoroborate ions on the iodine uptake in thyroid glands of rats. *Endocrinol.* 66 (1960), 888-890
- Appelgreen, L.E., Ericsson, Uliberg: A comparison of the distribution of radioactive fluoride and calcium by the use of double isotope autoradiography. *Acta physiol. scand.* 53 (1961), 339-347
- Arena, Ü.M.: Poisoning, 3rd ed. Springfield Ill. USA
- Baader, E.W.: Handbuch der gesamten Arbeitsmedizin. Bd. II, 1. Berlin-München-Wien, Urban & Schwarzenberg, 1961, S. 296-313
- Baker, R.D., Searle, G.W., Nunn, A.S.: Glucose and sorbose absorption at various levels of rat small intestine. *Am. J. Physiol.* 200 (1961), 301-304
- Baldwin, H.B.: The toxic action of sodium fluoride. *J. Am. Chem. Soc.* 24 (1899), 511
- Bartellini, E.: *Rass. Med. Ind.* 22 (1953), 34-42
- Baur, E.: Zur Therapie der Flußsäureverätzungen. *Praxis* 46 (1957), 529-531
- Bechmann, J.: A history of inventions, discoveries and origins. 4th ed., vol. 2. London 1846
- Beck, E.: Erkrankungen und Verletzungen durch Flußsäure. *Zbl. Chir.* 75(1950), 414-418
- Belfanti, S.: Researches on the phosphatases. *Biochem. J.* 29 (1935), 842-846
- Bell, R.D.: Poisoning by sodium fluoride. *Brit. Med. J.* 1 (1936), 886
- Bell, M.C., Merriman, G.M., Greenwood, D.A.: Distribution and excretion of F18 fluoride in beef cattle. *J. Nutr.* 73 (1961), 379-385
- Beltz, R.E.: Comparison of the content of thymidilate, deoxycytidylate, deaminase and deoxyribonuclease kinases in normal and regenerating rat liver. *Arch. Biochem. Biophys.* 99 (1962), 304-312
- Berman, L.B., Taves, D.R.: Fluoride excretion in normal and uremic humans. *Clin. Res.* 21 (1973), 100
- Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie: Merkblatt für Fluorwasserstoff und anorganische Fluoride. Weinheim, Verlag Chemie, Ausgabe 7/1976, 7/1977 (6940 Weinheim, Postf. 1260/1280)
- Blunt, C.P.: Treatment of hydrofluoric acid skin burns by injektion with calcium gluconate. *Ind. Med. (Surg.)* 33 (1964), 869-871
- Boddie, G.F.: Fluorine alleviators. *Vet. Rec.* 69 (1957), 483-488
- Borst, P.: Pathways of glutamate oxidation by mitochondria isolated from different tissues. *Biochem. Biophys. Acta* 57 (1962), 256-269.
- Brandt, b., Behrbohm, P.: Zur Behandlung der Flußsäurenverätzung. *Berufsderm.* 8 (1960), 46-52
- Braun-Falco, O., Weber, G.: Der Einfluß der Hyalonuridase auf entzündliche Vorgänge der Haut. *Hautarzt* 4 (1953), 164-168
- Braun-Falco, O., Geimer, R.: Über den Einfluß von Hyalonuridase und Heparin auf experimentell erzeugte Hautblasen. *Arch. Derm. Syph.* 197 (1953), 42-50
- Bredemann, G.: Biochemistry of some toxic agents. *Bull. J. Hopk. Hosp.* 77 (1955), 21
- Browne, T.D.: The treatment of hydrofluoric acid burns. *J. Soc. occup. Med.* 24 (1974), 80-89

