

# Sonderdruck

aus „Kleintierpraxis“ 20. Jahrgang, Heft Nr. 4, Seite 131–136 (1975)

Verlag M. & H. Schaper, 3 Hannover, Grazer Straße 20 – Druck: Hagemann-Druck, 32 Hildesheim

---

Aus der Medizinischen Tierklinik der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München; Vorstand: Professor em. Dr. Dr. h. c. K. Ullrich

## **Untersuchungen über die Wirkung organspezifischer Substanzen auf die Spätfolgen der im Experiment geschädigten Lebern von Albinoratten**

Von Birgit W i g g e

### **Einleitung**

Die Therapie mit organspezifischen Substanzen hat als Zellulartherapie und der daraus von THEURER (1950) entwickelten cytoplasmatischen Therapie in den letzten Jahren zunehmend Eingang in die humanmedizinische Praxis gefunden.

Ihre Anwendung in der Tiermedizin, sowohl am Versuchstier als auch am Patienten, war dem Ausgangspunkt Humanmedizin eine selbstverständliche Folge und zudem eine wertvolle Parallele. So sieht ULLRICH (1957) vor allem beim Kleintier, speziell beim Hund, in der zytoplasmatischen Therapie gute Anwendungsmöglichkeiten.

Übereinstimmend mit der Humanmedizin sind die Anwendungsgebiete vor allem hormonelle Dysregulationen, degenerative Organerkrankungen, Verbrauchs- und Abnützungserkrankungen. ULLRICH behandelte unter anderen endokrin bedingte Dermatosen, die oft unheilbar erschienen, sowie degenerative Organerkrankungen mit gutem Erfolg.

Aufgabe dieser Untersuchung war es, nachzuweisen, ob die Revitorganpräparate\*) Nr. 26 und Nr. 63 experimentell geschädigte Lebern von Albinoratten vor Spätschäden bewahren können.

### **Material und Methodik**

Für die Versuche standen 280 Albinoratten beiderlei Geschlechts aus eigener Aufzucht zur Verfügung. Die in 5er oder 6er Käfiggruppen gehaltenen Tiere wurden mit standardisierten Preßlingen und Wasser ad libitum versorgt. Ihr Körpergewicht, das jeweils am Tag des Versuches ermittelt wurde, lag zwischen 240 und 270 g. Auf der Arbeit von FISCHER (1960) aufbauend, wurde in der ersten Versuchsserie die Leberschädigung durch subcutane Injektion von 1%igem Phosphoröl hervorgerufen. Die Versuchsdauer betrug 3 Monate. In der zweiten Versuchsserie kam *Senecio vulgaris*, auch Kreuz- oder Grindkraut genannt, als leberschädigendes Agens zur Anwendung. Es enthält eine Reihe von Alkaloiden, die als Ester einer Hydroxypyrolizidinbase charakterisiert werden konnten, welche Träger der Toxizität sind (BENTZ 1969). *Senecio vulgaris* gehört zur Familie der Compositae und ist in der Tiermedizin als Ursache der „Schweinsberger Krankheit“ des Pferdes bekannt. Pro Tier und Tag wurde 0,5 g *Senecio vulgaris* in pulverisierter Form verfüttert, wobei die Beigabe der gleichen Menge Puderzucker die freiwillige Aufnahme erleichterte. Gewisse Schwankungen in der Aufnahme pro Tier müssen bei dieser Applikationsform jedoch in Kauf genommen werden.

Als Präparate kamen die leberregenerierenden cytoplasmatischen Trockensubstanzen Nr. 26

\*) vitOrgan Arzneimittelfabrik GmbH Dr. Theurer, Ruit bei Stuttgart.

und Nr. 63 zur Anwendung, die mit Hilfe des Lösungsmittels Nr. 2, das sich aus Aluminiumhydroxyd und Kieselsäure zusammensetzt, 10 Minuten vor Versuchsbeginn in Lösung gebracht wurden. Das Präparat Nr. 26 enthält als Mischung Leber von Föten und Jungtieren. Das Präparat Nr. 63 besteht aus Organkombinationen von Niere, Herz, Aorta, Leber, Milz, Pankreas, Nebenniere, Schilddrüse und Plazenta. Die subcutane Applikation erfolgte am ersten Tag des Versuches, die Menge pro Tier betrug 0,33 ml.

