

- Skoda, Abhandlung über Perkussion u. Auskultation. Wien 1850.
 Strassmann, P., Anatom. u. physiolog. Untersuchungen über den Blutkreislauf beim Neugeborenen. Arch. f. Gynäkolog. 1894.
 Strümpell, Lehrb. der spez. Patholog. u. Therapie. Bd. I, 1897.
 Stölker, Über angeb. Stenose d. Art. pulm. Diss. Bern 1864.
 Storch, Über 2 Fälle v. Lungenarterienaneurysma. Diss. Breslau 1899.
 Torhorst, Die histolog. Veränderungen bei d. Sklerose d. Pulmonalarterien. Diss. Marburg 1904.
 Vierordt, Die angeborenen Herzkrankheiten, in Nothnagels spez. Patholog. u. Therapie.
 Vierordt, Diagnostik d. inn. Krankheiten. 1888.
 Wagner, Beitrag zur Pathologie d. Duct. arteriosus (Botalli). Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1903.
 Weischer, Über d. Aneurysmen d. Art. pulm. Diss. Würzburg 1904.

XXIV.

Über die Wirkung des Allylsenföls auf Leber und Niere.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Halle a. S.)

Von

Dr. P. Meyer, Assistenten am Institut.

Bei der inneren Anwendung des Senfs, *Sinapis alba* und *nigra*, sowohl der Samen wie auch des Senfpulvers, sind heftiges Erbrechen, Nephritis, Gastroenteritis als Folgeerscheinung beobachtet worden. Das wirksame Prinzip im schwarzen Senf, auf den es im wesentlichen ankommt, ist das ätherische Senföl, *Oleum Sinapis*, auch Allylsenföl genannt. Es findet sich in den ölreichen Samen und bildet sich beim Zerstoßen derselben mit Wasser durch ein Ferment (Myrosin) aus dem Glykosid Myronsäure.¹⁾

Mitscherlichs²⁾ Untersuchungen über das Senföl, auf dessen physikalische und chemische Eigenschaften hier des näheren nicht eingegangen werden kann, ergaben, daß Kaninchen

¹⁾ Tappeiner, H., Lehrbuch der Arzneimittellehre.

²⁾ Mitscherlich, Über die Einwirkung der ätherischen Öle auf den tierischen Organismus. Berlin 1843. Preuß. Vereinszeitung.

bei größeren Gaben getötet werden. Nach Husemann¹⁾ fand Mitscherlich bei der Sektion der Kaninchen das Blut dunkel gefärbt, Nieren und Blase nicht entzündet, Magen und Dünndarm nur wenig entzündet, aber mit einer milchweißen Schicht abgestoßener Epithelien bedeckt. Atem und Urin zeigten den Geruch des Senföls. Über Leberveränderungen gibt Mitscherlich nichts an, ebenso finden sich bei ihm keine Angaben über pathologisch-anatomische Veränderungen der Organe bei dauernder oder wenigstens lange Zeit fortgesetzter Gabe von Senf, sei es in Körnerform, sei es als flüssiges Senföl.

Henze²⁾ hat 1878 die Wirkung des ätherischen Senföls auf Tiere studiert und Blutdruckbestimmungen angestellt, sowie Änderungen der Respiration festgestellt.

Bei wiederholter Einführung einer $\frac{1}{2}$ —1prozentigen Emulsion in den Magen sah er diffuse Rötung, größere Blutextravasate und kleinere Hämorrhagien im Magen und Coecum; auch in der Leber kommen bei chronischer Vergiftung mikroskopische bis stecknadelkopfgroße Blutungen vor, dagegen keine fettige Degeneration (zit. nach Virchow-Hirsch 1878 I, S. 431). Er sagt u. a.: „Die Leber ist meist hyperämisch, doch sonst in ihrem Gewebe nicht verändert, namentlich nicht fettig degeneriert.“

In den Lehrbüchern der Toxikologie finden sich nirgends Untersuchungen über pathologisch-anatomische Veränderungen bei Einführung von Senföl.