- Büffet, A.: Die Behandlung von Flußsäureverätzungen der Haut. *MOnc. Med. Wschr.* 103 (1961), 1187-1188
- Büffet, M.: Les brulures par Pacide fluorhydrique et leur traitement. *Arch. mal. prof.* 22 (1961), 359-361
- Bundesanstalt für Bodenforschung, Hannover, und Dt. Institut für Wirtschaftsforschung, Berlin: Untersuchung über Angebot und Nachfrage mineral. Rohstoffe, IV: Flußspat (1974)
- Burke, W.J., Hoegg, U.R., Phillips, R.E.: Systemic fluoride poisoning resulting from a fluoride skin burn. *J. occup. Med.* 15 (1973), 39-41
- Buttner, W., Muhler, J.C.: The effect of fluoride administration, of fluoride deposition in tissues and on serum cholesterol in the rat. *J. Nutr.* 63 (1957), 263
- Carlson, C.H.: Retention, distribution and excretion of radiofluoride. Thesis, Univ. of Minnesota, 1959
- Carlson, C.H., Armstrong, W.D., Singer, L.: Distribution and excretion of radiofluoride in the human. *Proc. Soc. exp. Biol.* 104 (1960), 235-239
- Carlson, C.H., Armstrong, W.D., Singer, L.: Distribution, migration and binding of whole blood fluoride evaluated with radiofluoride. *Am. J. Physiol.* 199 (1960), 187-189
- Carlson, C.H., Armstrong, W.D., Singer, L., Hinshaw, L.B.: Renal excretion of radiofluoride in the dog. *Am. J. Physiol.* 198 (1960), 829-832
- Carlson, C.H., Singer, L., Armstrong, W.D.: Radiofluoride distribution in tissues of normal and nephroectomized rats. *Proc. Soc. exp. Biol.* 103 (1960), 418-420
- Caruso, F.S.: The effects of NaF on renal function in dogs. M.S. Thesis, University of Rochester, 1961
- Caruso, F.S., Hodge, H.C.: The effect of oral doses of NaF on blood pressure in dogs. *J. dent. Res.* 44 (1) (1965), 99-101
- Caruso, F.S., Maynard, E.A.: A pressor effect of NaF in dogs. *Fed. Proc.* 22 (1963), 307
- Cheldelin, V.H., Beinert, H.: Studies on the cyclophorase System. *Biochem. biophys. Acta* 9 (1952), 661-673
- Chen, Jr., Smith, F.A., Gradner, D.E., O'Brien, J.A., Hodge, H.C.: Renal clearance of fluoride. *Proc. Soc. exp. Biol.* 92 (1956), 879-883
- Cholak, J.: Fluorides: A critical review. *J. occup. Med.* 1 (1959), 501-511
- Chowes, C.M.A., Ketch, A.K.: Action of fluoride and other reagents on phosphorylation in malignant and certain normal tissues. *Proc. Soc. exp. Biol.* 81 (1952), 356-362
- Cimasoni, G.: Inhibition of Cholinesterase by fluoride in vitro. *Biochem. J.* 99 (1966), 133
- Collings, Jr., Fleming, May, R.: Absorption and excretion of inhaled fluorides. *Arch. industr. Hyg.* 4 (1951), 585-590
- Covin, J.M., Berman, D.A.: Metabolic aspects of the positive inotropic action of fluoride on rat ventricle. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 125 (1959), 137-141
- Craig, R.D.P.: Hydrofluoric acid burns of the hands. *Br. J. Plast. Surg.* 17 (1964), 53-59
- Dale, R.H.: Treatment of hydrofluoric acid burns. *Br. med. J.* 1 (1951), 728-731
- Daniel, E.E.: Potassium movements in rat uterus, studied in vitro. *Can. J. Biochem. Physiol.* 41 (1963), 2085
- Desouille, Cremer, Cifuentes: Étude exp. sur le traitement d'urgence des brulures cutanees por les aeides forts et bases fortes. *Arch. mal. prof.* 25 (1964), 703-710
- Dibbel, D.G., Iverson, R.E., Wallace, J., Laub, R.E., Madison, M.S.: Hydrofluoric acid burns of the hand. *J. Bone Joint Surg.* 52A (1970), 931-936
- Diefenbacher, Thompson: *J. occup. Med.* 4 (1962), 325
- Documenta Geigy: Wissenschaftl. Tabellen. Stuttgart, Thieme, 1975
- Dreher, R.: Untersuchungen über die Entstehung der Flußsäureverätzung und ihre Behand-

lung. Diss. Tübingen, 1968

Dreher, FL Simon-Weidner, FL Über die Behandlung der Flußsäureverätzung mit Eisenchlorid. *Med. Welt* 45 (1969): 2478-2482

Dreher, R., Simon-Weidner, R.: Die Entstehung der Flußsäureverätzung und ihre Behandlung. *Zbl. Arbeitsmed.* 20 (1970), 15-22

Dreher, R., Simon-Weidner, R.: Das Überschreiten der orthischen Leistungsbreite des Hautorgans betrachtet anhand der Flußsäureverätzung. *Berufsderm.* 19 (1971), 255-266

Dreyfus, J.C., Schapira, G.: Action du fluorure de sodium sur la synthese acellulaire d'hemoglobine. *Biochem. biophys. Acta* 129 (1966), 601-612

Dobromyslov, A.N., V.A. Mal'ceva, Ju.S. Kaminskaja: Ob izmenenijachv tkanjach glaza pri chroniceskoj zatravke belych krysv ftoristym vodorodom. (Über Veränderungen in Augengeweben bei chronischer Vergiftung weißer Ratten mit Flußsäure). *Oftalmol. Z.* 30 (1975), 616-618

Eagers, R.Y.: Toxic properties of anorganic fluorine Compounds.

