

Veränderungen an der Eizelle des Menschen bei E 605-Vergiftung

GUSTAV ADEBAHR

Institut für gerichtliche und soziale Medizin der Universität Frankfurt a. M.
(Direktor: Prof. Dr. med. J. GERCHOW)

Eingegangen am 11. März 1966

E 605 bzw. das im Organismus entstehende Oxydationsprodukt ist eine hochtoxische Substanz, die der Gruppe schnellwirkender Gifte zugeordnet wird. Der Tod tritt bald nach der Giftaufnahme ein. Das gilt besonders für die Vergiftungsfälle des Menschen. Es handelt sich nämlich meistens um Suicid, bei dem von dem starkwirkenden Gift in der Regel auch eine große Dosis eingenommen wird. Die Überlebenszeit ist demnach kurz. Daher wäre zu erwarten, daß die morphologische Untersuchung bei E 605-Vergiftung wenig ergiebig sei. Systematische Untersuchungen haben jedoch Befunde ergeben, durch die das E 605 in der Gruppe schnellwirkender Gifte eine Sonderstellung erhält.

Unter der Einwirkung von E 605 bzw. des Oxydationsproduktes sind Arterien, Capillaren und Venen maximal erweitert und prall mit Blut gefüllt. Es gelingt daher, im dicken, mit Benzidin gefärbten Schnitt, die einzelnen Strombahnabschnitte eines Organs, z. B. der Niere, gleichzeitig zu überblicken. An der Niere treten Zellnekrosen schon nach der überraschend kurzen Zeit von ca. 30 min auf (ADEBAHR, 1960). Epitheloide Zellen gehen in die offene, gequollene Form über. Dadurch wird es möglich, zu prüfen, ob ein bestimmter Abschnitt der Strombahn mit epitheloiden Zellen besetzt ist, die, in gedeckter Form, oft schwer von Muskelzellen zu unterscheiden sind. So gelang es an der Niere des Menschen, in der Wand der das Mark mit Blut versorgenden Vasa efferentia der juxtamedullär gelegenen Glomerula epitheloide Zellen nachzuweisen (ADEBAHR, 1962). Damit dürfte eine morphologische Besonderheit als Ursache für die druckpassive, nicht durch eine an Muskelzellen gebundene Autoregulation bestimmte Durchblutung des Nierenmarks gewonnen sein. Die in der Rattenniere an der Abgangsstelle der Vasa afferentia aus der Arteria radiata nur der juxtamedullär gelegenen Glomerula nachgewiesenen Sperren (PICARD und CHAMBOST, 1951, 1952; ADEBAHR, 1963) lassen sich in ihrem Aufbau aus Muskelzellen bzw. epitheloiden Zellen analysieren. Dabei zeigen nur einzelne Zellen der Sperren unter der Einwirkung von E 605 die morphologischen Kriterien epitheloider Zellen. Somit ist zu folgern, daß die Sperren überwiegend aus Muskelzellen bestehen (ADEBAHR, LINS und BACKE, im Druck). Schließlich

wurde bei der E 605-Vergiftung des Menschen ein Befund erhoben, der sich mit dem von den Physiologen THURAU und SCHNERMANN (1965) beschriebenen Renin-Angiotensin-Mechanismus in Einklang bringen lässt. Nach THURAU und SCHNERMANN (1965) löst eine erhöhte Natriumionenkonzentration im Macula densa-Segment eine Vasoconstriction des zu dem bestimmten Nephron gehörenden Vas afferens aus. Da bei der E 605-Vergiftung die Tubuluszellen geschädigt werden und dadurch die Rückresorption beeinträchtigt ist, kann die Natriumionenkonzentration im Macula densa-Segment erhöht sein. Wenn man die Granula der Polkissenzellen als morphologisches Äquivalent des Renins betrachtet, so müssten die Polkissenzellen durch den Renin-Angiotensin-Mechanismus an Granula verarmen. Das scheint bei der E 605-Vergiftung nach dem Ergebnis der bisher vorgenommenen Untersuchungen auch der Fall zu sein.

Die beschriebenen Befunde wurden an Bauelementen der Strombahn bzw. an den gegenüber Gifteinwirkung sehr empfindlichen, der Blutbahn eng benachbart liegenden Nieren-Epithelzellen erhoben. Es ergibt sich nun die Frage, wie E 605 bzw. das Oxydationsprodukt auf hochdifferenzierte Zellen wirkt, die durch einen längeren Saftstrom oder durch Stofftransport von Zelle zu Zelle versorgt werden. Als geeignet für solche Untersuchungen erscheinen Hoden und Eierstöcke, da sich die Geschlechtszellen mit zunehmender Differenzierung weiter von den ernährenden Capillaren entfernen. Über die Vorstufen von Spermatogonien, Spermatocyten, Präpermiden und Permiden entwickeln sich die Spermien. Die Umformung der Spermide zur Spermie läuft ohne weitere Teilungsschritte ab. Die Transformierung zur Spermie vollzieht sich aber in engem Kontakt zu den Sertoli-Stützzellen. Dabei legen sich die Spermiden an lange, ins Lumen der Samenkanälchen ragende Cytoplasmazungen der Sertoli-Stützzellen an. Diese Verbindung zwischen Spermide und Sertoli-Stützzelle bleibt aber nur während einer kurzen Zeit bestehen. In dem Maße, wie die Transformierung zur Spermie fortschreitet, wird die hochdifferenzierte Zelle kleiner. Das die Samenkanälchen umspinnende Capillarnetz ändert sich in seiner Ausdehnung mit Erreichen der Geschlechtsreife unter normalen Bedingungen kaum.

