

Acta Medica Okayama

Volume 2, Issue 3

1930

Article 8

APRIL 1931

Experimentelle Untersuchungen über die Schädigung des Gehörorgans durch die Giftwirkung der Arzneimittel: Die Wirkung des Atoxyls auf das Gehörorgan

Taneyoshi Miyamoto*

*Okayama University,

Copyright ©1999 OKAYAMA UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL. All rights reserved.

Experimentelle Untersuchungen über die Schädigung des Gehörorgans durch die Giftwirkung der Arzneimittel: Die Wirkung des Atoxyls auf das Gehörorgan*

Taneyoshi Miyamoto

Abstract

Ziehe ich die in den obigen Kapiteln dargelegten Versuchsergebnisse zusammengefasst in Betracht, so ergibt sich Folgendes : Bei der Anwendung einer bestimmten Dose Atoxyl an Meer-schweinchen fallen das aussere und Mittelohr, der Vorhof und die Bogentgänge keinen, der N. cochlearis und sein Endorgan aber bestimmten pathologischen Veränderungen anheim. Im Fol-genden will ich die an den Versuchstieren in allen Labyrinthteilen nachgewiesenen histologischen Veränderungen kurz zusammengefasst schildern und sie gleichzeitig den in der bisherigen Liter-atur niedelgelegten Befunden vergleichend gegenüberstellen :

Aus der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik der Med. Universität Okayama
(Vorstand: Prof. Dr. Fumio Tanaka).

**Experimentelle Untersuchungen über die Schädigung des
Gehörorgans durch die Giftwirkung der Arzneimittel:
Die Wirkung des Atoxyls auf das Gehörorgan.**

Festschrift zum 20 jährigen Professorenjubiläum
des Herrn Prof. Dr. F. Tanaka.

Von

Taneyoshi Miyamoto.

Eingegangen am 15. Februar 1931.

Einleitung.

*Kirchner*⁸⁾ hat als erster über den Einfluss der Arzneimittel auf das Gehörorgan Tierexperimente angestellt und auf Grund der dabei erzielten Ergebnisse behauptet, dass die Gehörstörung durch Chinin- oder Salicylsäurevergiftung von der Blutung oder Stauung im inneren Ohre herrührt. Aber *Wittmaack*^{16, 17, 18)} bestätigte durch Nachprüfung, dass sich dabei im Labyrinthgewebe gar keine hämorrhagischen Alterationen nachweisen lassen, sondern vielmehr die wichtigsten Veränderungen im Nervengewebe, besonders den Spiralganglienzellen vorkommen. Dann gelangten auch *Blau*⁴⁾, *Haike*⁶⁾, *Oremowski*¹¹⁾ u. a. durch analoge Versuche zu den mit den Resultaten von *Wittmaack* im Einklang stehenden Befunden. Auch in den Experimenten mit anderen Medikamenten, wie z. B. Alkohol (*Zytowitsch*¹⁹⁾, *Nakamura*⁹⁾, Nikotin (*Alagna*¹⁾, *Hosoya*⁷⁾, Chenopodiumöl (*Akamatsu*²⁾, *Wada*¹⁵⁾, *Oka*¹⁰⁾, etc.), Aspirin (*Haike*⁶⁾), Arsenpräparat (*Blau*⁴⁾, *Tadokoro*¹⁴⁾) und Phosphor (*Beck*) wurden im Nervenapparat des inneren Ohres bestimmte histologische Veränderungen erwiesen. Dass solchermassen bei den Intoxikationen mit verschiedenartigen Arzneimitteln der N. acusticus, besonders N. cochlearis und sein Endorgan der Degeneration anheimfallen, wurde experimentell von den Autoren konstatiert. Aber bei Durchsicht dieser Versuche sind die Methoden, besonders die zur Untersuchung der Nervenzellen sehr lückenhaft. Ob es sich daher bei den von den genannten Berichterstellern als toxisch erklärten Veränderungen in der Tat um durch Intoxikation mit Arzneimitteln hervorgerufene handelt, ist in vielen Punkten noch zweifelhaft.

T. Miyamoto: Experimentelle Untersuchungen über die Schädigung usw. 413

Prof. Tanaka¹³⁾ hat, um diese Lücke zu füllen, nach einer spezifischen, von ihm ersonnenen Untersuchungsmethode mit Chinin und Salicylsäure toxikologische Versuche angestellt und die dabei erzielten Ergebnisse bereits publiziert. Um nach seiner Methode die Beeinflussung des Gehörorgans durch das Arsenpräparat aufzuklären, habe ich bei Meerschweinchen, an denen durch Atoxyl eine Gehörstörung erzeugt wurde, die Gehörorgane in verschiedenen Stadien einer Untersuchung unterzogen, wobei ich zu sehr interessanten Befunden gelangte, die ich im folgenden mitteilen will.

Versuchsanordnung und Material.

Als Versuchstiere wurden ganz gesunde Meerschweinchen von 300–600 g Körpergewicht ausgewählt, bei denen der *Preyersche* Reflex deutlich positiv ausfiel. Das dabei verwendete Arzneimittel war Atoxyl, ein Arsenpräparat, von dem eine 1–2%ige wässrige Lösung in Intervallen von bestimmten Tagen so lange wiederholt injiziert wurde, bis der *Preyersche* Reflex gänzlich verschwand. Bei der Injektion des Atoxyls wurde seine Anwendungsdose sehr berücksichtigt. Da die einzelnen Tiere individuell gegen dieses Mittel bedeutend verschieden resistent sind, verwendete ich bei der ersten Injektion versuchsweise eine kleinere Dose, beobachtete genau die Reaktion und führte auf Grund davon die zweite Einspritzung aus. Im weiteren Verfolge wurde in gleicher Weise jede nur mögliche Vorsichtsmassregel angewandt. Wenn auf solche Weise auch eine exakte Beobachtung innegehalten wurde, so starben dennoch zahlreiche Tiere, und nur 17 von ihnen erwiesen sich als zweckdienlich für die Versuche. Sie wurden in 2 Gruppen eingeteilt: Gruppe I fand bald nach Eintritt der Gehörstörung ihre experimentelle Verwertung, Gruppe II erst, nachdem sie längere Zeit am Leben erhalten worden war.

Bei der histologischen Untersuchung ist das Präparat, wofür das ganze Labyrinth Verwendung fand, für die Beurteilung der feinen Veränderungen der Ganglienzellen nicht geeignet. Deshalb habe ich das rechte Ohr als ganzes untersucht, während das linke ausschliesslich für die Untersuchung der Nervengewebe benützt wurde.

Das ganze Material wurde durch die Durchspülung vom Herzen aus fixiert, wobei als Fixierungsmittel das Kaliumbichromat-Formol-Eisessiggemisch gebraucht wurde. Die Präparate vom ganzen Gehörorgan wurden immer nach der Zelloidineinbettung in Serienschnitten von 15 μ geschnitten und mit Hämatoxylin-Eosin und nach *van Gieson* gefärbt. Die Markscheide wurde durch die sekundäre Osmierung nach *Wittmaack* untersucht. Am linken Schläfenbeine wurden nach der Untersuchungs-

	Tier Nr.	Körpergew. (in g)	Injektions- dosis (in g)	Zahl d. Injekt.	Zeit, während deren die Injekt. fortgesetzt wurde (in Tagen)	Lebensdauer nach dem Schwunde d. Hörreakt. (in Tagen)
I. Gruppe	8	560	0.04	2	4	1
	93	457	0.06	1	1	2
	55	542	0.03	7	20	2
	15	375	0.03	3	8	2
	18	356	0.04	1	1	2
	2	415	0.04	3	7	2
	5	420	0.04	4	10	3
	57	470	0.04	1	1	3
	10	462	0.04	6	17	3
	14	520	0.03	7	20	4
	6	563	0.03	8	18	6
	40	500	0.03	8	17	8
	70	530	0.04	4	9	13
II. Gruppe	41	360	0.03	3	7	60
	1	553	0.03	5	11	90
	11	600	0.04	4	8	120
	7	426	0.03	5	13	150

methode von Prof. *Tanaka* sofort die Knochenwände in der Umgebung der Schnecke mittels einer kleinen Knochenzange entfernt, sodann desgleichen unter grosser Vorsicht die Schneckenwände, und schliesslich nur der Modiolus, an dem der Acusticusstamm anhaftet, exstirpiert. So wird ein mit dem Acusticus zusammen das Ganglion spirale et vestibuli enthaltendes Gewebe erhalten. Dieses wurde in 96% Alkohol bei täglich einmaligem Alkoholwechsel etwa 1 Woche lang fixiert und dann in 5%igem Salpetersäurealkohol 20 bis 30 Minuten lang eingetaucht gelassen; hierauf wurde es in Paraffin eingebettet und daraus 5 μ dicke Schnitte angefertigt; diese wurden schliesslich mit Toluidinblau oder Thionin gefärbt. Ferner heftete ich während des Färbens einen einem gesunden Meerschweinchen mittels der nämlichen Manipulation entnommenen Schnitt an eine Kante des Objektglases an und benützte ihn als Kontrolle bei der Beobachtung der pathologischen Veränderungen.