Amsterdam-London-New-York. Elsevier Publ. Comp. 1969

Elliott, W.H.: The breakdown of ATP accompanying cholic acid activation by guinea-pig liver microsomes. *Biochem. J.* 65 (1957), 315-321

Ericsson, Y.: The State of fluorine in milk and its absorption and retention when administered in milk. *Acta odont. scand.* 16 (1958), 51-77

Ericsson, Y., Maimnäs, Cl.: Placental transfer of fluorine investigated with F¹⁸ in man and rabbit. *Acta obstet. gynec. scand.* 41 (1962), 144-158

Ericsson, Y., Uliberg, S.: Autoradiographic investigations of the distribution of F¹⁶ in mice and rats. *Acta odont. scand.* 16 (1958), 363-374

Fasske, E.: Akute Fluorvergiftung. *Arch. Tox.* 17,(1959), 306-313

Fisher, H.: Über Fluornatrium Vergiftung. *Dtsch.Z.Gerichtl. Med.* 1 (1922), 401

Fisher, A.A., Chargin, L., Fleischmajer, P., Hyman, A.: Pustular patch test reactions. *Arch. Derm.* 80(1959), 742-749

Flury, Zernik: Schädliche Gase. Springer 1931

Fremy, H.: *Ann. Chim. Phys.* 47 (3) (1856), 5

Fry, B.W., Taves, D.R.: Serum fluoride analysis with the fluoride electrode. *J. Lab. Clin. Med.* 75r(1970), 1020-1025

Fredenhagen K., Wellmann, M.: Ätzwirkungen des Fluorwasserstoffs und Gegenmittel. *Angew. Chem.* 45 (1932), 537-538

Fredenhagen, K., Fredenhagen, H.: Die wirksame Behandlung der Flußsäureverätzungen. *Angew. Chem.* 52 (1939), 184

Fuchs, C, Dorn, D., Fuchs, CA., Henning, H.V., McIntosh, C, Scheler, F., Stennert, M.: Fluoride determination in plasma by ion selective electrodes: A simplified method for the clinical laboratory. *Clin. Chim. Acta* 60 (1975), 157-167

Gadaskina, I.D., Stessel, T.A.: Raspredelenie i vydelenie ftora pri otravlenii zivotnych. (Verteilung und Elimination von Fluor bei Labortieren.) *Fiziol. Z.* 19 (1935), 1245-1257

Gedalia, J.: Urinary fluorine levels of children and adults.

J. dent. Res. 37 (1958), 601-604

Gedalia, J., Brzezinski, A., Bercovici, B.: Urinary fluorine levels in women during pregnancy and after delivery. *J.dent. Res.* 38 (1959), 548-551

Geiger, J.C.: Poisoning due to the ingestion of a mixture of sodium Bicarbonate - sodium fluoroide. *Calif. Western Med.* 44 (1936), 81-83

Gelfant, S.: A study of mitosis in mouse ear epidermins in vitro.

Exp. cell. Res. 19 (1960), 65-82

Gelbstedt, H.: Pathological anatomy of acute sodium fluoride poisoning.

Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 19 (1932), 475

Gettier, A.O., Ellerbrook, L: Toxicology of fluorides.

Am. J. med. Sei. 197 (1939), 625-638

Gleason, M.N., Gosselin, R.E., Hodge, H.C.: Clinical Toxicology of commercial products. Ed. 3. Baltimore, Williams & Wilkins Co. 1969. S. 112

Gmelin, L: Handbuch der anorganischen Chemie. Erg. bd. 5: Fluor.