Kunkel³⁾ sah vom Magen, der kleine Gaben gut erträgt, nach großen Gaben sehr schwere Zufälle: Salivation, Schmerzen, Erbrechen, Durchfälle, dann Nierenreizung: Eiweiß und selbst Blut im Harn, auftreten.

Lewin⁴⁾ spricht nur von Wirkungen auf die Respiration und das Herz; er erwähnt dazu im Magen und Darm Haemorrhagien und beim Menschen Nierenreizung.

1) Husemann, Handbuch der Toxikologie. Berlin 1862.

2) Henze, R., Versuche über das ätherische Senföl. Zentralblatt für die mediz. Wissensch. 24. S. 433.

3) Kunkel, Handbuch der Toxikologie. Jena 1901.

4) Lewin, Lehrbuch der Toxikologie 1897.

Jaksch¹⁾ erwähnt als anatomischen Befund nur eine Gastroenteritis, dazu symptomatologisch: toxische Nephritis, Herabsetzung der Körpertemperatur, Lungenödem, schwerer Collaps.

Auf die Dermatitis einzugehen, die bei äußerlicher Applikation entstehen können, ist hier nicht der Platz.

Dagegen möchte ich Tappeiners²⁾ Untersuchungen über die Wirkung einiger Gifte auf den Leberegel nicht unerwähnt lassen: in alkalischer Kochsalzlösung macht Senföl 1 : 1000 den Leberegel nach 30—35 Minuten bewegungslos, und nach 50 Minuten tötet er ihn.

Im Jahre 1903 machte dann Carlau³⁾ unter Koberts Leitung neue Versuche an Meerschweinchen und Kaninchen; er wendete das Allylsenföl mit Olivenöl gemengt an. Seine Untersuchungen erstreckten sich nur auf Veränderungen in der Leber.

Makroskopisch ergab die Leber nichts Besonderes; dagegen zeigte sie sich mikroskopisch verändert. In einem Präparat eines eingelegten Stückes Leber fand sich ein schon mit bloßem Auge sichtbarer Herd, der in vielen Schnitten wiederkehrte. In einigen Schnitten sieht man, wie von diesem Herd aus die Veränderung fortschreitet und gewissermaßen einen Ausläufer ins Gewebe weiterschickt. Die Kerne in dem Herd sind sehr schön, ebenso die Zellgrenzen vorzüglich erhalten und zu erkennen. Nur in allen Zellen ist das Protoplasma nicht färbbar. Am Rande dieses Herdes liegen viele zerstörte Kerne. Dasselbe Bild im Anfangsstadium sieht man noch weiter an mehreren Stellen. Ferner findet man oft Anhäufung von zugrunde gegangenen oder im Zugrundegehen begriffenen Zellkernen mitten im Lebergewebe, dazwischen häufig Blutaustritte. Schließlich fanden sich noch viele Herde in anderen Stücken, in denen die Kerne zerstört sind, das Protoplasma nicht färbbar ist, also unzweifelhaft nekrotische Herde, z. T. schon mit bloßem Auge im Präparat sichtbar.

1) Jaksch, „Die Vergiftungen“ 1897 (Nothnagels spezielle Pathologie und Therapie).

2) Tappeiner, Münch. med. Wochenschr. 1901, No. 50.

3) Carlau, Ein Beitrag zur Kenntnis der Leberveränderungen durch Gifte. Inaug.-Diss. Rostock 1903, und im Bericht von Schimmel & Co., April 1904, „Wirken die Gewürze auf die Leber?“

Die Versuche an Kaninchen sind, wie Carlau selbst angibt, nicht ganz einwandfrei; Komplikationen mit Abscessen und Parasiten sind hierfür als Ursache anzusehen. Carlau glaubt aber als wahrscheinlich hinstellen zu können, daß das Allylsenföl, längere Zeit Meerschweinchen und Kaninchen injiziert, Entzündung und Nekrosen in der Leber der betreffenden Tiere zur Folge hat.