Versuchsergebnisse.

Klinische Symptome.

Bei der einmaligen Injektion von weniger als 0.05 g Atoxyl pro Kilo

Körpergewicht stellten sich im allgemeinen keine Symptome ein, aber bei der wiederholten Applikation einer gleichen Dose in Intervallen von 2 oder 3 Tagen kam es durch allmähliche Appetitabnahme zur allgemeinen Abmagerung. Dadurch wurde die Hörreaktion in der Regel gar nicht beeinflusst, in seltenen Fällen indes allmählich herabgesetzt, bis sie endlich ganz verschwand. Bei der Injektion von 0.1 g pro Kilo zeigte sich 6 Stunden darnach nichts Abnormales, dann aber verminderte sich allmählich der Appetit, die Bewegungen wurden weniger lebhaft, und nach ca. 12 Stunden erschlafften die Extremitäten, wobei das Tier, den Bauch am Fussboden, geschlossenen Auges sich ruhig verhielt. In diesem Stadium wurden die Tiere andererseits gegen verschiedene Reize überempfindlich, und einige von ihnen zeigten normale, andere aber etwas gesteigerte *Preyersche* Reflexe. Ca. 24 Stunden post injectionem fielen die Tiere dem Lähmungszustande anheim und reagierten kaum auf die Reize. Der *Preyersche* Reflex war während dieser Periode im allgemeinen herabgesetzt und kam bei ungefähr der Hälfte der Tiere zum gänzlichen Schwund. Die Tiere mit solchen Symptomen gingen in der Regel innerhalb einiger Stunden zu Grunde, einige von ihnen begannen indes, allmählich zum gesunden Zustande zurückzukehren, aber der einmal verschwundene *Preyersche* Reflex kam nicht wieder zum Vorschein. Die oben geschilderten Vergiftungserscheinungen lösten sich selten nach nur einmaliger, sondern in der Regel nach 2–8 mal wiederholten Einspritzungen aus, selten aber gelangte der *Preyersche* Reflex ohne irgendwelche Intoxikationserscheinungen zum Schwunde. Die Funktion des Vestibularapparates zeigte in der Akme der Intoxikation, d. h. im Lähmungsstadium, herabgesetzte Reaktion auf die kalorischen- und die Drehreize, nachweislich aber keine Ausfall- oder Reizsymptome.

Histologische Befunde.

I. Gruppe: Tiere, bei denen relativ kurze Zeit nach dem Schwunde des *Preyerschen* Reflexes die Vitalfixierung vorgenommen wurde.

Ganglion spirale: Alle Versuchstiere liessen an den Spiralganglienzellen histologische Alterationen erkennen, individuell waren die pathologischen Veränderungen indes dem Grade nach sehr verschieden. Beim Tiere Nr. 5 wurden die Ganglienzellen spindelförmig umgestaltet; die *Nissl*-Körperchen in der Peripherie der Zellen zeigten fast gleich grosse Schollen wie bei der Kontrolle, aber solche im Zentrum des Zelleibes waren fein granulös zerstört, die Kerne lagen alle exzentrisch an einem Pole des Zelleibes, die Kernmembran und die Kernkörperchen waren unverändert (Fig. 2). Bei den Tieren Nr. 93, 8, 14, 57 war der

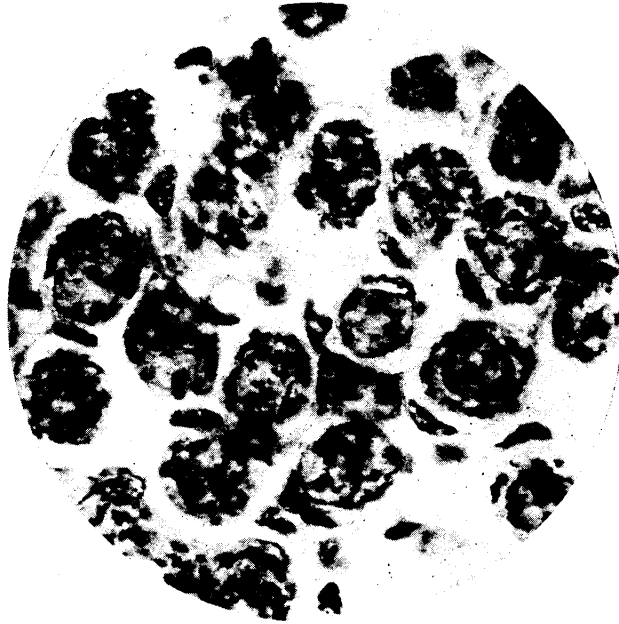


Fig. 1. Ganglion spirale des gesunden Meerschweinchens.
Niss'sche Färbung. Zeiss 7×90 , Ausz. 35.

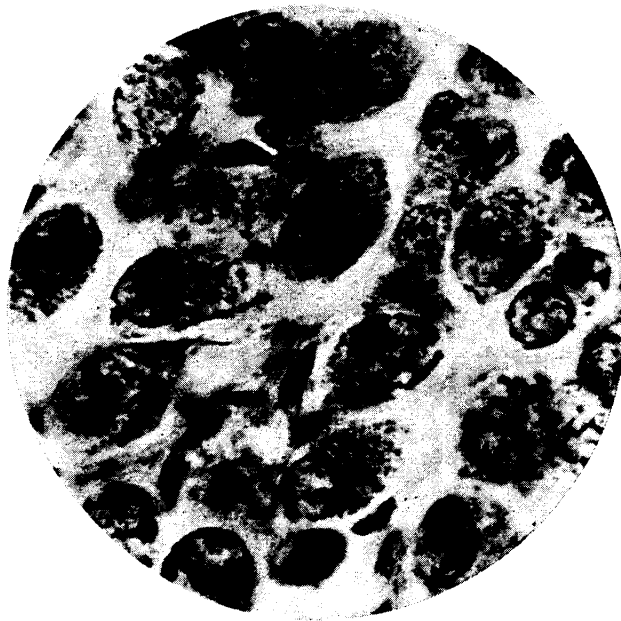


Fig. 2. Ganglion spirale des Tieres Nr. 5 (4 Tage nach dem Schwunde d. Hörreaktion). Färbung u. Vergrößerung wie bei Fig. 1. Die Ganglienzellen spindelförmig umgestaltet, die Kerne liegen alle exzentrisch.

Zelleib lang oval, spindelförmig verunstaltet, in der Grösse also sehr different, die *Niss*/körperchen stark zerstört und im Zentrum des Zelleibes ganz verschwunden, auch die in der Peripherie äusserst spärlich; in seltenen Fällen nur war der Zelleib so unklar, dass er den Eindruck erweckte, als ob er allein aus dem Kerne bestände. Bei den solchen Veränderungen unterworfenen Zellen waren auch ihre Kerne mittelmässig verkleinert und im allgemeinen tief gefärbt, sie fanden sich in der Regel exzentrisch an einem Pole des Zelleibes und ragten zuweilen mit ihrer grösseren Hälfte aus dem Zelleibe nach aussen hervor. Die Kernmembran und die Kernkörperchen waren undeutlich erkennbar, da sie sich nur sehr schwach gefärbt hatten (Fig. 3 u. 4).

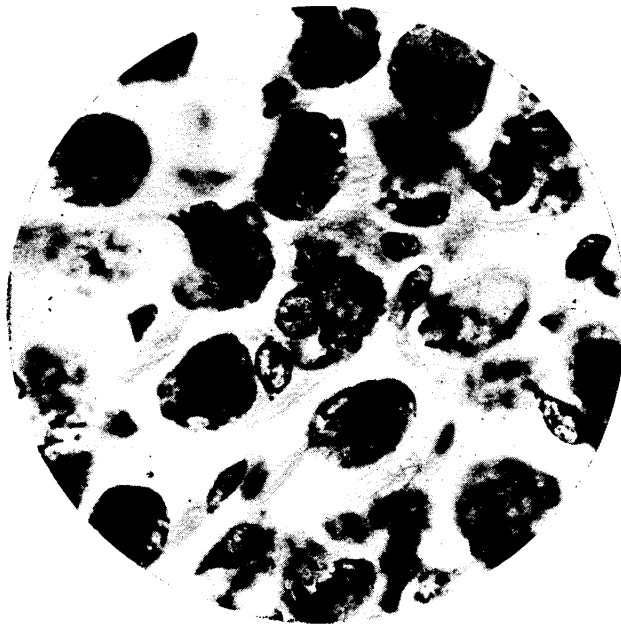


Fig. 3. Ganglion spirale des Tieres Nr. 93 (3 Tage nach dem Schwunde d. Hörreaktion). Färbung u. Vergrösserung wie bei Fig. 1. Der Zelleib unregelmässig verunstaltet.