Nach dem Ergebnis unserer Untersuchungen weisen die Samenzellen und ihre Vorstufen beim Menschen unter der Einwirkung von E 605 keine mit den üblichen Färbemethoden nachweisbare Schäden auf.

Anders verhält es sich dagegen mit den Eizellen. Offenbar beruht das auf Besonderheiten gerade dieser Zellen. Aus dem Primärfollikel entsteht über den Sekundärfollikel der sprungreife Graafsche Follikel. Dabei nimmt auch die Eizelle beträchtlich an Größe zu und macht die erste Reifeteilung durch. Mit der Entwicklung zum Graafischen Follikel hin setzt eine verstärkte Vascularisation des an den Follikel grenzenden

Stroma ein. Durch die Ausbildung des Cumulus oviger wird der Abstand der Eizelle von den neugebildeten Capillaren größer, der Weg des Stoff-transportes aus den Capillaren zur Eizelle hin länger. Die Zellen der Corona radiata stehen über feine, die Zona pellucida durchdringende Fortsätze mit Mikrovilli der Eizelle in Kontakt. Mikrovilli und Fortsätze der Corona radiata-Zellen bilden eine für den Stoffaustausch große Oberfläche. Der enge Kontakt zwischen den Zellen der Corona radiata und der Eizelle ist verhältnismäßig lange vorhanden.

Wegen der im Cyclus zunehmenden Größe der Eizelle, der in den Entwicklungsstadien des Follikels unterschiedlich starken Vascularisation der Theca interna und dem lange währenden engen Kontakt zwischen Eizelle und Corona radiata-Zellen nimmt die Eizelle eine Sonderstellung ein. Mit der unterschiedlich starken Vascularisation der den Follikel umgebenden Theca interna dürften aber nicht allein gute Voraussetzungen für die Ernährung der Eizelle, vielmehr auch verschiedene Grade in der Gefährdung der Eizelle bei Vergiftung verbunden sein.

Untersuchungsgut und Methode

Unter 217 tödlich verlaufenden E 605-Vergiftungen fanden sich 147 Männer und 70 Frauen. Von den 70 Frauen standen 18 im Alter von 21—30 Jahren. Eine Frau war schwanger (Mens IX—X), eine zweite hatte soviel E 605 forte eingenommen, daß sich blaugrün gefärbter, stechend riechender Fremdinhalt in Magen, Zwölffingerdarm und im gesamten Dünndarm bis zur Dünndarm-Dickdarmklappe hin fand. Die Überlebenszeit war nicht genau bekannt. Teile der Eierstöcke wurden in Formol, nach BOUIN und nach CARNOY fixiert und in Paraffin eingebettet. Von den Blöcken wurden Schnittserien gefertigt. Die 7 μ dicken Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin, nach der PAS-Methode und nach GOLDNER gefärbt. Zusätzlich wurden Präparate im Phasenkontrastverfahren untersucht. Die Untersuchung bezog sich vorwiegend auf Sekundärfollikel¹. Als Vergleich diente das Ovar einer 21 Jahre alt gewordenen Frau, die beim Sturz aus großer Höhe zu Tode gekommen war.

Befunde

A. Makroskopisch

Die Eierstöcke erscheinen mitunter vergrößert, das Gewebe ist blutreich, röthlichgrau gefärbt.

B. Mikroskopisch

Arterien, Venen und Capillaren sind maximal erweitert und prall mit Blut gefüllt. Die Spiralarterien zeichnen sich deutlich ab. Das Cytoplasma der vergrößert erscheinenden Muskelzellen ist hell, optisch fast leer. Die Endothelzellkerne sind

¹ Das Ergebnis der chemischen Untersuchung verdanke ich Herrn Dr. RAUDONAT, Akademischer Rat am Institut für gerichtliche Medizin der Universität Frankfurt a. M.

Bemerkenswert ist, daß in Placenta (480 g), Fruchtwasser und Leber der 2400 g schweren Leibesfrucht bei der spektralphotometrischen Untersuchung der hydrolysierten und nichthydrolisierten Destillate E 605 nicht nachgewiesen wurde.

gestreckt, mitunter fadenförmig ausgezogen. An den Primärfollikeln sind krankhafte Veränderungen nicht zu erkennen. Das die Sekundärfollikel und die Graaf-schen Follikel umspinnende Capillarnetz ist in seiner Ausdehnung auffallend gut

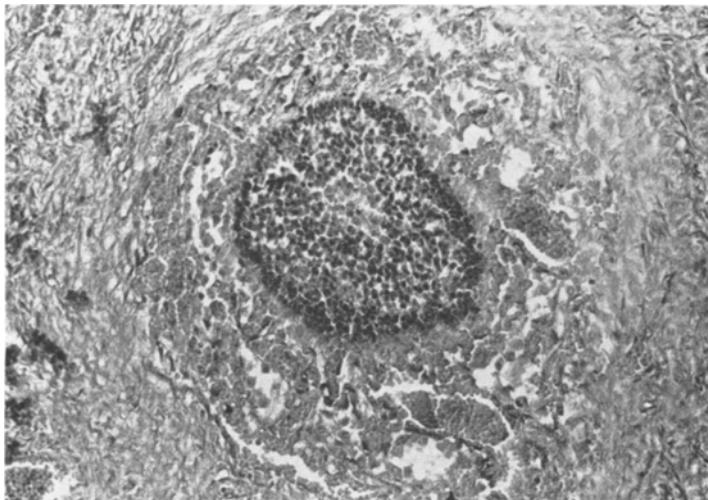


Abb. 1. 21 Jahre alt, Gravidität mens IX—X, E 605-Vergiftung, tot aufgefunden. S.-Nr. 294/65. Anschnitt eines Sekundärfollikels. Maximale Erweiterung und Blutfüllung der perifollikulären Capillaren. HE.