- Weinheim. S. 182
- Erdey-Gruz, T., et al.: Acta Chim. Hung. 37 (1963), 393
- Gofung, I.I., A.A. Kaz'mina: Ostroe otravlenie fluoristym natriem. (Schwere Natriumfluorid-vergiftung). Terap. Arch. 43 (Moskau) 43 (1971), 109-110
- Goodman, L.S., Gilman, A.: The pharmacological basis of therapeutlcs. 3rd, 4th, 5th ed., New York MacMillan Publ. 1965, 1970, 1975.
- Grässer, F.: Cortison und ACTH in der Dermatologie. Hautarzt 6 (1955), 241-246
- Grand, N.G.: Comparative effect of sodium fluoride and sodium Oxalate on normal and neoplastic tissues in vitro and in vivo. J. dent. Res. 32 (1953), 650-651
- Grant, M.: Toxicology of the eye. 2nd ed. Springfield Ill. USA 1974. S. 557-558
- Greene, O.: Sodium fluoride poisoning. U.S. Naval Med. Bull. 43 (1944), 551
- Greenwood, D.A., Hewitt, E.A., Nelson, V.E.: The effects of fluorine on respiration, blood pressure, coagulation and blood calcium and phosphorous in the dog. J. Am. vet. med. Ass. 86 (1935), 28-42
- Greenwood, D.A., Hewitt, E.A., Nelson, V.E.: Effect of fluorine on blood and respiration. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 31 (1934), 1037-1040
- Greenwood, D.A., Hewitt, E.A., Nelson, V.E.: The effects of the fluorides and the Chlorides of some of the alkali elements on respiration and blood pressure in the dog. J. Am. vet. med. Ass. 92 (1938), 532-547
- Haar, H.: Flußsäureverätzung der äußeren Haut. Zbl. Chir. 74 (1949), 467-472
- Haar, H.: Flußsäureverätzung der äußeren Haut und ihre Behandlung. Med. Klin. 49 (1954), 339-340
- Harn, M.P., Smith, M.D.: Fluorine balance studies on four infants. J. Nutr. 53 (1954), 215-22
- Harn, M.P., Smith, M.D.: Fluorine balance studies on the women. J. Nutr. 53 (1954), 225-232
- Hamilton, M.: Hydrofluoric acid burns. Occup. Hlth. 27 (1975), 468-470
- Harrisson, J.W.E., Ambrus, J., Ambrus, C., Rees, E., Peters, R., Reese, L.: Acute poisoning with sodium fluoroacetate (Compound 1080). JAMA 149 (1952), 1520-1522
- Hashimoto, K.: Mechanism of the inhibitory action of sodium fluoride and sodium fluoroacetat on cardiac function and carbohydrate metabolism of the isolated bullfrog's heart. Jap. J. Physiol. 11 (1961), 212-221
- Hauschild, F.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie. 4. Aufl. Leipzig, VEB Thieme, 1973
- Hausmann, P.: Beitrag zur Behandlung der Flußsäureverätzung an den Fingern. Handchirurgie 8 (1976), 199-201
- Hein, J.W., Bonner, J.F., Brudevold, F., Smith, F.A., Hodge, H.C.: Distribution in the soft tissue of the rat of radioactive fluoride administered as sodium fluoride. Nature 178 (1956), 1295-1296
- Henning, G., Klost, W.: Erste Hilfe und ärztliche Behandlung bei Flußsäure-Verätzungen. Zbl. Arbeitsmed. 23 (1973), 72-74
- Henschler, D.: Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Band 2. Analysen in biologischem Material.
- Hewitt, E.J., Nicholas, J.O.: Cations and Anions. In: R.M. Hocheater, J.H. Quastel: Metabolie Inhibitors. Vol. II, S.311-436. New York, Acad. Press, 1963
- Heydrich, B.: Eine Massenvergiftung mit Kieselfluoridnatrium. Z. Klin. Med. 135 (1938), 268-282
- Hobbs, C.S., et al.: Fluorosis in cattle and sheep. Univ. Tenn. Agric. Expt. Sta. Bull. No. 235 (1954)
- Hollenberg, C.H., Raben, M.S., Astwood, E.B.: The lipolytic response to corticotropin. Endocrinol. 68 (1961), 589-598
- Ingraham, H.S., Flood, A.J.: An outbreak of acute fluoride poisoning. N.Y. State J. Med. 49 (1943), 41
- Iverson, R.E., Laub, D.R., Madison, M.S.: Hydrofluoric acid burns. Plast. Reconstr. Surg. 48 (2) (1971), 107-112
- Iverson, R.E., Laub, D.R.: Hydrofluoric acid burn therapy. Surg. Forum 21 (1970), 517-519

