

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Heidelberg
(Vorstand: Prof. Dr. B. MUELLER)

Die Speicheldrüse bei E 605-Vergiftung*

Von

H. KLEIN

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 5. Juli 1956)

Die Erkennung einer Diäthyl-p-nitrophenylthiophosphat (E 605)-Vergiftung ist durch spektralphotometrische Bestimmung der unveränderten Substanz — meist aus dem Magen — sicherer geworden. Wenn diese nicht möglich ist, können sich größere Schwierigkeiten ergeben. Doch sollte auch unter günstigen Nachweisbedingungen der Organbefund mitberücksichtigt werden. Dies wird auch von SCHMIDT (1955) betont.

Die von BÖHMER (1954) und PALMIERI (1955) mitgeteilten Organveränderungen werden nur selten diagnostisch verwandt werden können. Den zahlreichen Angaben über Organbefunde (besonders: PRIBILLA 1955) stehen die negativen Untersuchungen von GROB (1950) und DENZ (1951) gegenüber. Spezifische Veränderungen im strengen Sinne sind, wie bei allen Vergiftungen, auch unter der Voraussetzung, es könnten mikroskopische Merkmale der blockierten Cholinesterase nachgewiesen werden, nicht einmal zu erwarten, da auch andere Substanzen die sogenannte wahre Cholinesterase hemmen können (Curare, KING 1945; Botulinustoxin, GUYTON und MAC DONALD 1947; Diisopropylfluorophosphat, MODELL und KROP 1946). Über die Symptome der beginnenden und voll entwickelten Vergiftung haben GROB, GARLICK und HARVEY (1950) eine fast lückenlose Zusammenstellung gegeben. Zu den mit einiger Regelmäßigkeit feststellbaren Organveränderungen gehören die meistens sehr engen Pupillen, der Schaumpilz vor dem Mund, das Lungenödem und, nur selten fehlend, reichlicher Schleim in Mundhöhle, Rachen und Luftröhre, während starker Tränen- und Speichelfluß eines der sichersten Symptome der manifesten Vergiftung vor dem Tode ist. Eine genügend sichere Darstellung der blockierten Cholinesterasen der Endplatten (KOELLE 1950) kommt auf Grund technischer Schwierigkeiten, wahrscheinlich sogar aus grundsätzlichen Erwägungen nicht in Betracht (CHESSIK, 1954).

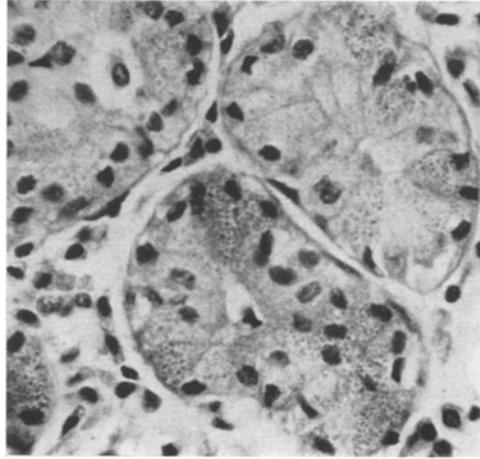
Die experimentellen Beobachtungen über die *Tränen- und Speicheldrüsen* (BURGEN 1949; DENZ 1951) sind jedoch bei mikroskopischen Untersuchungen des Menschen nach E 605-Vergiftungen bisher nicht berücksichtigt worden.

Die Tränendrüsen konnten in den eigenen Untersuchungen nur gelegentlich, regelmäßig dagegen die Speicheldrüsen, von diesen aus noch näher zu erwähnenden Gründen (BURSTONE 1956) vor allem die Gl. submaxillaris in 35 Fällen sicherer E 605-Vergiftungen untersucht werden.