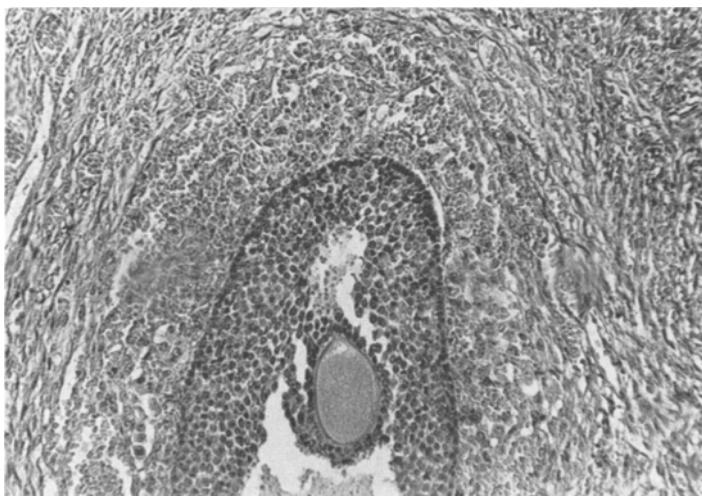


Abb. 2. 28 Jahre alt, E 605-Vergiftung, tot aufgefunden. S.-Nr. 582/65. Sekundärfollikel. Maximale Erweiterung und Blutfüllung der perifollikulären Capillaren. HE

zu erkennen (Abb. 1—3). Dagegen sieht man im Vergleichspräparat kaum mit Blut gefüllte Capillaren in der Umgebung etwa gleichgroßer Follikel, d.h. von Follikeln mit einer Wandgranulosa-Zellschicht von 4—5 Lagen (Abb. 4). In der Theca interna

finden sich immer wieder Zellen, deren Kerne Vacuolen aufweisen. Mitunter ist der Zellkern aber auch in Bruchstücke zerfallen. Zwischen Theca interna und Wandgranulosa-Zellschicht liegt häufig ein mehr oder weniger breiter Spaltraum, der mit

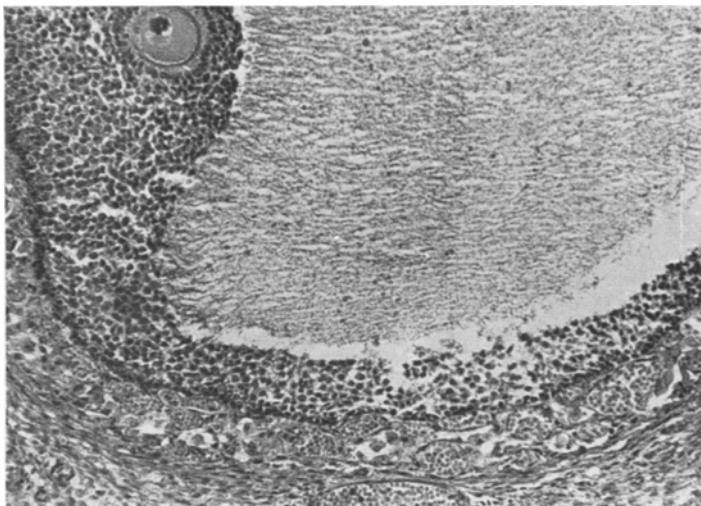


Abb. 3. 28 Jahre alt, E 605-Vergiftung, tot aufgefunden. S.-Nr. 582/65. Tertiärfollikel. Starke Dilatation und Blutfüllung der perifollikulären Capillaren. Pyknose des Eizellkerns. HE

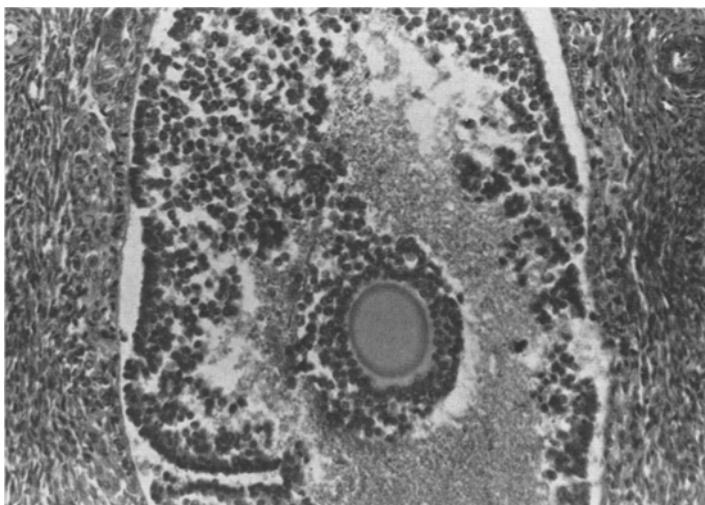


Abb. 4. 21 Jahre alt. Tod durch Sturz aus großer Höhe. S.-Nr. 745/65. Sekundärfollikel. Kaum erkennbare Vascularisation der Theca interna. HE

einer im Hämatoxylin-Eosin-Präparat rötlich gefärbten Flüssigkeit gefüllt ist. Die Zellen der Wandgranulosa-Schicht sind vielfach aus dem Verband gelöst. Der kleine Cytoplasmaleib hebt sich kaum ab. Ein Teil der Zellen hat einen kleinen,

eckigen Kern, der sich mit Hämatoxylin intensiv anfärbt und keine feinere Struktur mehr erkennen lässt. Einige Zellkerne sind zerfallen. Mitosen kommen nur sehr selten vor. Zwischen den Zellen der Wandgranulosa-Zellschicht trifft man stellenweise auf