Die Versuchsgruppen umfaßten Tierzahlen von 20 bis 60 Stück. Die Phosphoröl- bzw. Senecio-Gruppen, ohne gleichzeitige Verabreichung der Leberschutzsubstanzen, betrug je nach Versuch 40 bis 50 % der Tiere.

Folgende Versuchsgruppen wurden gebildet:

1. Kontrollgruppe (20 Tiere):

diese Gruppe diente der Überprüfung des Standardfutters, das allen Versuchstieren verabfolgt wurde hinsichtlich einer eventuellen leberschädigenden Komponenten.

2. Phosphorölgruppen (PH-Gruppen):

Tiere, die am ersten Versuchstag eine einmalige Dosis von 0,2 ml (bzw. 0,25 und 0,3 ml) 1%iges Phosphoröl subcutan erhielten.

3. Phosphoröl- und Revitorgan 26 Gruppen (PH-26 Gruppen):

Tiere, die am ersten Versuchstag eine einmalige Dosis von 0,2 ml (bzw. 0,25 und 0,3 ml) 1%iges Phosphoröl s. c. erhielten und gleichzeitig eine einmalige Dosis von 0,33 ml Revitorgan Nr. 26 s. c.

4. Phosphoröl- und Revitorgan 63 Gruppen (PH-63 Gruppen):

Tiere, die am ersten Versuchstag eine einmalige Dosis von 0,2 ml (bzw. 0,25 und 0,3 ml) 1%iges Phosphoröl s. c. erhielten und gleichzeitig eine einmalige Dosis von 0,33 ml Revitorgan Nr. 63 s. c.

5. Senecio Gruppen (S-Gruppen):

Tiere, die neben der Grunddiät zusätzlich Senecio vulgaris erhielten.

6. Senecio- und Revitorgan 26 Gruppen (S-26 Gruppen):

Tiere, die neben der Grunddiät Senecio vulgaris und Revitorgan 26 erhielten.

7. Senecio- und Revitorgan 63 Gruppen (S-63 Gruppen):

Tiere, die neben der Grunddiät Senecio vulgaris und Revitorgan 63 erhielten.

8. Senecio- und Yatren-Casein bzw. Omnadin Gruppen:

Tiere, die neben der Grunddiät Senecio vulgaris und eine einmalige Dosis von 0,33 ml Yatren-Casein bzw. Omnadin erhielten.

Die auftretenden Leberschädigungen wurden nachgewiesen:

a) klinisch, mit Hilfe des Ictotestverfahrens. Dazu wurde der Urin der im Versuch befindlichen Tiere im ersten Versuchsmonat täglich später im Abstand von drei Tagen untersucht;

b) histologisch an Leberschnittpräparaten mit Fettfärbung (Fettrot 7 b), Haemalaun-Eosin-, Masson-Trichrom-, und in einigen Fällen auch mit der Gitterfaserfärbung nach Wilder.

I Versuchsserie: Schädigung mit Phosphoröl.

In sieben Versuchsreihen von je 20 Ratten wurde die Wirkung von Revitorgan auf mit Phosphoröl geschädigte Lebern im Dreimonatsversuch geprüft.

Innerhalb des Versuchszeitraumes starben von den 56 Tieren, die lediglich Phosphoröl erhielten 50 %, bei den 42 Tieren mit Revitorganzusatz Nr. 26 25 %, dagegen betrug die Sterberate der 42 Tiere mit Revitorganzusatz Nr. 63 nur 8 %. In den Versuchsgruppen ist folgende Beobachtung bemerkenswert. Bei den Tieren der PH-Gruppen wiesen 75 % aller im Versuch stehender Tiere positive Bilirubinwerte im Harn auf, 65 % dieser bilirubinpositiven Tiere starben im Laufe des Versuches. Dagegen trat bei den Tieren mit Zusatz von Revitorgan zunächst eine Bilirubinurie bei 46 % der Tiere auf. Bei den meisten (64 %) verschwand sie im Laufe des Versuches und die Tiere blieben am Leben. Die histologische Untersuchung ergab, daß eine degenerative Verfettung des Organs durch Revitorganzusatz 26 und 63 weitgehend verhindert werden konnte.