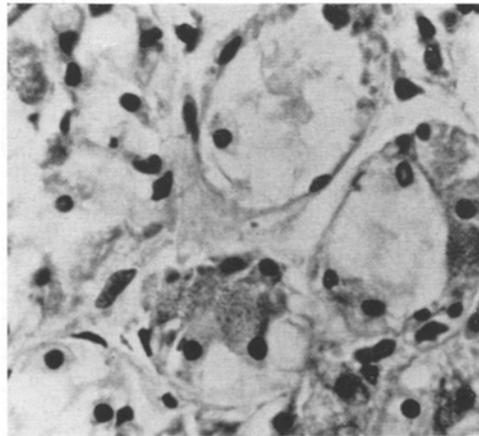
* Nach einer Diskussionsbemerkung auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für gerichtliche und soziale Medizin, Juli 1955 in Düsseldorf.

Um mit größerer Sicherheit die postmortalen Einflüssen besonders ausgesetzten (ALTMANN 1955) Granula der Speicheldrüsenzellen beurteilen zu können, wurden die Gl. submaxillaris von Ratte und Maus nach E 605-Vergiftung vergleichend morphologisch, die Mitochondrien quantitativ, durch differenzierende Zentrifugierung mituntersucht. Über die hierzu angewandte Methode wurde früher (KLEIN 1956) ausführlich berichtet.

Die Zellveränderungen in Abb. 1 können als charakteristisch angesehen werden. Abb. 1a zeigt zum Vergleich eine unter gleichartigen Bedingungen untersuchte Gl. submaxillaris des Menschen nach Schädelbruch mit einer Überlebenszeit von 30 min. Obwohl auch hier postmortale Einflüsse zu erkennen sind, ergibt der Vergleich mit einer Speicheldrüse von annähernd gleicher Überlebenszeit nach E 605-Vergiftung eindeutige Unterschiede. Die Granula sind in Abb. 1a gut erhalten, wenn auch, wie zu erwarten, in einzelnen Zellen verschieden dicht gelagert. Dagegen sind in Abb. 1b nur noch innerhalb einzelner Zellen wenige meist plumpe Granula zu erkennen. Der größere Teil der Zellen ist, abgesehen von großen Vacuolen, so weitgehend aufgelöst, daß



a



b

Abb. 1a u. b. a Gl. submaxillaris. Schädelbruch, Überlebenszeit 30 min. Sektion nach 24 Std.
b E 605-Vergiftung, Überlebenszeit etwa 20 min, Sektion nach 24 Std

nur noch ein netzförmiges leeres Gerüst und der gewöhnlich randständige dichte Kern übriggeblieben ist. Das Epithel der großen Ausführungsgänge ist nicht verändert. Die Schaltstücke zeigen dagegen grobe MASSON-rote schollige Granulationen. In der Gl. submaxillaris des Menschen ist nach E 605-Vergiftung die Entwicklung dieses Endzustandes,

von der Schwellung der mehr fadenförmigen Granula über ihren raschen Schwund bis zur Entstehung der groben Granulationen in den Schaltstücken, nur vergleichend zu erkennen. Bei der experimentellen Vergiftung von Ratte und Maus dagegen kann die Entwicklung bis zum Zellkollaps — wie HELMKE (1939) diesen Zustand am Beispiel der Leberzelle bezeichnet hat — verfolgt werden. Am deutlichsten, meist auch zuerst erkennbar, sind diese Veränderungen in den Drüsenabschnitten, in denen seröse Zellen halbmondförmig mit mukösen verbunden sind. Die Zellveränderungen sind um so ausgesprochener, je länger die Vergiftung dauert, doch dürften im Einzelfall nur ausnahmsweise exakte Angaben über die Vergiftungsdauer möglich sein. Da in 35 untersuchten Fällen nur in 6 keine sicheren Zellveränderungen nachgewiesen werden konnten, wäre zu überlegen, ob die Vergiftungszeit nicht doch länger, der Tod demnach später eintritt, als üblicherweise angenommen wird. Über Spätveränderungen, etwa bei Vergiftungen, die mehrere Stunden überlebt wurden, kann nichts ausgesagt werden, da derartige Fälle nicht untersucht werden konnten.