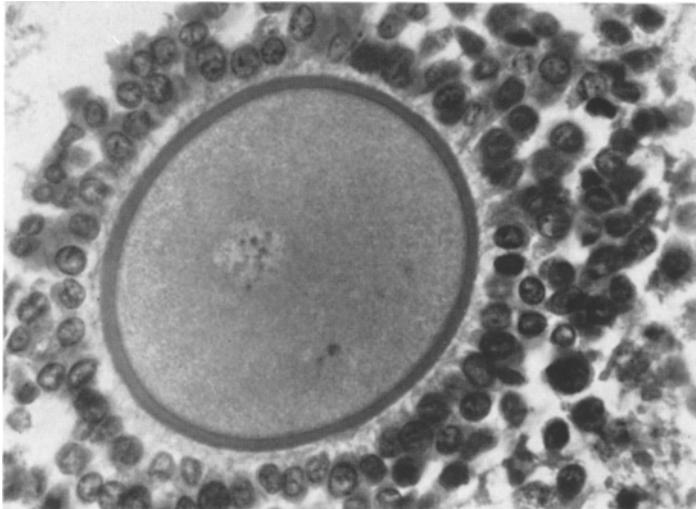


Abb. 5a. 21 Jahre alt, Tod durch Sturz aus großer Höhe, S.-Nr. 745/65. Normale Eizelle. HE

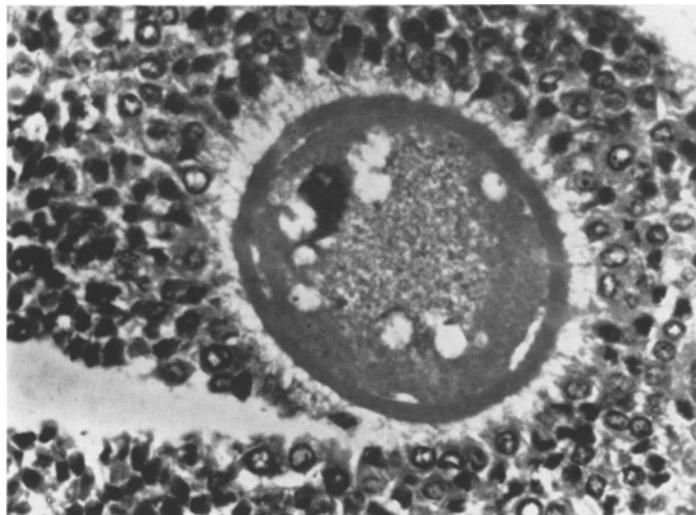


Abb. 5b. 28 Jahre alt, E 605-Vergiftung, tot aufgefunden, S.-Nr. 582/65. Zahlreiche Zellnekrosen im Cumulus oviger und im Bereich der Corona radiata. Verklumpung des Dotters. Pyknose des Eizellkerns. HE

rundliche Gebilde, die wesentlich größer als Erythrocyten sind und sich bei der Hämatoxylin-Eosin-Färbung rötlich, bei der Färbung nach GOLDNER rot und bei der PAS-Methode bläulich-violett anfärben. Bei der Untersuchung mit der Phasen-

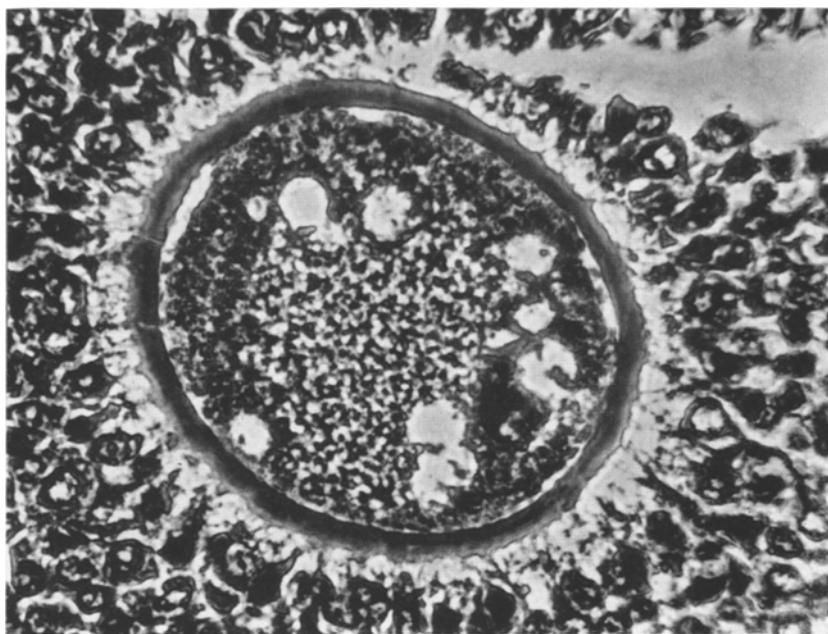


Abb. 6. 28 Jahre alt, E 605-Vergiftung, tot aufgefunden, S.-Nr. 582/65. Von der Zona pellucida abgelöste Cytoplasmafortsätze der Corona radiata-Zellen. Inhomogene Zona pellucida. Deutlich erkennbare, die Zona pellucida durchsetzende Kanäle. Verklumpung und Vacuolisierung des Dotters. Pyknose des Eizellkerns. Phasenkontrast