Beim Tiere Nr. 6 und 40 war der Zelleib relativ leichtgradig verkleinert, die *Niss*/körperchen ganz verschwunden, nur hier und da in Form von staubförmigen Körnern vorhanden, der Zelleib also kaum gefärbt und durchsichtig. Dagegen waren die Kerne tief gefärbt, verkleinert, die Kernmembran geschrumpft auch die Kernkörperchen meist verschwunden (Fig. 5). Die Tiere Nr. 55, 15, 70, 10 zeigten einen bedeutend verkleinerten runden Zelleib, die *Niss*/körperchen waren infolge Mitfärbung der ungefärbten Bahnen des Protoplasma nicht deutlich

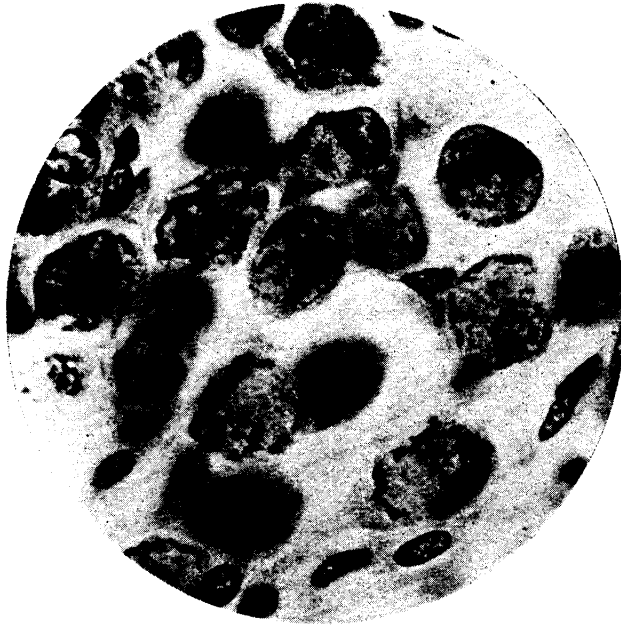


Fig. 4. Ganglion spirale des Tieres Nr. 8 (2 Tage nach dem Schwunde d. Hörreaktion). Färbung u. Vergrößerung wie bei Fig. 1. Die Nisslkörperchen fast geschwunden.

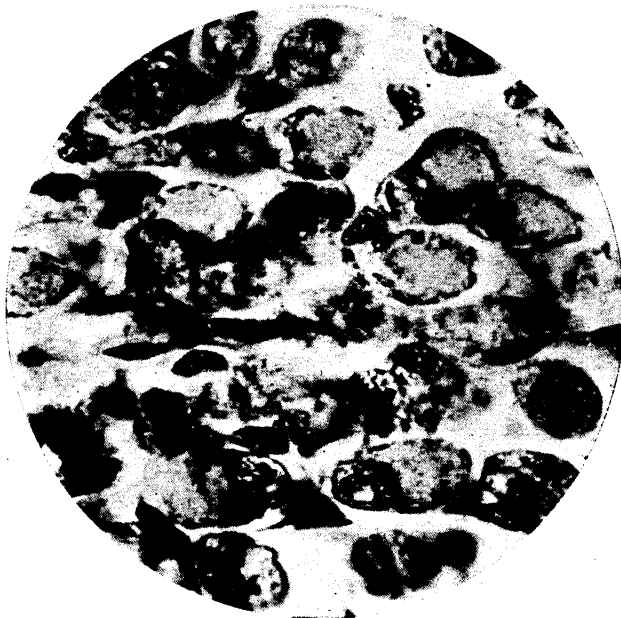


Fig. 5. Ganglion spirale des Tieres Nr. 40 (4 Tage nach dem Schwunde d. Hörreaktion). Färbung u. Vergrößerung wie bei Fig. 1. Der Zelleib eiförmig verunstaltet, die Nisslkörperchen ganz verschwunden.

sichtbar. Auch die Kerne und Kernkörperchen waren schwer wahrnehmbar (Fig. 6). Beim Tiere Nr. 2 war der Zelleib zum grossen Teile

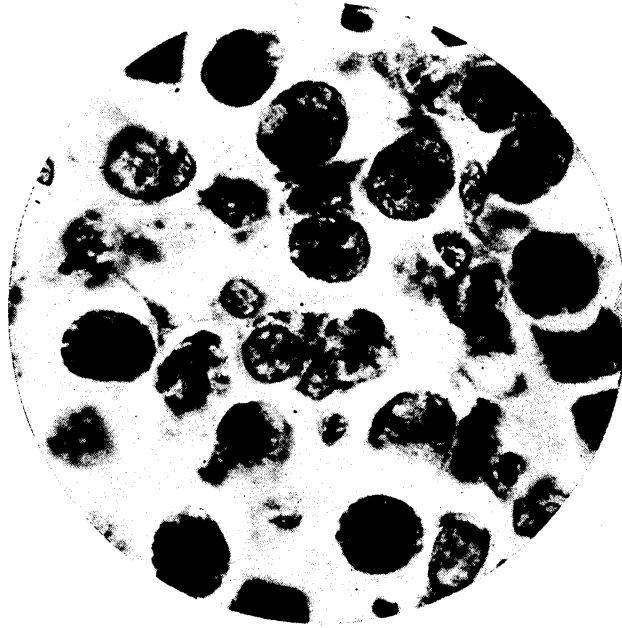


Fig. 6. Ganglion spirale des Tieres Nr. 10 (7 Tage nach dem Schwunde d. Hörreaktion). Färbung u. Vergrösserung wie bei Fig. 1. Die Ganglienzellen sklerotisch entartet.

zerstört, wobei seine Überbleibsel schwach gefärbt und staubförmig waren. Auch die der Zerstörung entgangenen Zellen waren hochgradig verkleinert, tief gefärbt und in Haufen angeordnet. Die Nisslkörperchen, der Nucleus und die Nucleoli liessen sich nicht von einander unterscheiden. Weitere auffallende Alterationen traten in die Erscheinung in Form einer erheblichen Erweiterung des Zellenmantels was ein starkes Grösserwerden der Pericellularräume zur Folge hatte. Diese Partie zeigte keine Tinktion und erweckte den Anschein, als ob sie eine Wasserblase wäre, in der die Überbleibsel des Zelleibes in Staubform suspendiert waren (Fig. 7). Wie oben beschrieben, sind die pathologischen Alterationen an den Spiralganglienzellen je nach den Tieren verschieden, aber in allen Schneckenwindungen ein und desselben Tieres ganz gleich stark. In diesen Ganglien kommen die Infiltration mit entzündlichen Zellen und Wucherung des interstitiellen Gewebes nicht vor.

N. cochlearis: Bei den Tieren Nr. 5 und 93 war die Markscheide der im Modiolus verlaufenden Nerverfasern erheblich zerstört, hier und

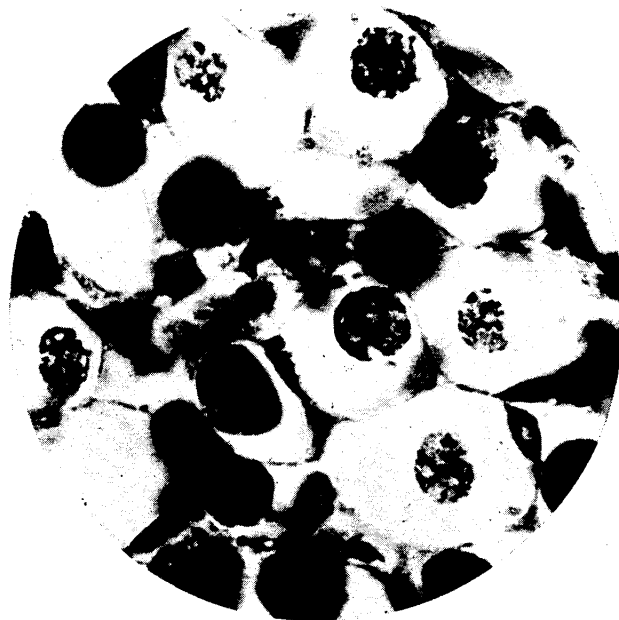


Fig. 7. Ganglion spirale des Tieres Nr. 2 (3 Tage nach dem Schwunde d. Hörreaktion). Färbung u. Vergrößerung wie bei Fig. 1. Der Zelleib zerstört und der Pericellularraum stark erweitert.

da zerklüftet und zahlreiche ausgeschiedene Myelinkugeln sichtbar. Auch die Fasern in dem *Rosenthalschen* Kanäle und der *Lamina spiralis ossea* liessen gleiche Befunde erkennen, die aber leichteren Grades waren als die vorigen (Fig. 9). Auch bei anderen Tieren waren die Nervenfasern in allen Teilen mit Befunden wie Quellung, Varixbildung, Zerklüftung etc. versehen, die aber sehr zerstreut und im allgemeinen schwachen Grades waren.