- Jackson, D.: The diagnosis of the depth of burning. *Br.J.Surg.* 40 (1953), 588-596
- Jovanovits, J.: Beitrag zur experimentellen Fluorosteopathie. *Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* 12 (2) (1944), 233-276
- Kahlson, G., Uvnas, B.: Zur Theorie der Sensibilisierung für Azetylcholine. Zugleich Bericht über eine erregbarkeitssteigernde Wirkung der Fluoride. *Scand. Arch. Physiol.* 72 (1935), 215-239
- Kahlson, G., Uvnas, B.: Die Bedeutung der Acetylcholinesterase sowie der spezifischen Rezeptoren für die Acetylcholinempfindlichkeit kontraktile Substrate. *Scand. Arch.Physiol.* 78 (1938), 40-58
- Kasueske, H.: Diss. Berlin (Humboldt-Univ.), 1959
- King, R.: Poisoning by hydrofluoric acid. *Trans. Path. Soc.* 24 (1873), 98-100
- Kirschner, L.B.: Fluoride Inhibition of sodium extrusion from swine erythrocytes and its metabolic correlates. *Archs. Biochem. Biophys.* 106 (1964), 57
- Klauder, J., Shelanski, L., Gabriel, K.: Industrial uses of Compounds of fluorine and oxalic acid. *Arch.md.Hlth.* 12 (1955), 412-419
- Klavis, G., Schroeder, K.H., Schulz, L.CI.: Zur Behandlung der experimentellen Flußsaureverätzung. *Berufsderm.* 9 (1961), 122-130
- Kleine-Natrop, H.-E.: Arbeitsbedingte Säureverätzungen der Haut. *Mschr. Unfallheilk.* 69 (1966), 218-227
- Kleinert, H.E., Bronson, J.L.: Hydrofluoric acid burns of the hand. *Med. Times* 104 (1976), 75-79
- Köhnlein, H.E., Merkte, P., Springorum, H.W.: Hydrogen fluoride burns: experiments and treatment. *Surg. Forum* 24 (1973), 50
- Koketsu, K., Gerard, R.W.: Effects of sodium fluoride on nerve muscle transmission. *Am. J.Physiol.* 186 (1966), 278-282
- Largent, E.: Proceed first Nation. Air pollution Symposium, Posadena, California, 1950,129-134
- Largent, E.J.: Fluorosis. Ohio State Univ. Press 1961
- Lawrenz, M., Mitchell, H.H.: *J. Nutr.* 22 (1941), 621-631
- Largent, E.J., Heyroth, F.F.: The absorption and excretion of fluorides, *J.industr. Hyg.* 31 (1949), 134-138
- Leone, N.L., Geever, E.F., Moran, W.O.: Acute and subacute toxicity studies of NaF in animals. *U.S. Publ. Hlth. Rep.* 71 (1956), 459-467
- Letterer, E.: Allgemeine Pathologie, Stuttgart, Thieme, 1959
- Lewin, L.: Gifte und Vergiftungen. 5. Aufl. Ulm, Haug Verlag, 1962. S.123
- Lidbeck, W.L., Hill, I.B., Beemann, J.: Acute sodium fluoride poisoning. *JAMA* 121 (1943), 826-827
- Liebecq, C., Peters, R.A.: The toxicity of fluoroacetat and the tricarboxylic acid cycle. *Biochem, Biophys. Acta* 3 (1949), 215-230
- Lin, S.-Y., Hosteller, R.D., Hardesty, B.: The mechanism of sodium fluoride and cycloheximide Inhibition of hemoglobin biosynthesis in the cell-free reticulocyte System. *J. molec. Biol.* 21 (1966), 51-69
- Lindahl, P.E., Wedin, K.: Spermicidal effects studied with a Photographic method. The effect of NaF. *Exp. cell. Res.* 29 (1963), 242-260
- Lu, F.C., Grewal, R.S., Rice, W.B., Graham, R.C.B., Allmark, M.G.: Acute Toxicity of sodium fluoride for Rhesus Monkeys and other laboratory animals. *Acta Pharmacol.* 22 (1965), 99-106
- Machle, J. *ind.Hyg. Tox.* 25 (1943), 112-123
- Machle, W., Scott, E.W., Largent, E.J.: The absorption and excretion of fluoride. *J. industr. Hyg.* 24(1942), 199-204
- Machle, W., Thamann, F., Kitzmiller, K., Cholak, J.: The effect of Inhalation of HF. *J.Ind. Hyg.* 16(1934), 129-145
- Maletz, L.: Report of a fatal case of fluoride poisoning. *New Engl. J. Med.* 213 (1935), 370-372
- Mann, T., Lutwak-Mann, L.: Studies on the metabolism of semen. *Aerobie and anaerobic*