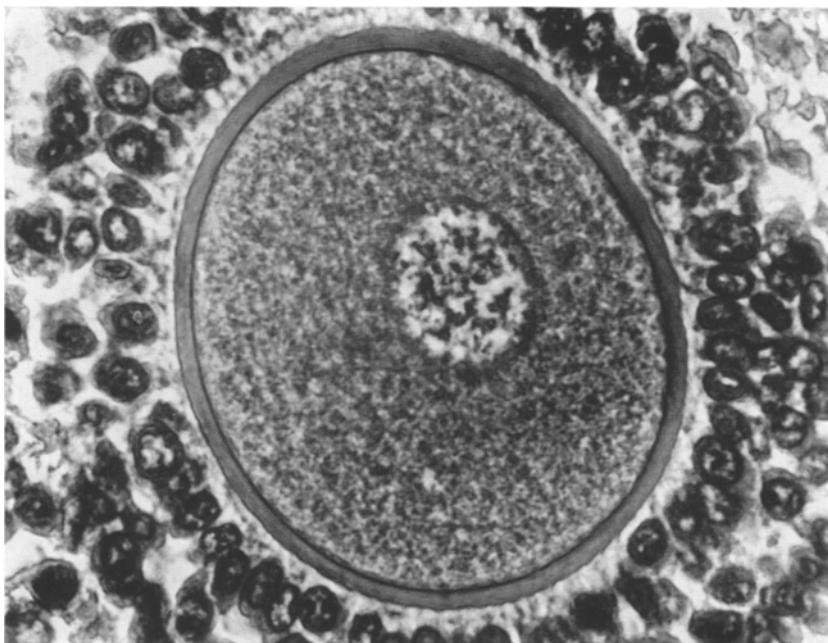


Abb. 7. 21 Jahre alt, Tod durch Sturz aus großer Höhe, S.-Nr. 745/65.
Normale Eizelle, Phasenkontrast

kontrastmethode sieht man in diesen Gebilden oft kleine, dichte, rundliche Einschlüsse. Auch im Liquor der Follikel finden sich, vorwiegend in der Nachbarschaft der Zellen der Wandgranulosa, die scheibchenförmigen rundlichen oder tropfenförmigen Gebilde. Manchmal ist fast der ganze Liquorraum damit ausgefüllt. Eine Korrelation zwischen Zahl und Größe der scheibchen- bzw. tropfenförmigen Gebilde und dem Grad der Schäden an den Wandgranulosa-Zellen ist nur selten vorhanden. Am Cumulus oviger weisen zahlreiche Granulosazellen einen eckigen, dichten Kern auf, der nicht mehr durchstrukturiert ist (Abb. 5a und b). In anderen Zellkernen zeichnen sich Vacuolen ab, die mitunter den ganzen Kern einnehmen, dessen Membran etwas verdickt erscheint. Die Cytoplasma-Fortsätze, mit denen die Zellen des Cumulus oviger einander berühren, erscheinen, besonders bei der Untersuchung mit der Phasenkontrastmethode als verquollen und plump (Abb. 6). Am stärksten ausgeprägt ist diese Veränderung im Bereich der Corona radiata, deren Zellen der Zona pellucida mit einem breiteren Cytoplasmafortsatz anliegen, von dem aus ein feines fädiges Gebilde die Zona pellucida durchdringt. Die breiteren Cytoplasmafortsätze sind retrahiert, z.T. aufgetrieben, oft aber auch unterbrochen und zerfallen (Abb. 6). An den Zellen der Corona radiata, die einen pyknotischen Kern haben, ist der Cytoplasmaleib kaum zu erkennen. Die Begrenzung der Zona pellucida zur Corona radiata hin ist nicht mehr scharf, stellenweise verwaschen. Im Phasenkontrastbild sehen die äußeren Anteile der Zona pellucida heller aus als die mittleren und inneren Schichten (Abb. 6). Die an den Dotter der Eizelle grenzende innere Schicht der Zona pellucida zeigt kleine Ausbuchtungen und Vorwölbungen. Die in der Zona pellucida liegenden feinen Poren bzw. Kanäle als Durchtrittsstellen der von den Corona radiata-Zellen abgehenden feinen Fortsätze treten im Phasenkontrastbild deutlich hervor (Abb. 6). Der perivitelline Raum ist stellenweise verbreitert. Das Oolemm ist gewellt. PAS-positive Substanzen sind nicht mehr vorhanden. Der Dotter der Eizelle ist im Vergleich zum Normalbild inhomogen und von Vacuolen durchsetzt (Abb. 6 und 7). Stellenweise ist der Dotter verklumpt. Der mitunter schon etwas zum Rand hin verlagerte Eizellkern lässt die feine, glatte Kernmembran nicht mehr erkennen. Der Kern ist geschrumpft, dicht, oft von bizarrer Form (Abb. 3 und 6). Um den verklumpten Kern herum findet sich ein optisch leerer Hof.

Die beschriebenen Veränderungen sieht man an etwa gleich großen Follikeln fast in gleicher Form und gleichem Ausmaß.