Schnecke: Die umgebenden Knochenwände waren stets in allen Fällen normal; im peri- und endolymphatischen Raume gab es keine Blutung oder entzündliche Produkte.

Corti'sches Organ: Die Epithelzellen des *Corti'schen* Organs weisen bei allen Versuchstieren graduell verschiedene pathologische Veränderungen auf. Die Tiere 55 und 57 liessen Folgendes erkennen: Die Haarzellen des Organon *Cortii* sind in der Kontur unklar, die Kerne aber noch erhalten und die Stützzellen nicht im geringsten pathologisch alteriert. Bei den Tieren Nr. 5, 18 und 40 waren die inneren und äusseren Haarzellen angeschwollen und in der Gestalt ganz undeutlich, ihre Kerne maulbeerförmig geschrumpft, mit Hämatoxylin stark färbbar, zuweilen fein granulös zerstört oder ganz verschwunden, die Stützzellen pathologisch aber kaum verändert. Bei den Tieren Nr. 8, 6 und 14



Fig. 8. Nervenfaser im Modiolus eines gesunden Meer-schweinchens. Markscheidenfärbung durch die sekundäre Osmierung. Zeiss 7×20 , Ausz. 40.



Fig. 9. Nervenfaser im Modiolus des Tieres Nr. 5 (4 Tage nach dem Schwunde d. Hörreaktion). Färbung u. Vergrößerung wie bei Fig. 8. Ausscheidung d. zahlreichen Myelinkügelchen.

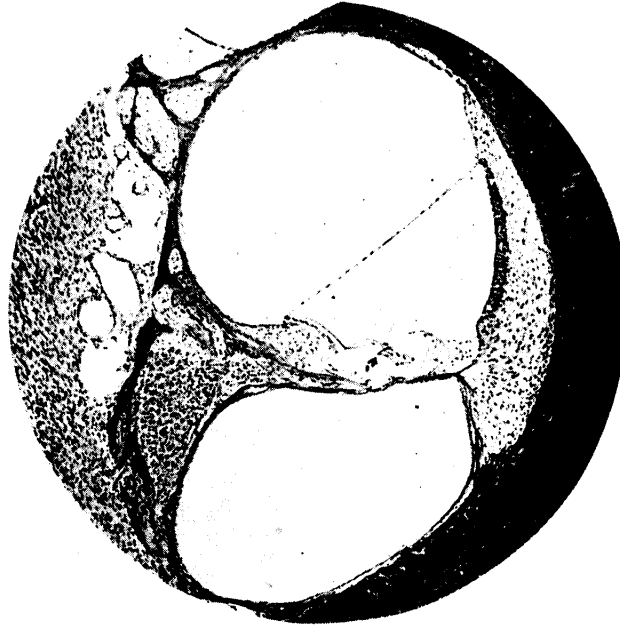


Fig. 10. *Cortisches Organ* d. gesunden Meerschweinchens. Häm. Eos. Färbung. Zeiss 5×10 , Ausz. 25.

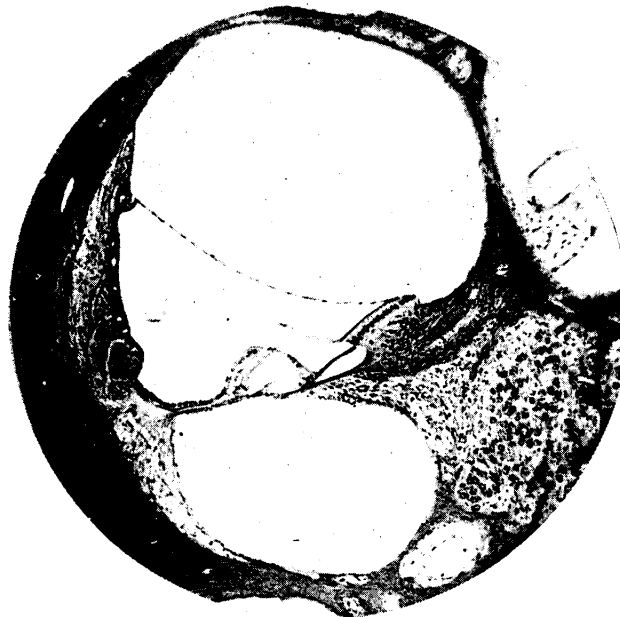


Fig. 11. *Cortisches Organ* d. Tieres Nr. 8 (1 Tag nach dem Schwunde d. Hörreaktion). Färbung u. Vergrößerung wie bei Fig. 10. Die Sinneszellen ganz verloren, das *Cortische Organ* morphologisch aber noch gut erhalten.

zeigte sich Folgendes: Mit den inneren und äusseren Sinneszellen zusammen wurden die *Deitersschen*-, *Pfeiler*- und inneren Stützzellen hintereinander zerstört, auch die Kerne waren verschwunden, die anderen Stützzellen aber ohne Veränderungen und das *Cortische Organ* morphologisch gut erhalten (Fig. 11). Die Tiere Nr. 70 und 2 liessen Folgendes erkennen: die *Hensenschen*-, *Pfeiler*- und *Claudiusschen* Zellen waren schliesslich auch degeneriert, infolgedessen das Organon *Cortii* hügelartig deformiert, der Tunnelraum ganz verschwunden (Fig. 12).

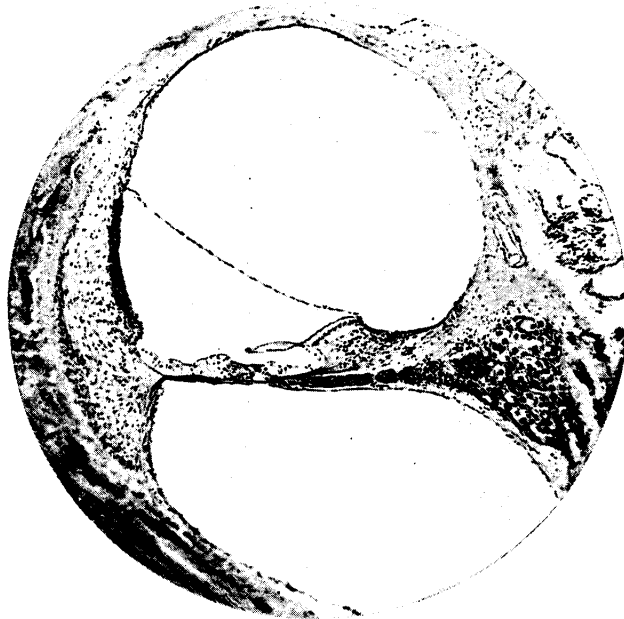


Fig. 12. *Cortisches Organ* d. Tieres Nr. 70 (13 Tage nach dem Schwunde d. Hörreaktion). Färbung u. Vergrösserung wie bei Fig. 10. Hügelartige Umgestaltung des *Cortischen Organes*.

Stria vascularis: Von den Versuchstieren der I. Gruppe liessen 7 in der Gegend der *Stria vascularis* keine, die anderen 6 aber auffallende pathologische Alterationen erkennen. Bei den Tieren Nr. 40 und 6 war die Epithelschicht der *Stria vascularis* somit fast strukturlos geworden; unter ihnen wiesen einige entartete Kerne auf, und am freien Rande schieden sich zahlreiche Zellen aus, die als die desquamierten Epithelien gelten konnten. Das Lumen der Kapillaren war indes gut erhalten, auch die Endothelzellen intakt (Fig. 13). Die Tiere Nr. 8, 55 und 10 zeigten Folgendes: Die Epithelschicht der *Stria vascularis* ist angeschwollen, alle Zellen sind völlig unscharf begrenzt, hier und da Rückenbildung vorhanden, die Kerne auch auffallend vermindert. Am

freien Rande der Stria vascularis zeigt sich die Ausscheidung mehrerer abgelöster Epithelzellen (Fig. 14). Beim Tiere 93 war die Epithelschicht der Stria vascularis bedeutend zerstört, die Epithelzellen hier und da defekt, wo eine grosse Rückenbildung auftrat (Fig. 15).

Die *Reissnersche* Membran war bei den Fällen, die in der Gegend der Stria vascularis keine Veränderung zeigten, gut gespannt, auch die Membrana tectoria normal gelagert und morphologisch nicht alteriert, aber in 6 in der Gegend der Stria vascularis mit pathologischen Veränderungen versehenen Fällen war die Membrana *Reissneri* in allen Windungen stark gesenkt, das Lumen des Ductus cochlearis erheblich verengt oder ganz verschwunden; auch die Membrana tectoria war stark abgeplattet und haftete dicht am *Cortischen* Organe (Fig. 13, 14, 15).