Die nach E 605-Vergiftung in der Gl. submaxillaris zu beobachtenden Granulaveränderungen können zunächst als sogenannte vesiculäre Schwellung der Mitochondrien bezeichnet werden. Nach dieser Schwellung kommt es offenbar zu einer raschen Auflösung der Mitochondrien. Schließlich können im kleinvacuoligen Zellplasma, bei deutlichem Rückgang der sonst dichtgelagerten Mitochondrien, größere Vacuolen, zuletzt ein ausgesprochener Zellkollaps beobachtet werden.

Die Schwierigkeiten bei der Feststellung des als Mitochondriolyse bezeichneten Vorganges — auf die ALTMANN (1955) ausführlich eingegangen ist — müssen immer berücksichtigt werden. Deshalb wurde die Anzahl der Mitochondrien der Gl. submaxillaris nach E 605-Vergiftung von Ratte und Maus bestimmt¹. Die Mitochondrienzahl in der Gl. submaxillaris ist bisher noch nicht bestimmt worden. In Tabelle 1 ist die Zahl der Mitochondrien der Gl. submaxillaris bei 10 normalen Ratten und 8 Mäusen sowie der N-Gehalt der isolierten Mitochondrienfraktion

Tabelle 1. *Mitochondrienzahl und N-Gehalt der isolierten Mitochondrienfraktion aus 1 g Leber und Gl. submaxillaris (Frischgewicht) bei normaler Ratte und Maus*

Zahl	Tiere	Leber		Gl. submaxillaris	
		Mitochondrien	N/mg	Mitochondrien	N/mg
		in 1 g Leber (Frischgewicht)		1 g Frischgewicht	
10	Ratte	$8,37 \cdot 10^{10}$ $M = \pm 0,17$	0,797	$6,01 \cdot 10^{10}$ $M = \pm 0,18$	0,331
8	Maus	$9,22 \cdot 10^{10}$ $M = \pm 0,21$	0,664	$4,8 \cdot 10^{10}$ $M = \pm 0,03$	0,300

¹ Mit einer Sachbeihilfe der Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

Tabelle 2. *Maus. Gl. submaxillaris. Zahl der Mitochondrien* 10^{10} *nach* 0,0005 mg Atropin, 0,005 mg Pilocarpin, *Zahl und N-Gehalt der Mitochondrien aus* 1 g *Gl. submaxillaris (Frischgewicht) nach* 0,1 mg E 605

Min.	Atropin	Pilocarpin	E 605	
			Mitochondrien	N/mg Mitochondrien
			1 g Frischgewicht	
30			4,12	0,286
60	5,1	4,8	2,50	0,236
120	5,4	3,0	2,18	0,228
180	5,4	2,4	1,90	0,210
$M \pm$	$0,01 \frac{D}{d} 1,5$	$0,4 \frac{D}{d} 4$	$0,31 \frac{D}{d} = 6,8$	