- utilisation of fructose by spermatozoa and seminal vesicles. *Biochem. J.* 43 (1948), 266-270
- Mariakulandai, A., Venkataramaiah, P.: Biochemical study of fluorine intoxication. *Indian J. vet. Sei.* 25 (1955), 183-199
- Marks, P.A., Burka, E.R., Conconi, F.M., Perl, W., Rifkind, R.: Polyribosomedissoziation and formation in intact reticulocytes with conservation of messenger ribonucleic acid. *Proc. nat.Acad.Sci.* 53 (1965), 1437-1443
- Marks, P.A., Burka, E.R., Rifkind, R., Danon, D.: Polyribosomes active in reticulocyte protein synthesis. *Sympt. Quant. Biol.* 28 (1963), 223-226
- Matner, Tri.: Über Cortison-Behandlung bei Flußsäureverätzung der Haut. *Derm. Wschr.* 136 (1957), 1060-1063
- Mayer, L., Guelich, J.: Hydrogen fluoride (HF) inhalation and burns. *Aren, environ. Hlth.* 7 (1963), 445-447
- McClure, F.J., Mitchell, H.H., Hamilton, T.S., Kinser, C.A.: Balances of fluorine ingested from various sources in food and water by five young men. *J.industr. Hyg.* 27 (1945), 159-170
- McColl, D.: The treatment and prevention of "Hydrofluoric acid burns". *Transactions of the Ass. of ind.med. officers* 12 (1962)
- Merkle, P., Springorum, H.W., Köhnlein, H.E., Härtung, H.: Die Flußsäureverätzung. Tierexperimentelle Untersuchungen und Klinik. *Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum* 1973, 85-87
- Metze, H.: Artefizielle Flußsäure-Verätzung. *Zbl. Chir.* 51 (1963), 2026-2029
- Miller, O.N., Olson, R.E.: Metabolism of cardiac muscle. *Arch. Biochem.* 50 (1954), 257-262
- Miller, R.F., Phillips, P.: The enhancement of the toxicity of sodium fluoride in the rat by high dietary fat. *J. Nutr.* 56 (1955), 447
- Moeschlin, S.: Therapie der Vergiftungen. 5. Aufl., Stuttgart, Thieme, 1972
- Moore, D.C.: An evaluation of hyaluronidase in local and nerve block analgesia: A review of 519 cases. *Anaesthesiol.* 11 (1950), 470-484
- Mort, J.M., Lamport, D.: Anhydrous hydrogen fluoride deglycosylates glycoproteins. *Anal. Biochem.* 82 (1977), 289-309
- Mosinger, B.: in: Renold, A.E., Cahill, G.F.: *Handbook of physiology.* Washington, Am. physiol. soc, 1965. S. 601-612
- Müller, W., Bock, K.O.: Über eine akute Vergiftung mit Kieselfluorwasserstoffsäure. *Med.Kiin.* 53 (1958), 502-503
- Muhler, J.C., Weddle, D.A.: Utilizability of fluoride for storage in the rat when administered in milk. *J.Nutr.* 55 (1955), 347-353
- Najjar, V.A.: The isolation and properties of phosphoglucomutase. *J.biol. Chem.* 175 (1948), 281-290
- Nicolai, R., Jockey, P., Hugot, G., Drion, P.A.: Traitement d'urgence des brûlures cutanees par l'acide fluorhydrique. *Arch. mal. prof.* 26 (1965), 654-656
- Paley, A., Seifter, J.: Treatment of experimental hydrofluoric acid corrosion. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 46(1941), 190-192
- Paterson, J.D.: *Br. J. ind. Med.* 13 (1956), 301
- Perkinson, J.D., Jr., Withney, J.B., Monroe, R.A., Lotz, W.E., Comar, C.L.: Metabolism of fluorine 18 in domestic animals. *Am.J. Physiol.* 182 (1955), 383-389
- Peters, J.H.: Therapy of acute fluoride poisoning. *J.Med. Sei.* 216 (1948), 278-285
- Phillips, P.H., Wuthier, R.E.: The effect of long time administration of fluoride in food or water on caries susceptible rats. *J. Nutr.* 67 (1959), 581-588
- Quevauviller, A., Vu Ngoc Huyen: Etüde anatomo-pathologique de ia "brulure" cutanee chez le rat par l'acide fluorhydrique. *Bull. Acad. Nat. Med.* 159 (1975), 25-28
- Quevauviller, A., Vu Ngoc Huyen: Etüde experimentale des brûlures par l'acide fluorhydrique et de leur traitement. *Therapie* 31 (1976), 407-420
- Quevauviller, A., Maziere, M.A., Vu Ngoc Huyen: Etüde experimentale des brûlures par l'acide fluorhydrique et de leur traitement. I.Recherche preliminaire sur le Cobaye. Thera-

pie 26 (1971), 529*534

Rabinowitch, J.M.: Acute fluoride poisoning. *Can. med. Ass. J.* 52 (1945), 345-349

Raestrup: Über Fluorvergiftungen. *Dtsch.Z. ges. gerichtl. Med.* 5 (1925), 404

Ranganathan, S.: Studies on experimental fluorine poisoning in rats. *Indian J. med. Res.* 32 (1944), 233-236

Ravel, J.M., Mosteller, R.D., Hardestry, B.: NaF inhibition of the initial binding of aminoacyl-sRNA to reticulocyte ribosomes. *Proc. nat. Acad. Sei.* 56 (1966), 701-708

Rehn, J.: Erste Hilfe und Erstversorgung bei Verbrennungen und Verätzungen. *Berufsderm.* 13 (1965), 85-96

Reinhardt, C.F., Hume, W.G., Linch, A.L., Wetherhold, J.M.: Hydrofluoric acid burn treatment. *Am. ind. Hyg. Ass. J.* 27 (1966), 166-171

Renovanz, H.D.: Inhalative Noxen. *Med. Mschr.* 28 (1974), 28-30

Rentsch, G.: Über den Wirkungsmechanismus der Flußsäureverätzung an der Haut, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 236(Tagungsbericht), 208-211

Revel, H.P.: Phosphoprotein Phosphatase. In: S.P. Colowick, N.O. Kaplan: *Methods in Enzymology*. Vol. VI. New York, Acad. Press, 1963. S. 211-214

Rice, L. I., Berman, D.A.: Malonate and fluoride effects on metabolism and contraction of electrically stimulated heart strips. *Am.J.Physiol.* 200 (1961), 787-831

Roholm, K.: Fluorvergiftung bei Kryolitharbeitern.

Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 7 (1936), 254-277

Roholm, K.: Fluorvergiftung, eine neue Krankheit. *Klin. Wschr.* 15 (1936), 1425-1431

Roholm, K.: Fluorine Intoxication: A clinical hygienic study.

London, H.K. Lewis & Co. Ltd., 1937

Roholm, K.: In Heffter-Heubner: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*. Bd. 7. Berlin, Springer, 1938

Rosenholtz, M., Carson, T.R., Weeks, M.H., Wilinski, F., Ford, O., Oberst, F.: A toxipathologic study in animals after brief single exposures to hydrogen fluoride. *Am.Ind. Hyg. Ass. J.* 24 (1963), 253-261

Rost, F.: Zur Toxikologie der Fluoride. *Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* 8, 256

Sanford, P.A., Smyth, D.H., Watling, M.: Sources of energy for transfer systems in the rat intestine. *J. Physiol.* 179 (1965), 72-73

Sbarra, A.J., Karnovsky, M.L.: The biochemical basis of phagocytosis. *J.biol. Chem.* 234 (1959), 1355-1362

Scharizer, E.: Methodik und Indikationen der Vitalfärbung mit Disulphinblau. *Akt. Chir.* 1 (1966), 83-90

Schell, H., Geldmacher-v.Mallinckrodt, M., Zink, P.: Akute, tödlich verlaufende Flußsäurevergiftung. *Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed.* 8 (3) (1973), 57-60

Schlick, A.: *Diss.* München, 1911

Schmidt-Tintemann, U.: Die Flußsäureverätzung der Haut und ihre Behandlung. *Münch. Med. Wschr.* 102 (1960), 1548-1549

Schuckmann, F.: Kritische Betrachtung einer neuen Behandlungsmethode der Flußsäureverätzung. *Zbl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz* 18 (1968), 129-132

Schuckmann, F.: Die Erstbehandlung der Flußsäureverätzungen in der chemischen Industrie. *Handchirurgie* 2 (1970), 102-104

Schuermann, H.: Über Flußsäureeinwirkung auf die Haut. *Dermat. Wschr.* 104 (1937), 661-667

Schwartz, L., Tulipan, L., Birmingham, O.: *Occupational diseases of the skin*. 3rd ed. Philadelphia, Lea & Febinger, 1957

Selvarai, R.J., Sbarra, A.J.: Phagocytosis inhibition and reversal. *Biochim. biophys. Acta* 127(1966), 159-171

Singer, L., Armstrong, W.D.: Regulation of plasma fluoride in rats. *Proc. Soc. exp. Biol.* 117 (1964), 686-689

Sharkey, T.P., Simpson, W.M.: Accidental sodium fluoride poisoning. *JAMA* 100 (1933), 97-100