Wie oben geschildert, waren die pathologischen Alterationen der Schnecke je nach dem Tiere different, aber die Befunde an ein und demselben Tiere in allen Windungen beinahe gleich. Der Sulcus spiralis externus et internus, Limbus spiralis und das Ligamentum spirale waren in allen Fällen normal, auch der Aquaeductus cochleae mit normalen retikulären Geweben angefüllt.

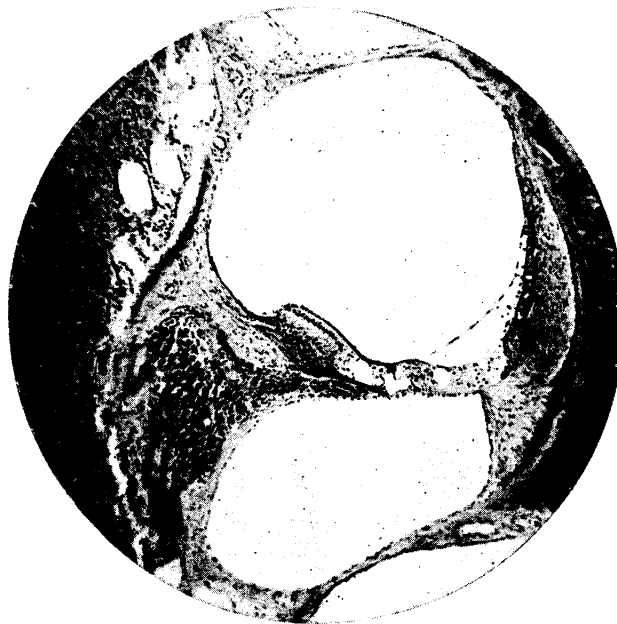


Fig. 13. Zweite Schneckenwindung d. Tieres Nr. 6 (6 Tage nach dem Schwunde d. Hörreaktion) Färbung u. Vergrösserung wie bei Fig. 10. Die Stria vascularis fast strukturlos, die Membrana *Reissneri* stark gesenkt.

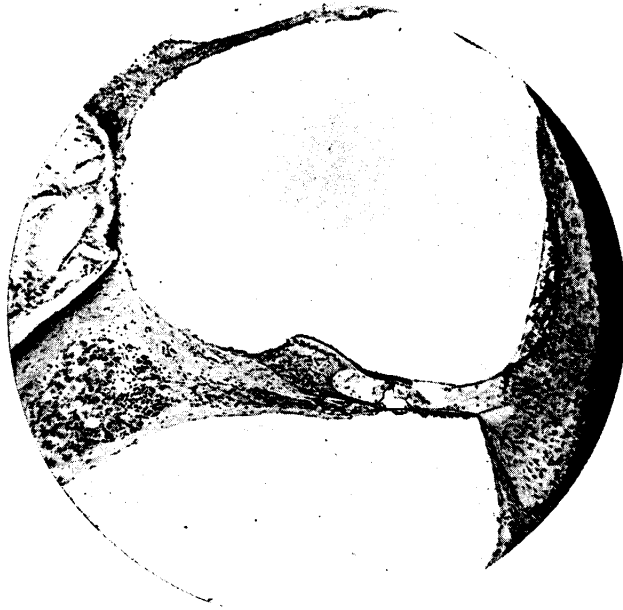


Fig. 14. Basale Schneckenwindung des Tieres Nr. 55 (2 Tage nach dem Schwunde d. Hörreaktion). Färbung u. Vergrößerung wie bei Fig. 10. Anschwellung der Stria vascularis und Einsenkung der *Reissnerschen* Membran.

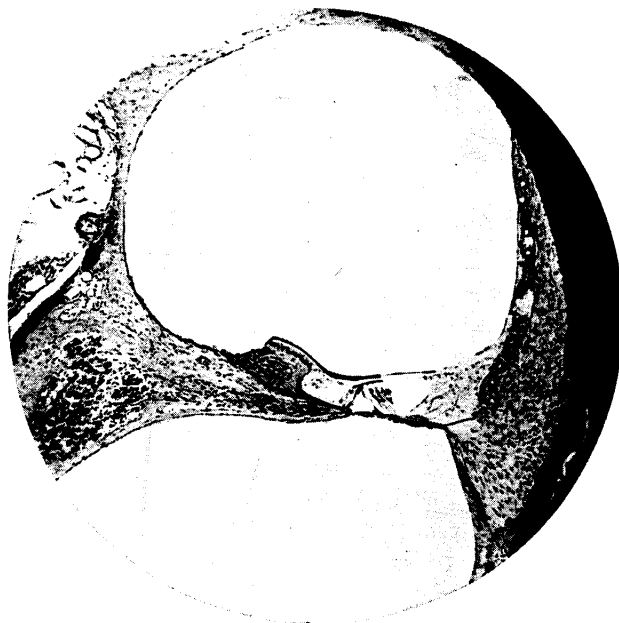


Fig. 15. Basale Schneckenwindung des Tieres Nr. 93 (2 Tage nach dem Schwunde d. Hörreaktion). Färbung u. Vergrößerung wie bei Fig. 10. Die Stria vascularis merklich zerstört, die *Reissnersche* Membran kollabiert.

Vorhof und Bogengänge: Die Markscheide des N. vestibularis war in allen Fällen prachtvoll, auch die Ganglienzellen gut erhalten. Der Innenraum des Sacculus, Utriculus und der Bogengänge normal erhalten, ferner die Cristae et Maculae staticae intakt. Der Sacculus endolymphaticus war unverändert.

N. facialis: nirgends entartet noch zerstört, die Zellen des Ganglion geniculi intakt.

Nervenzellen des Rückenmarks und der Hirnrinde: Aus einem Teile des Schläfenlappens und Rückenmarkes von 4 Tieren, bei denen die Nervenzellen des Ganglion spirale stark alteriert waren, wurden Paraffinschnitte angefertigt und nach Nissls Methode gefärbt; dabei liessen sich bei ihnen allen keine pathologischen Veränderungen nachweisen.

Der äussere Gehörgang und das Trommelfell waren normal, die Paukenhöhle leer und die Schleimhaut ohne Blutung, Entzündung etc..

II. Gruppe. Tiere die nach dem Schwunde des Hörreflexes längere Zeit am Leben gelassen wurden.

Ganglion spirale: Bei einem Tiere, das nach dem Schwunde der Preyerschen Reaktion 2 Monate am Leben blieb (Nr. 41), waren die Ganglienzellen unregelmässig verunstaltet und die Nisslkörperchen auffallend vermindert; infolgedessen war der Zelleib im allgemeinen blass, auch die Nucleoli meist destruiert. Beim Tiere 3 Monate nach Schwund der Reaktion (Nr. 1) waren die Ganglienzellen in hohem Grade, d. h. ungefähr auf die Hälfte, vermindert, die Nisslkörperchen ganz feinkörnig zerstört und gar keine von ihnen deutlich sichtbar, auch die Nuclei sehr dünn tingiert, die Nucleoli grösstenteils verschwunden (Fig. 16). Beim Tiere 4 Monate nach Schwund der Reaktion (Nr. 11) zeigte sich Folgendes: Ganglienzellen in der Basalwindung mehr oder minder zurückbleibend, aber in der zweiten und der weiter oben liegenden Windungen sehr zurückgegangen und auch die zurückbleibenden hochgradig entartet. Das Tier 5 Monate nach Schwund der Reaktion (Nr. 7) liess Folgendes erkennen: Ganglienzellen in allen Windungen beinahe verschwunden, der Rosenthalsche Kanal geleert (Fig. 21).