angegeben. Zum Vergleich sind die gleichzeitig bestimmten Mitochondrienzahlen der Leber mit angeführt. Da die Anzahl der Mitochondrien in der Leberzelle mit den hierfür als gültig anzusehenden Zahlen übereinstimmt (SHELTON, SCHNEIDER und STRIEBICH 1953; KLEIN 1956), können die für die *Gl. submaxillaris* angegebenen Zahlen, unter denselben Bedingungen erhalten, als genügend zuverlässig angesehen werden. Tabelle 2 zeigt zunächst die zwischen 30—180 min nach Atropingabe unveränderte Mitochondrienzahl. Die geringfügige Zunahme von 5,1 zu 5,4 kann nicht gesichert werden. Bemerkenswert ist der Unterschied in der Mitochondrienzahl in der *Gl. submaxillaris* nach Pilocarpin. Der Abfall von $4,8 \cdot 10^{10}$ Mitochondrien/g *Gl. submaxillaris* (Frischgewicht) auf $2,4 \cdot 10^{10}$ ist eindeutig. Zu beachten sind außerdem die Zeitunterschiede. Nach Pilocarpin ist ein deutlicher Abfall erst nach 120 min festzustellen. Nach E 605-Vergiftung ist ein bemerkenswerter Abfall bereits nach 30 min vorhanden. Die Differenz wird noch deutlicher nach 60 min. Hier konnten nur noch $2,5 \cdot 10^{10}$ Mitochondrien festgestellt werden. Die Zahl verringert sich bis zu 180 min noch beträchtlicher und scheint, worauf in diesem Zusammenhang nicht näher einzugehen ist, noch längere Zeit, sicher noch nach 6 Std., niedrig zu bleiben. Der mikroskopische Zustand der *Gl. submaxillaris* des Menschen, der Ratte und der Maus ist nach E 605-Vergiftung grundsätzlich ähnlich. Deshalb können die einzelnen Phasen der vesiculären Schwellung, der Mitochondriolyse bis zum Zellkollaps aus den experimentellen Vergiftungen mit denen, wie sie beim Menschen beobachtet wurden, verglichen werden.

Die Bestimmung der Mitochondrienzahl der *Gl. submaxillaris* bei experimenteller E 605-Vergiftung bestätigt die mikroskopischen Beobachtungen an der Speicheldrüse des Menschen. Wenn auch eine beim Menschen beobachtete Mitochondriolyse infolge postmortaler Einflüsse immer nur sehr zurückhaltend beurteilt werden kann, so ist in dem Nachweis der abnehmenden Mitochondrienzahl während der experimentellen Vergiftung ein Beweis zu sehen für die in der menschlichen Speicheldrüse

festgestellte Mitochondriolyse. Über die Einzelheiten dieses Vorgangs ausführlich zu berichten, erübrigt sich wohl, da hier zunächst nur ein diagnostischer Hinweis für die Erkennung einer E 605-Vergiftung gegeben werden soll. Die mikroskopischen Beobachtungen werden außerdem durch histochemische Untersuchungen, wie sie BURSTONE (1956) durchführte, bestätigt, indem, entsprechend dem Schweregrad der Zellveränderungen unter E 605-Vergiftung, eine unterschiedliche Esteraseaktivität einzelner Abschnitte der Speicheldrüse festgestellt worden ist. Die mukösen Zellen der Zungen- und Sublingualdrüsen waren weniger aktiv als die der Gl. submaxillaris. Auch hinsichtlich der histochemisch festgestellten Esteraseaktivität bestehen zwischen Mensch, Ratte und Maus in der Gl. submaxillaris keine Unterschiede. Das Epithel der Schaltstücke — das bei E 605-Vergiftung immer sehr stark betroffen ist — zeigt die höchste Esteraseaktivität. Zwischen Esterasehemmung und Mitochondriolyse scheint eine direkte Beziehung zu bestehen. Da zur Entstehung eines neuen Chondrioms der Zelle längere Zeit notwendig ist — in den eigenen Untersuchungen nach 6 Std. noch nicht nachweisbar — könnte auch die auffallend langsame Regeneration der Cholinesterase des Blutes (HEYMANS und CASIER 1948) durch die langsame Entwicklung der Mitochondrien nach der Vergiftung mit E 605 erklärt werden.

Zusammenfassung

Die Gl. submaxillaris zeigte in 29 von 35 sicheren E 605-Vergiftungen einen je nach der Zeitdauer der Vergiftung wechselnden Zustand vorgeschrittener Mitochondriolyse, vacuolärer Cytolyse bis zu vollständigem Zellkollaps. In quantitativ-cytologischen Untersuchungen wurde durch Bestimmung der Mitochondrienzahl nach experimenteller E 605-Vergiftung die cytologisch beim Menschen beobachtete Mitochondriolyse bestätigt. Die beschriebenen Zellveränderungen können als charakteristisch angesehen werden. Bei der mikroskopischen Untersuchung von E 605-Vergiftungen sollte die Speicheldrüse mituntersucht werden.