Dank der Anregung meines hochverehrten Chefs, Herrn Geheimrat Eberth, für die ich auch an dieser Stelle meinen ergebensten Dank aussprechen möchte, ging ich daran, diese Versuche nachzuprüfen. War es doch von einer gewissen Wichtigkeit, solche primären Leberzellnekrosen festzustellen, hervorgerufen durch eine fortgesetzte Zufuhr von Gewürzen oder wenigstens Stoffen, die in unseren gebräuchlichen Gewürzen vorhanden sind. Bei der Betrachtung der Lebercirrhose gehen bekanntlich die Meinungen auseinander: auf der einen Seite primäre Bindegewebswucherung, auf der anderen Seite primäre Leberzellnekrose, sekundäre Bindegewebsentwicklung. Letztere Ansicht wurde, wie bekannt, von Kretz auf der Breslauer Naturforscherversammlung als These aufgestellt. Es wäre also auch für die Pathologie der Lebercirrhose von gewissem Wert, wenn man z. B. durch Senfölaufuhr Nekrosen in der Leber erzeugen könnte.

Das Allylsenföl wendete ich in der gleichen Weise wie Carlau mit reinem Olivenöl gemischt an; zuerst wurde mit einer 0,02 Prozent, dann mit einer 0,2 Prozent Senföl enthaltenden Mischung gearbeitet.¹⁾

Als Versuchstier wählte ich das Meerschweinchen. Zuerst wurde beabsichtigt, für die Senfölaufuhr den Weg zu benutzen, welcher der Wirklichkeit am meisten entspricht, den Weg per os. Trotz vieler Bemühungen gelang es aber nicht, einigermaßen gleiche Mengen von Senföl in den Magen zu bringen.

¹⁾ Letztere Mischung wirkte bereits auf das menschliche Auge merklich ein; es traten jedesmal bei der Injektion Reizung der Conjunctiva und Tränen des Auges ein, verbunden mit einem längere Zeit anhaltenden Schmerzgefühl.

Von Wichtigkeit wäre es freilich gewesen, den Pfortaderblutstrom als Zugang zu benutzen. — gerade für die Lebercirrhose. Zypkin²⁾ macht darauf aufmerksam, wie verschieden die Wirkung eines der Leber zugeführten Giftes ist, je nachdem es mit der Pfortader vom Magen-Darmkanal aus oder mit der Arteria hepatica vom allgemeinen Aortensystem in die Leber gelangt. Er erläutert dieses an der Lebercirrhose, bei der er zwei Formen unterscheidet: 1. die *circumscripte* Form, 2. die *diffuse* Form.

Ist der zugeführte Alkohol ein fein oxydierbarer und wird er in so geringen Mengen genossen, daß ihn die Leber als Barriere schon völlig verarbeiten, d. h. vom übrigen Körper fernhalten kann, so ist die Folge für die Leber eine Phlebitis mit konsekutiver Periphlebitis (= portale Cirrhose). Anders wenn schwer oxydierbare Alkohole besonders in größerer Menge aufgenommen werden. Dann muß ein Teil des Alkohols der retinierenden Leberwirkung entgehen und ins Aortensystem gelangen. Jetzt wirkt er als allgemein-toxisches Agens: jetzt diffuse Cirrhose, Milzschwellung usw.

Wir mußten uns also entschließen, den zweiten Weg zu wählen; es wurde das Senföl subcutan gegeben. Ganz genau dosieren kann man auch auf diese Weise nicht, denn erstens fließt beim Herausziehen der Injektionsnadel ein Tröpfchen Öl aus der Einstichöffnung ab und zweitens wissen wir nicht, wieviel Öl unverändert unter der Haut liegen bleibt, wieviel resorbiert wird. Denn, wie ich hier gleich vorausschickend erwähnen möchte, es fanden sich bei der Sektion unter der Haut geringe Überreste und weiterhin fast konstant kleine und größere Abscesse, die zu den aseptischen Eiterungen zu zählen sind, wie man sie auch durch Quecksilber, Terpentin, Digitoxin, Bakterienproteine usw. erzeugen kann.¹⁾

Das Befinden der Tiere war im ganzen gut, die Freßlust stets sehr rege.