N. cochlearis: Beim Tiere Nr. 41 war die Markscheide im allgemeinen in der Färbbarkeit bedeutend herabgesetzt, die Fasern wiesen überall Degenerationerscheinungen auf; dieser Befund war an der Lamina spiralis ossea am auffallendsten. Das Tier Nr. 1 zeigte noch erheblichere pathologische Alterationen als das vorige: Die Fasern in der Lamina spiralis ossea und dem Rosenthalschen Kanale waren etwas reduziert. Dies war beim Tiere Nr. 11 in hohem Masse der Fall, und

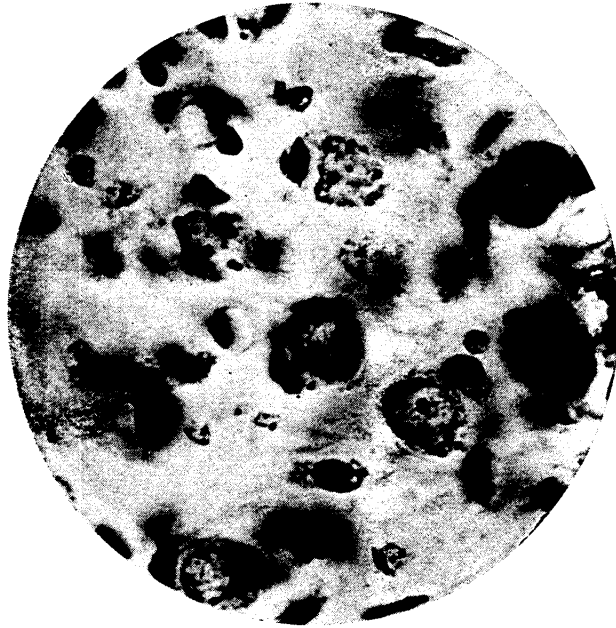


Fig. 16. Ganglion spirale des Tieres Nr. 1 (3 Monate nach dem Schwunde d. Hörreaktion). Färbung u. Vergrößerung wie bei Fig. 1. Hochgradige Atrophie des Ganglion spirale.

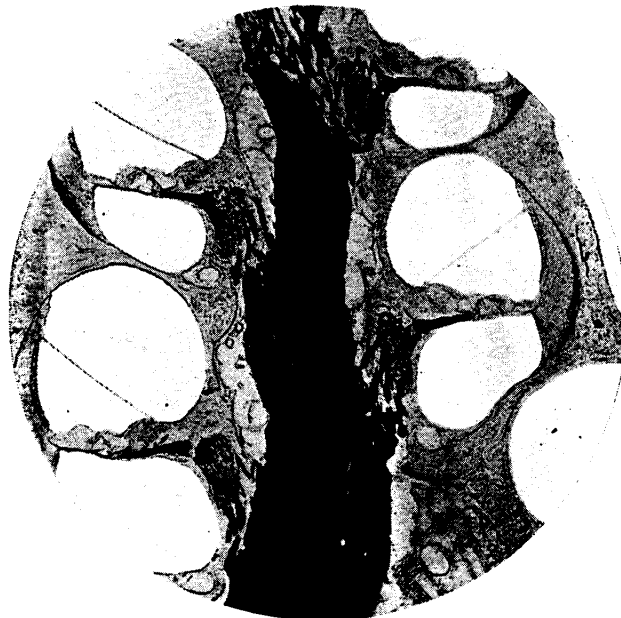


Fig. 17. Schnecke des gesunden Meerschweinchens. Markscheidenfärbung. Zeiss 5 $\times$ mikrop. f. 2, Ausz. 24.

auch die Fasern im Modiolus waren atrophiert sowie anscheinend ohne normales Markscheidenbild. Beim Tiere Nr. 7 wiesen die Fasern in der Lamina spiralis ossea und dem *Rosenthalschen* Kanäle fast völligen Schwund auf, selbst solche im Modiolus eine bedeutende Abnahme, aber in keinem Falle proliferiertes Interstitialgewebe (Fig. 18 u. 19).

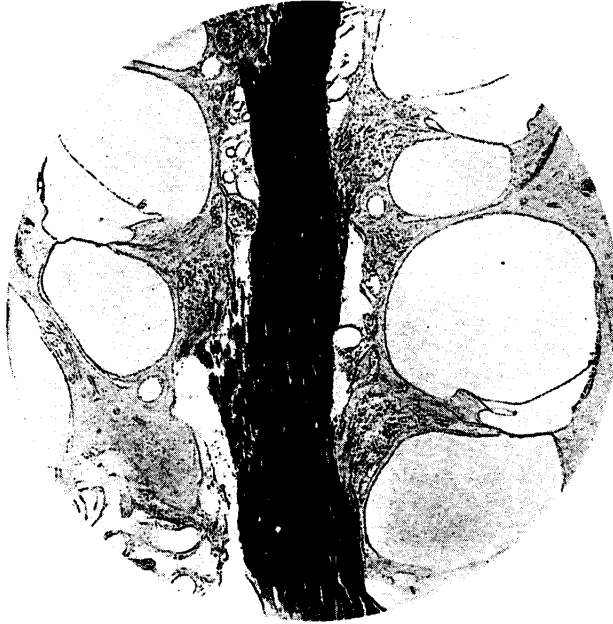


Fig. 18. Schnecke des Tieres Nr. 7 (5 Monate nach dem Schwunde der Hörreaktion). Färbung u. Vergrößerung wie bei Fig. 17. Die Nervenfasern in der Spiralplatte und dem *Rosenthalschen* Kanäle völlig geschwunden.

Schnecke: Beim Tiere Nr. 41 waren im *Cortischen* Organe die Sinneszellen, die *Deitersschen* und inneren Stützzellen ganz verschwunden, nur ihre Kerne teilweise sichtbar; die *Hensenschen* und *Claudiusschen* Zellen sowie die Epithelzellen des Sulcus spiralis internus et externus relativ gut konserviert, der Tunnelraum deformiert und die hier verlaufenden Nervenfasern gar nicht wahrnehmbar. Das Tier Nr. 1 zeigte Folgendes: Das *Cortische* Organ war in der Basal- und der zweiten Windung ganz umgeformt und hügelartig (Fig. 20), in der dritten Windung im Umriss aber beinahe erhalten. Beim Tiere Nr. 11 zeigte sich Folgendes: Am rechten Ohre behielt das *Cortische* Organ in der Basal- und Spitzenwindung die *Hensenschen* und Pfeilerzellen, seine Epithelzellen waren in den anderen Windungen aber ganz verschwunden. Am rechten Ohre waren in allen Windungen sämtliche Epithelzellen des *Cortischen* Organes in Verlust geraten. Beim Tiere Nr. 7 war

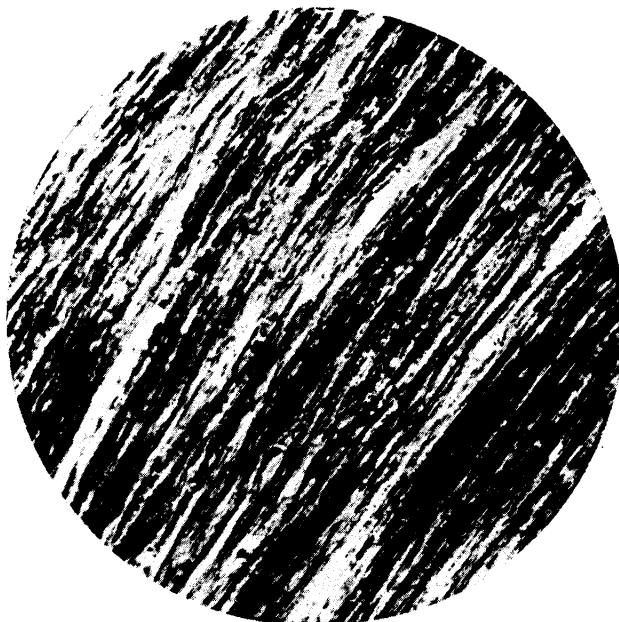


Fig. 19. Nervenfasern im Modiolus des Tieres Nr. 7 (5 Monate nach dem Schwunde d. Hörreaktion). Färbung und Vergrößerung wie bei Fig. 8.

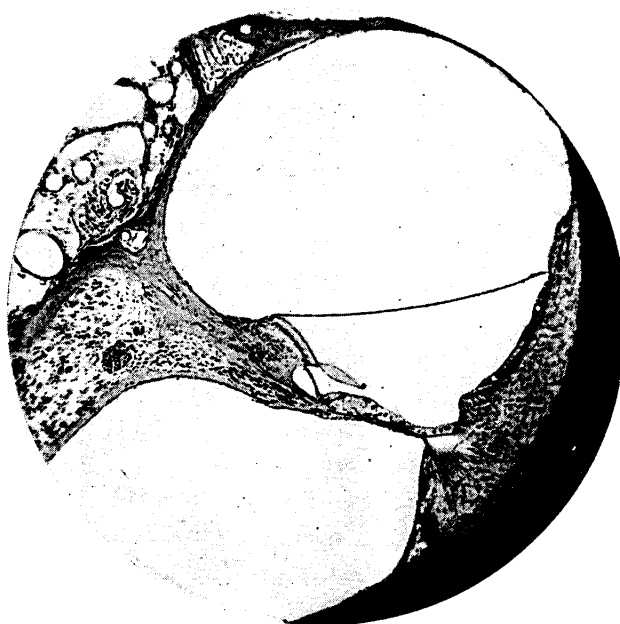


Fig. 20. Cortisches Organ des Tieres Nr. 1 (3 Monate nach dem Schwunde d. Hörreaktion). Färbung und Vergrößerung wie bei Fig. 10. Das Ganglion spinale und das Sinnesorgan stark atrophiert.