Tabelle 1:

Erste Versuchsserie	Anzahl der Tiere	Bilirubinurie	Während des Versuches gestorbene Tiere	Degenerative Verfettung*)
PH-Gruppen	56	75 %	50 %	90 %
PH-26-Gruppen	42	52 %	25 %	5 %
PH-63-Gruppen	42	33 %	8 %	2 %

\*) Am Versuchsende getötete Tiere mit degenerativer Verfettung.

Abb. 1: Zellriesenformen und deutliche Kernunterschiede bei einem Tier der S-Gruppe. H.-E.-Färbung, Obj. 16 X.

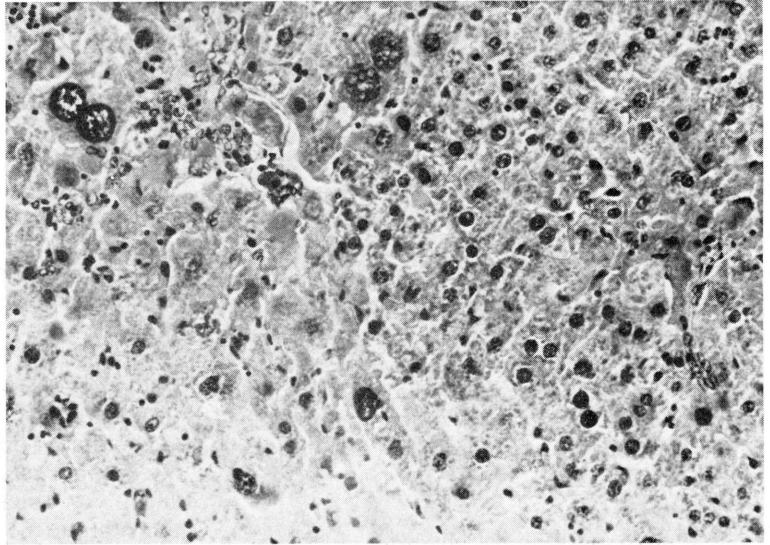


Abb. 2: Leberparenchym eines Versuchstieres, behandelt mit Revitorgan Nr. 26. H.-E.-Färbung, Obj. 16 X.

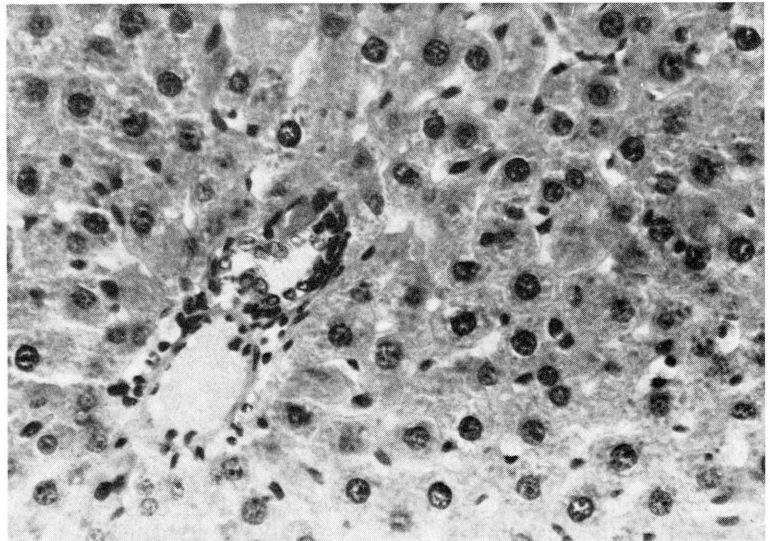
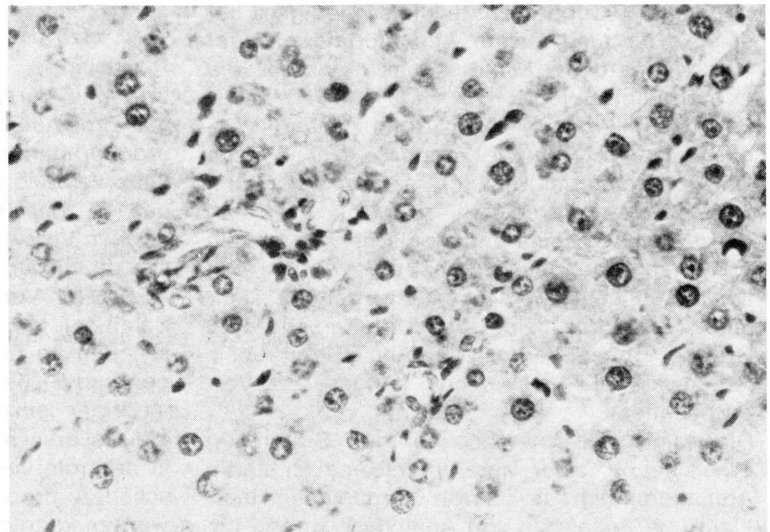