1) Zypkin, dieses Archiv 174. Bd. Suppl.-Heft 1903.

2) Bei dem zweiten Versuchstier, bei welchem die Injektionen sehr lange Zeit durchgeführt wurden, die Gefahr einer Sekundärinfektion also bei weitem größer war, wurden in einem Absceß Staphylokokken (*St. aureus*) festgestellt.

Das Gewicht zeigte sich kaum von den Senfölinjektionen beeinflußt, wie aus folgenden Zahlen hervorgeht:

Schwarzes Meerschweinchen.	Rotes Meerschweinchen.
10./7. 495 g	10./7. 515 g
26./7. 540 "	26./7. 605 "
31./7. 532 "	31./7. 610 "
7./8. 550 "	7./8. 600 "
22./8. 590 "	22./8. 650 "
27./8. 509 "	29./8. 610 "
	9./9. 630 "
	18./9. 665 "
	24./9. 680 "
	4./10. 725 "
	3./11. 798 "
	13./11. 770 "

Was die Mengen des eingespritzten Senföls betrifft, so wurden bei beiden Tieren, Schwarz und Rot, zuerst 20 Tage je 0,002 g gegeben. Nachdem dann 12 Tage die Injektionen ausgesetzt waren, wurden beiden Tieren weitere 17 Tage lang je 0,002 g zugeführt. Jetzt wurde Schwarz getötet. Rot erhielt noch 45 Tage lang täglich 0,002 g eingespritzt. Dann wurde wiederum 23 Tage ausgesetzt und hierauf mit einer stärkeren Konzentration die Behandlung weitergeführt: Rot erhielt 12 Tage lang täglich 0,02 g eingespritzt, [also eine zehnmal so konzentrierte Menge. Schwarz erhielt also in 37 Tagen 74 mg Senföl injiziert, Rot in 94 Tagen 404 mg.

Die lebensfrisch dem Körper entnommenen Organe Leber und Niere wurden in verschiedene Fixierungsflüssigkeiten gebracht; es kamen Formalin, Alkohol, Zenkersche Flüssigkeit und Osmiumsäure in Anwendung. Ferner wurde als Fixierungsmittel das von Klingmüller und Veiel¹⁾ benutzte Sublamin benutzt, und zwar in der auch von ihnen angewendeten fünfprozentigen Lösung. Um normale Kontrollpräparate zu besitzen, wurden gesunde Leber und Niere von nicht behandelten Meerschweinchen ebenfalls untersucht.

Die Tiere wurden sämtlich in der gleichen Tageszeit getötet, gegen Mittag, so daß der physiologisch-funktionelle Zu-

¹⁾ Klingmüller und Veiel, Zentralblatt für allg. Pathologie und patholog. Anatomie. XIV. Band. 1903.

stand der Zellen als bei allen Tieren gleich außer Betracht gelassen werden kann.

Makroskopisch zeigten Leber und Nieren keine Veränderung, insbesondere war von Herden, die auf eine Nekrose oder einen Parasiten schließen lassen konnten, nichts zu sehen.

Zur Färbung wurde besonders Hämalaun-Eosin angewendet, ferner das van Giesonsche Gemisch (z. T. in der von Weigert erst kürzlich veröffentlichten Methode¹⁾ und bei Osmiumpräparaten Safranin, ferner Sudan.

Mikroskopisch ergab sich folgendes:

In der Leber des Versuchstieres lassen die Zellen, ebenso wie es Carlau beschreibt, sehr deutliche Zellgrenzen erkennen. Ein Kern ist überall vorhanden; vom Protoplasma sind nur wenige körnige Massen sichtbar, so daß die Zellen teilweise wie gequollen aussehen. Fast das gleiche Bild haben wir aber auch in den Leberschnitten des normalen Meerschweinchens vor uns; nur das Protoplasma tritt bei diesen an Masse noch etwas mehr zurück. Wir können also bei dem mit Allylsenföls behandelten Tiere nur eine leichte körnige Protoplasmatrübung konstatieren, die an einzelnen Zellen besonders um den Kern lokalisiert erscheint. Am frischen, ungefärbt untersuchten Zellpräparat ist diese Trübung etwas deutlicher zu erkennen. Die Kerne sind überall deutlich gefärbt, von scharf begrenzter runder oder leicht ovaler Form, die Chromatinsubstanz tritt deutlich hervor; irgend welche Unterschiede in der Anordnung der Chromatinkörner sind nicht zu bemerken. Nirgends ist also ein Kernschwund, eine Kariolyse eingetreten. Auch eine Rundzellenanhäufung ist an keiner Stelle sichtbar. In sämtlichen gefärbten Schnitten lassen sich auch makroskopisch oder bei Lupenvergrößerung nirgends Herde entdecken, die durch ein anderes Tinktionsvermögen eine Veränderung der Zellkonstitution vermuten lassen. Bei den mit Osmiumsäure behandelten und mit Safranin nachgefärbten Schnitten lassen sich mehr oder weniger zahlreiche Fetttröpfchen erkennen, nirgends aber ist auch hier etwas von Kernschwund nachzuweisen. Im Vergleich mit einem von einer normalen Leber stammenden Präparat erscheinen die Fetttröpfchen bei dem mit Senföls behandelten Tiere vermehrt. Die Herkunft dieses Fettes nachzuweisen liegt nicht im Rahmen unserer Untersuchungen. Am interacinösen Gewebe, sowie an den Gallengängen ist keine Veränderung zu bemerken. Auch Blutaustritte wurden in keinem einzigen Präparat gefunden.

Ich kann also aus meinen Untersuchungen eine Entzündung oder eine Nekrose von Leberzellen unter dem Einfluß des Allylsenföls nicht feststellen, sondern finde nur eine sehr geringe trübe Schwellung der Leberzellen.

¹⁾ Weigert, Eine kleine Verbesserung der Hämatoxylin- van Gieson-Methode. Zeitschr. f. wissensch. Mikroskopie, Bd. XXI, H. 1, 1904.

Auch an dem Protoplasma der Nierenepithelien kann man nur sehr geringe Veränderungen bemerken: leichte Schwellung verbunden mit einer körnigen Trübung ist auch hier der einzige Befund, der als ein Unterschied von der normalen Niere zu notieren ist. Überall sind die Kerne deutlich gefärbt; auch in den Glomerulis, besonders im Kapselraum, ist nichts zu bemerken, was auf einen entzündlichen Prozeß schließen läßt.

Betreff des Sublamins als Fixierungsmittel möchte ich bemerken, daß es einen Vorzug vor dem Formalin in keiner Hinsicht besitzt. Dagegen bietet es gewisse Vorteile der gewöhnlichen Sublimatfixation gegenüber dar. Vor allem fehlen, wie auch Klingmüller und Veiel¹⁾ bereits feststellen konnten, die sonst mehr oder weniger störenden Niederschläge vollständig, und dann nehmen die mit Sublamin behandelten Präparate entschieden weit intensiver die Farbstoffe an, als man es bei Sublimat-, Zenker- usw. Präparaten zu sehen gewohnt ist.

Das Ergebnis meiner Untersuchungen fasse ich darin zusammen, daß ich im Gegensatz zu Carlau in der Leber eines mit Allylsenfölinjektionen behandelten Meer-schweinchens keine Spur von einer Nekrose oder einer entzündlichen Veränderung feststellen kann. In der Leber wie in der Niere findet sich nur eine trübe Schwellung sehr geringen Grades.

XXV.

Über Gewebsveränderungen des verlagerten Hodens, Nebenhodens und Samenleiters.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg).

Von

Dr. M. Matsuoka,

früherem Assistenten an der Chirurgischen Klinik der Universität Tokyo.

(Hierzu Taf. XI).

Die Veränderungen des verlagerten oder transplantierten Hodengewebes sind von Hunter und anderen studiert worden, doch sind nicht alle Resultate übereinstimmend. Auf die An-

¹⁾ a. a. O.