Folgendes erkennbar: Das *Cortische Organ* des linken Ohres war in sämtlichen Windungen völlig verschwunden, es blieb hier also nur die Basalmembran. Rechts zeigte sich fast dasselbe Bild wie links (Fig. 21).

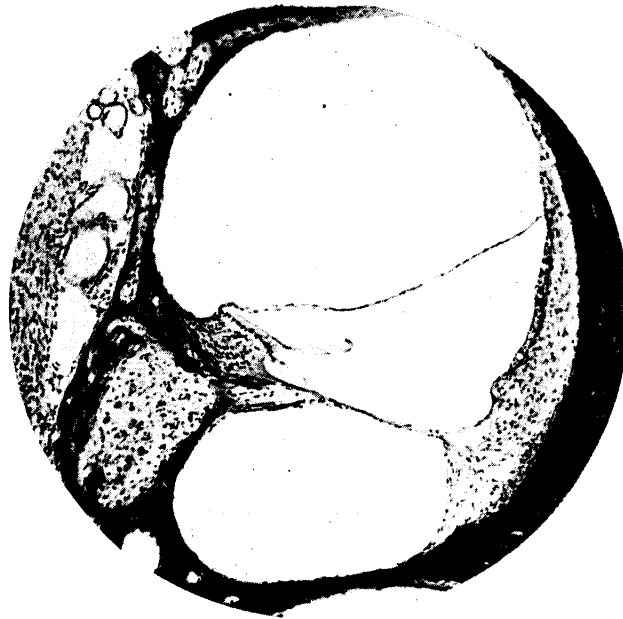


Fig. 21. *Cortisches Organ* des Tieres Nr. 7 (5 Monate nach dem Schwunde d. Hörreaktion). Häm.-Eos. Färbung Zeiss 5 × 7 Ausz. 30. Das *Cortische Organ* ganz verschwunden, der *Rosenthalsche Kanal* fast geleert.

Die *Membrana Cortii* war bei allen Tieren (ausser am rechten Ohre des Tieres Nr. 11) gut erhalten, auch die *Membrana Reissneri* im allgemeinen gut gespannt, wenn sie auch hier und da leicht heruntergesunken und wellenförmig gekrümmt war. Der *Limbus spiralis*, das Epithelium der *Stria vascularis* und das *Ligamentum spirale* nicht abnorm. Nur beim Tiere Nr. 11 war am rechten Ohre die Epithelschicht der *Stria vascularis* deutlich atrophiert, auch die Kerne bedeutend vermindert. Im Basalteile der Epithelschicht zeigte sich besonders eine Anhäufung von zahlreichen Pigmentkörnern, und in diesem Falle war das Kapillarlumen gut erhalten und seine Endothelzellen nicht degeneriert. Die *Reissnersche Membran* äusserst gesenkt und das Lumen des *Ductus cochlearis* ganz verschwunden. Die *Membrana tectoria* abgeplattet und nur in Streifenform erkennbar (Fig. 22). Das *Spatium endo- et perilymphaticum* war in allen Fällen klar, der *Aquaeductus cochleae* ebenfalls normal.



Fig. 22. Cortisches Organ des Tieres Nr. 11 (4 Monat nach dem Schwunde d. Hörreaktion). Färbung u. Vergrößerung wie bei Fig. 21. Vollkommener Schwund des Sinnesorgans und des Ductus cochlearis.

Vorhof und Bogengänge: N. vestibularis und sein Ganglion ohne Degenerationsbefunde. Das Lumen des endo- und perilymphatischen Raumes war gut erhalten und frei von pathologischen Produkten. Die Cristae et Maculae staticae zeigten ein normales Bild. N. facialis und Ganglion geniculi zeigten in allen Fällen nichts Abnormes.

Zusammenfassung.

Ziehe ich die in den obigen Kapiteln dargelegten Versuchsergebnisse zusammengefasst in Betracht, so ergibt sich Folgendes: Bei der Anwendung einer bestimmten Dose Atoxyl an Meerschweinchen fallen das äussere und Mittelohr, der Vorhof und die Bogengänge keinen, der N. cochlearis und sein Endorgan aber bestimmten pathologischen Veränderungen anheim. Im Folgenden will ich die an den Versuchstieren in allen Labyrinthteilen nachgewiesenen histologischen Veränderungen kurz zusammengefasst schildern und sie gleichzeitig den in der bisherigen Literatur niedergelegten Befunden vergleichend gegenüberstellen:

A. Beobachtungen an Tieren kurz nach dem Schwunde der Hörreaktion.

Ganglion spirale: Bei den verschiedenartigen Labyrinthkrankungen werden im allgemeinen die daselbst befindlichen Ganglienzellen bekanntlich gern in Mitleidenschaft gezogen. Auch bei meinen Versuchen liessen sich verschiedene Alterationen nachweisen. An leichten Veränderungen fand ich Verunstaltung des Zelleibes, Zerstörung und Schwund der *Nissl*-Körperchen, Verkleinerung und Verlagerung der Kerne; aber an hochgradigen begegnete ich einer starken Verkleinerung tiefer Färbung des Zelleibes und Verwandlung in kleine runde Klumpen bis zur schliesslichen völligen Zerstörung. *Blau* stellte Versuche mit *Solutio arsenicalis Fowleri* bei Meerschweinchen an und fand das Protoplasma der Zellen des Ganglion spirale et vestibuli zerstört, besonders die *Nissl*-Körperchen; einzelne Zellen waren ganz ausgefallen, und es fanden sich Ansammlungen von Lymphoidzellen. Da er bei seinen Untersuchungen indes niemals die Durchspülungsmethode benutzt hat, muss man bezweifeln, ob seine Befunde wirklich durch die Vergiftung mit dem betreffenden Mittel bedingt sind oder sich nur als postmortale Veränderung darstellen. *Schröder* u. *Hinsberg*, die den Einfluss verschiedener Mittel auf den N. acusticus erforschten, äusserten sich dahin, dass die sonst auf das Ganglion spirale beschränkten Zellveränderungen sich auch im Grosshirn und Rückenmark vorfinden. Sie waren indes bei meinen sämtlichen Versuchstieren ausschliesslich auf die Spiralganglienzellen beschränkt und wurden von niemandem an den Nervenzellen des Ganglion vestibuli et geniculi beobachtet. Auch an Tieren mit stark veränderten Spiralganglienzellen (Nr. 2, 55, 10 u. 70) liessen sich an den Hirnrinden- und Rückenmarkszellen keine pathologischen Veränderungen wahrnehmen.

Nervus cochlearis: Von den Versuchstieren zeigten zwei an den Nervenfasern eine bedeutende Zerstörung, Zerklüftung und Ausscheidung von zahlreichen Myelinkügelchen. Auch die anderen Fälle liessen an der Markscheide Degenerationsbefunde wie Anschwellung, Einschnürung, Varixbildung etc. erkennen, die aber im allgemeinen geringgradig und sehr zerstreut vorhanden waren.

Cortisches Organ: Auch dieses Organ war je nach den Tieren verschieden stark verändert, in leichtem Grade nur die Sinneszellen; die Stützzellen wiesen fast ein normales Bild auf, während sie auch dann und wann hochgradigen Alterationen unterworfen waren und gestaltlos wurden, was naturgemäss eine bedeutende Deformierung des *Corti*'schen Organs zur Folge hatte.

Stria vascularis: Über die pathologischen Veränderungen des inneren Ohres durch Vergiftung sind zwar sehr häufig schon Mitteilungen gemacht worden, über solche der Stria vascularis aber noch

nicht. Im Verlaufe meiner Untersuchungen konnte ich nun an der Epithelschicht eine auffallende Entartung und Zerstörung feststellen. In solchen Fällen war die *Reissnersche* Membran in allen Windungen stark hinuntergesunken, der Innenraum des Ductus cochlearis infolgedessen sehr verengert oder ganz verschwunden. Zieht man den Entstehungsvorgang dieser Senkung in Betracht, so erleiden, da bei den pathologischen Alterationen der Stria vascularis die Endolympe in der Sekretion gestört, der Druck im Ductus cochlearis dadurch bedeutend herabgesetzt wird, der im perilymphatischen Raume dagegen unverändert bleibt, die die beiden Räume begrenzende *Reissnersche* und Basilarmembran einen bestimmten Druck. Letztere wird in ihrer Lage nicht verändert, während erstere vermutlich wegen ihrer Zartheit leicht nach dem Raume mit niedrigerem Drucke hinabgedrückt wird. Hierüber will ich bei einer anderen Gelegenheit berichten. Derartige Labyrinthveränderungen, über die wir noch keine literarischen Angaben besitzen, wurden erst durch meine Studien bestätigt. Sehr bemerkenswert ist es, dass solche Befunde bei 6 unter 13 Versuchstieren nachgewiesen werden konnten. Aber die Veränderungen der Stria vascularis bei meinen Versuchen zeigten sich hauptsächlich nur an solchen Tieren, die nur kurze Zeit nach der Gehörstörung am Leben blieben. An 4 Tieren der zweiten Gruppe setzten im Labyrinth auffallende Alterationen ein, die Degenerationen der Stria vascularis jedoch nur in einem Falle; somit vermögen die betreffenden Veränderungen vielleicht nur bei starker Intoxikation eintreten.