Besprechung der Befunde

Bei der Vergiftung durch E 605 ist die gesamte Strombahn des Ovars erweitert und prall mit Blut gefüllt. Die Dilatation der Arteriolen wird offenbar vorwiegend durch Acetylcholin verursacht, das infolge der Cholinesteraseblockierung nicht abgebaut werden kann. Da Acetylcholin an den Arteriolen angreift, lässt sich die Erweiterung von Arterien, Capillaren und Venen kaum auf diesen Wirkstoff zurückführen. Aber gerade an den die großen Follikel umgebenden Capillaren, den Endverzweigungen von Gefäßbäumchen, die während des Cyclus aus den Spiralarterien hervorgehen, zeichnen sich Erweiterung und starke Blutfüllung besonders deutlich ab. Wahrscheinlich wirkt E 605 über das als Zellgift bekannte Abbauprodukt p-Nitrophenol direkt auf Endothelzellen und Muskelzellen der Gefäße ein, so daß Arterien, Capillaren und Venen erweitert werden. Durch den vermehrten Blutgehalt nimmt das Ovar an Größe

zu. Das läßt sich mit der Auffassung von DABELOW (1939) in Einklang bringen. Nach DABELOW (1939) soll nämlich das Ovar des Menschen auf Grund der besonderen Angioarchitektonik bei stärkerer Blutfülle erheblich größer werden können. Der Hyperämie der die Follikel umgebenden Gefäße mißt man — zumindest beim Kaninchen — für den Follikelsprung Bedeutung bei. Beim Kaninchen geht dem Follikelsprung eine starke Blutfüllung und Schwellung des Follikels voraus. Eine solche Blutfüllung der perifollikulären Capillaren ist auch bei der E 605-Vergiftung des Menschen vorhanden. Man müßte daher bei nichttödlich verlaufender Vergiftung die Möglichkeit eines nicht cyclusgerechten Follikelsprungs in Betracht ziehen.

Mit der Erweiterung der Strombahn ist in den frühesten Phasen der Vergiftung eine vermehrte Giftanflutung verbunden. Dann wird der Blutstrom verlangsamt, zumal da der Blutdruck abfällt. Dadurch entsteht ein Mangel an Sauerstoff und Nährstoffen, und die Stoffwechselendprodukte werden nicht abtransportiert. Da die Vascularisation der Theca interna den Erfordernissen der zu ernährenden Zellen, vor allem der Eizelle, angepaßt ist, müssen sich Störungen der Blutzirkulation auf Zellen der Membrana granulosa und Eizelle auswirken. Hierbei sind Differenzierungsgrad und Art der Ernährung der Eizelle von Bedeutung. Die Eizelle wird durch Saftstrom bzw. Stofftransport von Zelle zu Zelle ernährt. Diesen Stofftransport haben WOTTON und VILLAGE (1951) an der Katze nach Injektion von Fettstoffen in die Blutbahn nachgewiesen. Die Frage, ob Stoffe über cytoplasmatische Verbindungen der Zellen weitergegeben werden oder Membranen passieren, wird unterschiedlich beantwortet. SHETTLES (1960) stellte bei phasenkontrastmikroskopischen Untersuchungen an aus der Tube herausgespülten Eizellen des Menschen fest, daß die Zellen der Corona radiata mit tubulären Fortsätzen ineinander übergehen „wie Zuflüsse eines Stroms“. Die der Zona pellucida am nächsten liegenden Zellen reichen nach SHETTLES (1960) mit Ausläufern durch die Zona pellucida hindurch „um sich zur inneren Oberfläche in den Bereich des Eidotters zu öffnen“. Dagegen bestehen auf Grund elektronenoptischer Befunde von SOTELO und PORTER (1959) sowie von TRUJILLO-CENOZ und SOTELO (1959) am Ovar der Ratte weder zwischen den Zellen des Cumulus oviger noch zwischen den Zellen der Corona radiata und der Eizelle direkte Verbindungen. Es wurden nur Membrankontakte festgestellt. Die elektronenoptischen Befunde haben den größeren Beweiswert. Indirekte Ernährung der Eizelle und langer Stofftransportweg sind aber durch beide Untersuchungsmethoden gesichert. Da E 605 bzw. das Oxydationsprodukt schnell und stark giftig wirkt, ist es unwahrscheinlich, daß die Zellen des Cumulus oviger das Gift bis zur Eizelle weitergeben können. Diese Zellen dürften vielmehr durch das aus den erweiterten Capillaren stammende Gift in kurzer Zeit so geschädigt werden, daß sie nicht mehr in der Lage sind, die Eizelle zu ernähren.

digt werden, daß sie der Nekrose anheimfallen. Somit müssen die auch bis zur Nekrose reichenden Schäden an den Zellen der Corona radiata und an der Eizelle indirekt über einen Mangel an Sauerstoff und Nährstoffen entstehen. Die Verarmung des Oolemm an PAS-positiven Substanzen — das Oolemm ist nach WATZKA (1957) reich an diesen Substanzen — dürfte auch Folge des Sauerstoffmangels sein. Die Durchtrittsstellen für die feinen Cytoplasmafortsätze der Corona radiata-Zellen in der Zona pellucida erscheinen offenbar deshalb so auffallend breit, weil die Zona pellucida die nach SHETTLES (1960) unter normalen Bedingungen vorhandene Fähigkeit, sich zu kontrahieren, verloren hat. Die scheiben- bzw. tropfenförmigen Gebilde zwischen den Granulosazellen und im Liquor der Follikel lassen sich am ehesten durch Gerinnungsprozesse erklären, zumal da keine Korrelation zwischen Schäden der Granulosazellen und Zahl der Tropfen vorhanden ist.

Die beschriebenen Vorgänge und morphologischen Befunde finden eine Parallele bei Tetrachlorkohlenstoffvergiftung. Das Gift, das zuerst die peripheren Abschnitte der Leberläppchen erreicht, schädigt diese Zellen so, daß sie anschwellen und die Lichtung der Sinuoiden einengen. Dadurch entsteht in den intermediären und zentralen Läppchenabschnitten eine Hypoxie, die zur Zellnekrose führt.