- Sharpless, G.R.: Limitation of fluorine toxicosis in the rat with aluminium Chloride. Proc. Soc. exp. Biol. 34 (1936), 562-564
- Shirley, A.C., Hall, M., Lawrence, J.C., Ricketts, CR.: Rationale of the treatment of hydrofluoric acid burns. Br. J. ind.Med. 31 (1974), 317-321
- Shupe, J.L., Greenwood, D.A., Harris, L.E., Stoddard, G.E.: The effect of fluorine on dairy cattle. II. Clinical and pathological effects. Am. J.vet. Res. 224 (1963), 964-979
- Shupe, J.L., Harris, L.E., Greenwood, D.A., Butcher, J.E., Nielsen, H.M.: The effect of fluorine on dairy cattle. V. Fluorine in the urine as an estimator of fluorine intake. Am. J.vet. Res. 24 (1963), 300-306
- Simon-Weidner, R., Dreher, R.: Zur Behandlung der Flußsäureverätzungen Med. Welt 19 (1968), 495-497
- Slater, E.C.: Mechanism of inhibition of succinic dehydrogenase by fluoride und phosphate. Biochem. J. 58 (1954)
- Slater, E.C., Bonner, W.D.: The effect of fluoride on the succinic oxidase System. Biochem. J. 52 (1952), 185-196
- Smith, F.A.: Pharmacology of fluorids. In: Heffter-Heubner: Handbook of experimental Pharmacology, vol XX, Berlin-Heidelberg-New-York, Springer, part 1 1966, part 2 1970.
- Smyth, D.H., Taylor, C.B.: Transfer of water and solutes by an in vitro intestinal preparation. J. Physiol. 136 (1957), 632-648
- Smith, Q.T., Armstrong, W.D., Singer, L: Inhibition of human salivary and prostatic acid Phosphatase and yeast enolase by low fluoride concentrations. Proc.Soc.exp. Biol, Med. 102 (1959), 170-173
- Spira, L: Tetanoide Erscheinungen bei chronischer Fluorvergiftung. Dtsch.med. Wschr. 76 (1951), 1558-1560
- Staufenbiel, A.: Sepsis mit letalem Ausgang nach Injektion von Hyalonuridase in eine Spritzeninfiltrat. Ther. Gegenw. (1956), 248-249
- Sugaev, V.A.: Vlijanie glutaminovoj kisloty na toksicnost' ftoristogo natrija. (Einfluß der Glutaminsäure auf die Toxizität von Natriumfluorid). Famrakologija (Russ. Pharmacol. Toxicol.) 36 (1973), 449-451
- Suttie, J.W., et al.: Studies of the effects of dietary sodium fluoride on dairy cows. J. Nutr. 63(1957), 211-224
- Taves, D.R.: Normal human serum fluoride concentrations. Nature 211 (1966), 192-193
- Terner, C: The metabolism of citric acid in the mammary gland. Biochem. J.60 (1955), 88-95
- Testeson, O.C.: Halide transport in red blood cells. Acta physiol. scana. 46 (1959), 19-41
- Thiele, W., Wild, H.: Die moderne Therapie der sog. "Flussverbrennungen". Praxis 43 (1962), 1097-1099
- Thiele, W., Wild, H.: Ätiologie und Kausaltherapie der Flußsäure- und Fluoridverätzungen der Haut. Med.Welt 48 (1962), 2566-2570
- Thomsen, M.: Flussyreaetsning. Ugeskr. Laeg 135 (1973), 1183-1184
- Tschantz, P., Favre, H.: Pancreatite necrosante par intoxication à l'acide formiqueet brûlure à l'acide fluorhydrique. Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 64 (1975), 487-490
- Ullberg, S., Appelgreen, LS., Clemedson, C.J., Ericsson, J., Ewaldsson, B., Sörbo, B., Söremark, R.: A comparison of the distribution of some halide ions in the body. Biochem. Pharmacol. 13 (1964), 407-412
- Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie. 4.Aufl. Bd. 11. Weinheim, Verlag Chemie, 1976. S.585-630
- Vaughan, M., Steinberg, D.: Effects of hormones on lipolysis and esterification of free fatty acids during incubation of adipose tissue.J. Lipid. Res. 4 (1963), 193-199
- Volker, J.F., Sognaes, R.F., Bibby, B.G.: Studies on the distribution of radioactive fluoride in the bones and teeth of experimental animals. Am.J.Physiol. 132 (1941), 707-712
- Vontobel, H.: Über einen Fall von Flußsäureverätzung an der rechten Hand. Praxis 65

(1976), 1540-1541

Waldbott, H.: Acta med. Scand. Suppl. 1963

Wallace, P.C.: The metabolism of F^{18} in normal and chronically fluorosed rat. Thesis, Univ. California, 1953

Walser, M., Rahill, W.J.: Renal tubulär transport of fluoride compared with Chloride. Am.J. Physiol. 210(2) (1966), 1290-1292

Warburg, O., Christian, W.: Chemical mechanism of fluoride inhibition of yeast Naturwiss. 29 (1941), 590

Warburg, O., Christian, W.: Isolation and crystallization of enolase. Biochem.J. 310 (1942), 384-421

Watanabe, M., Yoshida, Y., Watanabe, M., Shimada, M., Kurimoto, K., Kihara, T.: Effect of hydrofluoric acid on glucose metabolism of the mouse studied by whole body autoradiography. Br. J.ind.Med. 32 (1975), 316-320

Watson, A., Oliver, J.S., Thorpe, J.W.: Accidental death due to inhalation of hydrofluoric acid. Med. Sei. Law 13 (1973), 277-279

Webster, R.W.: Legal Medicine and Toxicology. Philadelphia 1942. S. 389

Weddle, D.A., Muhler, J.C.: The effects of anorganic salts on fluorine storage in the rat. J.Nutr. 54 (1954), 437-444 (1954)

Weddle, D.A., Muhler, J.C.: The metabolism of different fluorides in the rat. J.dent.Res. 36 (1957), 386-390

Weilhöner, H.H.: Pharmakologie und Toxikologie. Berlin-Heidelberg-New York, Springer, 1975