Ferner erforschte ich hierauf die wechselseitige Beziehung zwischen den oben besprochenen Veränderungen und fand, dass in zahlreichen Fällen die Veränderungen der Ganglienzellen und des Sinnesorganes graduell fast gleichen Schritt hielten, dass solche aber bei ben Tieren Nr. 55 und 10 an den Ganglienzellen am intensivsten waren, während sie bei den Tieren Nr. 15 u. 8 an den Sinnesorganen bei weitem stärker als an den Ganglienzellen auftraten, nur dass sie an den Nervenfasern im allgemeinen leichteren Grades waren als an den ersteren beiden Teilen. Weiter waren an den Tieren, die an der Stria vascularis Veränderungen zeigten, am nervösen Apparate in der Regel bedeutende Alterationen zu beobachten, aber beim Tiere Nr. 93 waren, wenn bei ihm auch merkliche Zerstörungen aufwies, das *Cortische* Organ und die Ganglienzellen nur in leichtem Grade entartet.

B. Beobachtungen an Tieren, die nach der Gehörstörung längere Zeit am Leben blieben.

Es fragt sich nun, welchem Schicksal die Labyrinthgewebe, die, wie oben erwähnt, pathologisch verändert sind, nach Ablauf einer längeren Zeit anheimfallen. Die Lösung dieser Frage ist nicht nur für die

Pathologie des Labyrinthes von grossem Interesse, sondern auch klinisch von Wichtigkeit. Hierüber habe ich an 4 Tieren, die ich 2 bis 5 Monate nach Schwund des *Preyerschen* Reflexes am Leben liess, Untersuchungen angestellt. Aus einer kurzen Zusammenfassung der erzielten Befunde ersieht man, dass auch beim Tiere 2 Monate nach Schwund des Reflexes alle Gewebe eine leichtgradige degenerative Atrophie aufwiesen, nach 3 Monaten die Spiralganglienzellen aber fast auf die Hälfte reduziert, auch das *Cortische* Organ hügelartig verunstaltet und die Cochlearisfasern in der Peripherie vermindert wurden. Nach 5 Monaten kamen die Spiralganglienzellen zum beinahe gänzlichen Schwunde, vom *Cortischen* Organe blieb nur die Membrana basilaris zurück, die Cochlearisfasern in der Lamina spiralis ossea und des *Rosenthalschen* Kanales verschwanden fast völlig, auch die Fasern im Modiolus fielen einer bedeutenden degenerativen Atrophie anheim. Ferner trat beim Tiere Nr. 11 am rechten Ohre nicht nur die degenerative Atrophie des Nervenapparates ein, sondern die Epithelschicht der der Stria vascularis verfiel ebenfalls der Entartung, die *Reissnersche* Membran unterlag einer enormen Senkung, wodurch der Ductus cochlearis seines Innenraumes gänzlich beraubt wurde. Eine solch eigentümliche Labyrinthdegeneration ist wohl auf die Störung der Endolymphsekretion zurückzuführen.

Schlüsse.

1. Bei Anwendung einer bestimmten Dose von Atoxyl an Meer-schweinchen wird bei einer bestimmten Zahl von ihnen eine Gehörstörung hervorgerufen.
2. Dabei sind die pathologischen Veränderungen des Gehörorgans auf das Labyrinth beschränkt, das äussere und das Mittelohr zeigen indes nichts Abnormes.
3. Das Atoxyl befällt unmittelbar die Cochlearisfasern, Spiralganglienzellen, das *Cortische* Organ und die Stria vascularis, der hauptsächlichste Angriffspunkt ist bei den einzelnen Tieren aber verschieden.
4. Bei den Tieren, die ich nach einer durch Atoxylvergiftung bedingten Gehörstörung lange am Leben gelassen habe, fallen der N. cochlearis und sein Endorgan einer allmählichen degenerativen Atrophie anheim; beim Tiere 5 Monate nach der Gehörstörung verschwinden das *Cortische* Organ und der peripherische Teil des Cochlearisneuron fast völlig.
5. Wird die Stria vascularis pathologisch verändert, so sinkt die *Reissnersche* Membran allmählich hinunter, bis der Ductus cochlearis schliesslich seinen Innenraum ganz verliert.

6. Der N. vestibularis und sein Endorgan zeigen keine pathologischen Veränderungen.

Zum Schlusse erlaube ich mir, Herrn Prof. Dr. *Tanaka* für seine freundliche Anleitung meinen herzlichsten Dank auszusprechen. Ebenso möchte ich gegenüber Herrn Assist. Prof. Dr. *D. Oda* meinen besten Dank für seine wertvollen Ratschläge zum Ausdrucke bringen.

Literatur.

- ¹ *Alagna*, Beitr. z. normalen u. pathologischen Histologie der Ganglienzellen des Acusticus. Zeitschr. f. Ohrh. Bd. 56. 1909. — ² *Akamatsu*, Über die Giftwirkung des Chenopodiumöles auf das Gehörorgan. *Japanica Centra Revuo Medicinæ*. Bd. 12. Nr. 19. 1915 (Japanisch). — ³ *Beck*, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss von Bakterientoxinen und Giften auf das Gehörorgan. Zeitschrift für Ohr und die Krankheiten der Luftwege. Bd. 68. 1913. — ⁴ *Biau*, Experimentelle Studien über die Wirkung der Sol. arsen. Fowleri auf das Gehörorgan. Arch. f. Ohrenh. Bd. 65. 1905. — ⁵ *Derselbe*, Experimentelle Studien über die Veränderungen im Gehörorgan nach Vergiftung mit salicylsäurem Natrium. Arch. f. Ohrenhk. Bd. 61. 1904. — ⁶ *Haike*, Experimentelle Untersuchungen zur Kenntnis der Wirkung des Natrium salicylicum und des Aspirins auf das Gehörorgan. Arch. f. Ohrenhk. Bd. 63. 1904. — ⁷ *Hosoya*, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Nikotins auf das Gehörorgan. Japanische Zeitschr. f. Oto- Rhino- u. Laryng. Bd. 19. 1913 (Japanisch). — ⁸ *Kirchner*, Über die Wirkung von Chinin und Salicylsäure auf das Gehörorgan. Berlin. Klin. Wochenschr. Nr. 49. 1881. — ⁹ *Nakamura*, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Ethyl- und Methylalkohols auf das Gehörorgan. Passow's Beitr. Bd. 8. 1916. — ¹⁰ *Oka*, Über die Ascuridol-Vergiftung. Japanische Zeitschr. f. Oto- Rhino- Laryng. Bd. 33. 1927 (Japanisch). — ¹¹ *Orembowski*, Die Veränderungen im Gehörorgan bei der Vergiftung mit Chinin und salicylsäurem Natron. Arch. f. Ohrenhk. Bd. 88. 1912. — ¹² *Schröder-Hinsberg*, Zur Frage der spezifischen Wirkung des Chinins auf das Ganglion spinale. Zeitschrift für Ohr und die Krankheiten der Luftwege. Bd. 73. 1916. — ¹³ *Tanaka*, Experimentelle Studien über den Einfluss der Salicylsäure und des Chinins auf den N. Acusticus. Okayama Igakkai Zasshi. Nr. 394. 1922 (Japanisch). — ¹⁴ *Tadokoro*, Experimentelle Studien über die Veränderungen im Gehörorgan nach Vergiftung mit Atoxyl. Japanische Zeitschr. f. Oto- Rhino- u. Laryng. Bd. 17. 1911 (Japanisch). — ¹⁵ *Wada*, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss des Chenopodiumöles auf das Gehörorgan. Tohoku Igaku Kaiho. Nr. 76. 1915 (Japanisch). — ¹⁶ *Wittmaack*, Beitr. zur Kenntnis der Wirkung des Chinins auf das Gehörorgan. Pflüger's Arch. f. d. gesamte Physiologie. Bd. 95. 1903. — ¹⁷ *Derselbe*, Der Angriffspunkt des Chinins im Nervensystem des Gehörorgans. Pflüger's Arch. f. d. gesamte Physiologie. Bd. 95. 1903. — ¹⁸ *Derselbe*, Über die Wirkung des Chinins im Gehörorgan. Passow's Beitr. Bd. 12. 1919. — ¹⁹ *Zytowitsch*, Klinische Formen der Alkoholneuritis. Ref. im Arch. f. Ohrenhk. Bd. 88. 1912.