Literatur

ALTMANN, H. W.: Allgemeine morphologische Pathologie des Cytoplasmas. In Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. II/1. Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955. — BÖHMER, K.: E 605-Vergiftungen. Z. inn. Med. **9**, 948 (1954). — BURGEN, A. S. V.: Brit. J. Pharmacol. **4**, 185 (1949), nach K. SIMPSON, 1953. — BURSTONE, M. S.: Esterase of the salivary glands. J. Histo- a. Cytochem. **4**, 130—139 (1956). CHESSIK, R. D.: The histochemical specificity of cholinesterases. J. Histo- a. Cytochem. **2**, 258—273 (1954). — DENZ, F. A.: J. of Path. **63**, 81 (1951), nach K. SIMPSON, 1953. — DERKOSCH, J., H. JANSCH, R. LEUTNER u. R. X. MAYER: Zum Nachweis des Schädlingsbekämpfungsmittels E 605. Mh. Chem. (Wien) **85**, 686—692 (1954). — ENDRES, A.: Beitrag zum Nachweis des E 605 im Leichenmaterial. Arch. Toxikol. **15**, 313—314 (1955). — GROB, D.: The anticholinesterase

activity in vitro of the insecticide Parathion (P-Nitrophenyldiethyl thionophosphate). Bull. Johns Hopkins Hosp. **87**, 95—105 (1950). — GROB, D., W. L. GARLICK and A. M. HARVEY: The toxic effects in man of the anticholinesterase insecticide Parathion. Bull. John Hopkins Hosp. **87**, 106—129 (1950). — GUYTON, A. C., and M. A. MACDONALD: Physiology of botulinus toxin. Arch. of Neur. **57**, 578—592 (1947). — HELMKE, K.: Über den Zelikollaps. Virchows Arch. **304**, 255—270 (1939). — HIRSCH, G. C.: Die Lebendbeobachtung der Restitution des Sekretes im Pankreas. Z. Zellforsch. **15**, 36—68 (1932). — HEYMANS, C., u. H. CASIER: Sur la régénération des cholinesterases du sang. Experientia (Basel) **4**, 75 (1948). — JUNQUEIRA, L. C. U.: Cytological, cytochemical and biochemical observations on secreting and resting salivary glands. Exper. Cell Res. **2**, 327 (1951). — KING, R.: The effects of fatigue and curare on the morphology of motor endplates. Anat. Rec. **91**, 286 (1945). — KLEIN, H.: Untersuchungen zur Bestimmung der Mitochondrienzahl der Leberzellen. Zbl. Path. (1956). — KOELLE, G. B., and J. S. FRIEDENWALD: A histochemical method for localization cholinesterase activity. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **70**, 617—622 (1949). — MODELL, W., and S. KROB: Antidotes to poisoning by di-isopropyl fluorophosphate in cats. J. of Pharmacol. **88**, 34—38 (1946). — MUELLER, B.: Über Vergiftungen mit E 605. Mkurse ärztl. Fortbildg **1955**, 11. — PALMIERI, V.: Mikroskopische Untersuchungen bei E 605-Vergiftungen. Tagg. Dtsch. Ges. Gerichtl. Med., Düsseldorf 1955. — PRIBILLA, O.: Vergiftungen mit E 605. Arch. Toxikol. **15**, 210—284 (1955). — SCHMIDT, G.: Toxikologische Erfahrungen bei E 605-Vergiftungen. Arch. Toxikol. **15**, 361—376 (1955). — SIMPSON, K.: Modern Trends in Forensic Medicine. London 1953.

Prof. Dr. H. KLEIN, Institut für gerichtl. Medizin, Heidelberg, Voßstr. 2