Da die Ovarialfollikel in jedem Stadium der Entwicklung degenerieren können, müssen die festgestellten Veränderungen von der Degeneration abgegrenzt werden. Bei der Degeneration eines Sekundärfollikels sieht man im Cumulus oviger einsprossende Capillaren und auch Leukozyten. Die Zellen der Wandgranulosaschicht sind aus dem Verband gelöst, im Cytoplasma finden sich Fetttropfen, die Kerne zerfallen. Die Zona pellucida quillt und umgibt die Eizelle in Form einer hyalin aussehenden gefalteten Membran. Im Cytoplasma der Eizelle fallen Fetttropfen auf, und der Eizellkern geht karyolytisch zugrunde. Nach BURKL und RATZENBÖCK (1963) sowie nach BURKL (1964) liegt an atresierenden Tertiärfollikeln der Ratte der „ungewöhnliche Befund extracellulärer DNS“ im Liquor der Follikel vor. Nach Ansicht der Autoren fließt DNS-Material im Liquor zusammen. Es könne aber nicht aus Kernen zugrunde gegangener Zellen stammen, da im Frühstadium der Atresie eine auffallende Diskrepanz zwischen DNS-Menge und der zu diesem Zeitpunkt noch wenig veränderten Membrana granulosa bestehe. Die mit feulgenpositiven Einschlüssen versehenen Zellen enthalten nach BURKL und RATZENBÖCK (1963) deutlich mehr DNS als Zellen der Granulosazellschicht intakter Follikel. In den Epithelzellen von Niere und Leber fand sich bei E 605-Vergiftung des Menschen im Cytoplasma kein feulgenpositives Material, jedoch wurden ketoerolische Substanzen (Nucleinsäuren mit Pentoseresten), die nach HAMAZAKI und SHIRAISHI (1954) aus dem Kern stammen, nachgewiesen (ADEBAHR, 1960, 1962). Die

negative Feulgen-Reaktion kann dadurch bedingt sein, daß Bruchstücke von Nucleinsäuren nur unter bestimmten strukturellen Bedingungen mit dieser Reaktion erfaßt werden. Da aber keto-enolische Substanzen im Cytoplasma bei E 605-Vergiftung gefunden wurden, ist gesichert, daß bei dieser Vergiftung Nucleinsäurebruchstücke aus dem Kern ins Cytoplasma gelangen. Damit liegt der Schluß nahe, daß Nucleinsäuren durch E 605-Einwirkung in anderer Weise und an anderen Stellen verändert werden als bei der Degeneration.

Befunde, die für eine Degeneration von Follikeln sprechen, wurden in den untersuchten Eierstöcken auch beobachtet, ließen sich aber von den beschriebenen Veränderungen abgrenzen. Diese Veränderungen sind daher auf direkte und indirekte Gifteinwirkung zurückzuführen. Dafür spricht auch, daß die Veränderungen an etwa gleich großen Follikeln fast in gleicher Form und im gleichen Ausmaß vorhanden waren.

Die von ENDERS, KÖRTING und WEILAND (1953) bei chronischer Parathionvergiftung an der Ratte beobachteten Cyclusstörungen mit zahlreichen großen Corpora lutea in den Ovarien sind unseres Erachtens nicht allein auf die Gifteinwirkung zu beziehen, da die chronische Vergiftung auch andere Störungen (Gewichtsabnahme, Anämie) verursacht hatte, die zu Cyclusstörungen Anlaß geben können.

Beachtenswert erscheint, daß in einem der untersuchten Fälle bei bestehender Schwangerschaft weder in Placenta, Fruchtwasser noch in der Leber der Leibesfrucht bei spektrophotometrischer Untersuchung der hydrolisierten und nichthydrolisierten Destillate unverändertes E 605 nachgewiesen wurde. Da man heute auf Grund zahlreicher Befunde davon ausgeht, daß fast jeder Stoff von der Mutter auf die Leibesfrucht übergehen kann, wenn er nicht in der Placenta verändert oder zerstört wird (G. SCHMIDT, 1964; SCHREINER, 1965), dürfte in dem erwähnten Fall das Gift in der Placenta abgebaut worden sein. Voraussetzung dafür wäre aber, daß die Placenta größere Mengen von Esterasen enthält, die E 605 relativ schnell abbauen können. Diese Voraussetzung ist auch erfüllt. ORD und THOMPSON (1950) fanden hohe Konzentrationen von Acetylcholinesterase in der Placenta der Ratte, GOUTIER-PIROTTE und GEREBTZOFF (1955) sowie GEREBTZOFF (1957) in der des Meerschweinchens. In der Placenta des Menschen wies KATO (1960) eine hohe Konzentration von Cholinacetylase nach. Da man nach KOELLE (1961) dem Acetylcholin und der Acetylcholinesterase eine Kontrollfunktion für passive Permeabilität und aktiven Stofftransport in der Placenta zuschreibt, kann sich auch eine für die Mutter nichttödliche Vergiftung durch E 605 deletär auf die Leibesfrucht auswirken, wenn ein Teil der Esterasen geblockt ist.

Zusammenfassung

Die E 605-Vergiftung führt im Ovar des Menschen zu einer starken Erweiterung und Blutfüllung der gesamten Strombahn. Die Zellnekrosen in der Wandgranulosazellschicht der Follikel und im Cumulus oviger werden als Folge direkter, die der Corona radiata-Zellen und der Eizelle als Folge indirekter Giftwirkung aufgefaßt.

Summary

In fatal cases of intoxication by E 605 (Parathion) the vessels of the human ovary, arteries, capillaries and veins, are extremely enlarged, especially around the Graafian follicle. The necrosis of granulosa cells and cells of the cumulus oviger are related to direct, the necrosis of cells in the corona radiata and of the oocyte to indirect effect of the poison.

Literatur

- ADEBAHR, G.: Nierenveränderungen bei der E 605-Vergiftung des Menschen. *Arch. Toxikol.* **18**, 107—119 (1960).
- Beitrag zur Morphologie der vasa afferentia und efferentia der juxtamedullären Glomeruli der menschlichen Niere. *Z. mikr.-anat. Forsch.* **68**, 48—60 (1962).
- Lebveränderungen bei der E 605-Vergiftung des Menschen. *Beitr. gerichtl. Med.* **22**, 1—9 (1962).
- Morphologische Besonderheiten an der arteriellen Strombahn der juxtamedullären Glomerula in der Niere von Ratte und Kaninchen. *Z. Zellforsch.* **59**, 577—581 (1963).
- G. LINS u. W. BACKE: Abwandlung morphologischer Strukturen der Menschen- und Ratteniere unter Gifteinwirkung. Untersuchungen an der epitheloiden Zelle. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* (im Druck).
- BURKLI, W.: Zur Entstehung der Feulgen-positiven Einschlüsse im Liquor folliculi atresierender Ovarialfollikel bei Ratten. *Mikroskopie* **18**, 339—345 (1964).
- , u. W. RATZENBÖCK: Über feulgenpositive Einschlüsse im Liquor folliculi atresierender Tertiärfollikel bei der Ratte. *Acta histochem. (Jena)* **16**, 290—301 (1963).
- DABELOW, A.: Das Gefäßnetz des Ovars und sein Verhalten während der zyklischen Veränderungen. *Verh. Anat. Ges.* 1939. *Erg.-Heft zu Anat. Anz.* **88**, 172—182 (1939).
- ENDERS, A., G. KÖRTING u. D. WEILAND: Das Blutbild und die Geschlechtsabhängigkeit bei chronischer Parathion-Vergiftung. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.* **219**, 43—49 (1953).
- GEREBTZOFF, M. A.: Nouvelles recherches histo chimiques sur l'acétyl-cholinestérase dans la placenta de cobaye. *Ann. Histochem.* **2**, 3—10 (1957).
- Cholinesterases. New York: Pergamon Press 1959.
- GOUTIER-PIROTTE, M., and M. A. GEREBTZOFF: Acetylcholinesterase in the guinea pig placenta; initial results of histochemical and biochemical research. *Arch. int. Physiol.* **63**, 445—457 (1955).
- HAMAZAKI, Y., and M. SHIRAIKI: Histochemistry of ketoenolic substances (HAMAZAKI). *Science* **119**, 690—691 (1954).
- KATO, J.: Choline acetylase of human placenta. *J. Biochem. (Tokyo)* **48**, 768—772 (1960).

- KOELLE, G. B.: Cytological distributions and physiological functions of cholinesterases, Cholinesterases and anticholinesterase agents. In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, begründet von A. HEFFTER, fortgeführt von W. HEUBNER, Ergänzungswerk, hrsg. von O. EICHLER u. A. FARAH, Subeditor G. B. KOELLE, Bd. 15, S. 189—298. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1963.
- ORD, M. G., and R. H. THOMPSON: The distribution of cholinesterase types in mammalian tissues. *Biochem. J.* **46**, 346—352 (1950).
- PICARD, D., et Mme CHAMBOST: Bourrelets valvulaires et sphinctériens à l'origine des artéries afférentes de certains glomérules rénaux. *C. R. Ass. Anat.* **38**, 813—821 (1951).
- Sur les artéries afférentes des glomérules juxtamedullaires. Nature des dispositifs de régulation situés à leur origine. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **146**, 581—582 (1952).
- SCHMIDT, G.: Zur diaplacentaren Passage von Arzneimitteln, insbesondere von Chinin. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **55**, 293—306 (1964).
- SCHREINER, W. E.: Die Placenta als Austauschorgan zwischen Mutter und Kind. *Schweiz. med. Wschr.* **95**, 1571—1580 (1965).
- SHETTLES, L. B.: Ovum humanum. Wachstum, Reifung, Ernährung, Befruchtung und frühe Entwicklung. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1960.
- The zona pellucida with special reference to early human development. *Gynaecologia (Basel)* **155**, 145—154 (1963).
- SOTELO, J. R., and K. R. PORTER: An electron microscope study of the rat ovum. *J. biophys. biochem. Cytol.* **5**, 327—341 (1959).
- THURAU, K., u. J. SCHNERRMANN: Die Natriumkonzentration an den Macula densa Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat (Mikropunktionsversuche). *Klin. Wschr.* **43**, 410—413 (1965).
- TRUJILLO-CENOZ, O., and J. R. SOTELO: Relationships of the ovarian surface with follicle cells and origin of the zona pellucida in rabbit oocytes. *J. biophys. biochem. Cytol.* **5**, 347—348 (1959).
- WATZKA, M.: Weibliche Genitalorgane. Das Ovar. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, begründet von W. v. MÖLLENDORFF, fortgeführt von W. BARGMANN, Bd. VII, Teil 3. Ergänzung zu Bd. VII, Teil 1. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.
- WOTTON, R. M., and P. A. VILLAGE: The transfer function of certain cells in the wall of Graafian follicle as revealed by their reaction to previously stained fat in the cat. *Anat. Rec.* **110**, 121—127 (1951).

Prof. Dr. G. ADEBAHR
Institut für gerichtliche und soziale Medizin der Universität
6 Frankfurt (Main), Kennedyallee 104