Abb. 3: Leberparenchym eines Versuchstieres, behandelt mit Revitorgan Nr. 63. H.-E.-Färbung, Obj. 16 X.



## Diskussion

Diese Versuchsserie zeigt, daß die Revitorganpräparate Nr. 26 und Nr. 63 in dieser Versuchsanordnung eine leberschützende Wirkung besitzen. So sanken im Dreimonatsversuch die Todesfälle der Tiere von 50 % bei den PH-Gruppen auf 25 % bei den PH-26 Gruppen und bei den PH-63 Gruppen sogar auf 8 % herab. Ebenso haben beide Präparate auf das Auftreten von Bilirubinurie und degenerativer Leberverfettung einen hemmenden Einfluß, wobei jeweils die Werte von Revitorgan 63 denen von Revitorgan 26 überlegen sind. Somit ist dem Präparat Revitorgan Nr. 63 in diesem Versuch der bessere Wirkungseffekt zuzuordnen, was schon von FISCHER (1960) festgestellt wurde.

## II. Versuchsserie

Schädigung mit *Senecio vulgaris*.

Im ersten Versuch wurden 60 Tiere in einer 9wöchigen Versuchsdauer mit 0,5 g *Senecio vulgaris* pro Tier täglich gefüttert, wobei 30 Tieren (S-26 Gruppe) davon 0,33 ml Revitorgan 26 s. c. injiziert wurde. Alle 60 Tiere überlebten den Versuch. In der S-Gruppe traten bei 70 % der Tiere klinisch feststellbar Abmagerung, struppiges Haarkleid und Apathie auf. Pathologisch-anatomische Befunde konnten makroskopisch bei der Tötung nicht erhoben werden.

Die histologische Untersuchung ergab folgendes: 9 Fälle weisen eine mittelgradige vakuolige Degeneration der Leber auf. 18 Fälle zeigen lediglich geringfügige Anzeichen von Unruhen in der Kerngröße bzw. in der Form und Größe der Leberzellen (siehe Abb. 1). Bei drei Tieren sind mikroskopisch keine Abweichungen von der Norm festzustellen.

In der S-26 Gruppe konnte klinisch lediglich bei einem Tier eine leichte Abmagerung nachgewiesen werden. Makroskopisch waren die Lebern ohne Befund.

Bei der mikroskopischen Untersuchung wurden folgende Befunde erhoben: Nur 7 Fälle weisen leichtgradige Differenzen in der Größe ihrer Leberzellkerne auf, während die restlichen 23 Fälle keine pathologischen Anzeichen erkennen lassen (siehe Abb. 2).

Im zweiten Versuch wurden 24 Tiere einer S-Gruppe einer gleich starken S-63 Gruppe gegenübergestellt. Alle Tiere überlebten die auf 10 Wochen festgesetzte Versuchsdauer.

Die klinische Untersuchung der S-Gruppen ergab bei 66 % der Tiere unterschiedlich starke Abmagerungsgrade, sowie struppiges Haarkleid und Anzeichen von Apathie. Während die

makroskopische Untersuchung ohne Befund blieb, ergab die mikroskopische folgende Werte:

Eines der 24 Tiere entwickelte einen Spätschaden im Sinne einer ausgeprägten Leberzirrhose. Bei 5 Tieren wurden Veränderungen festgestellt, die man als Vorstadium einer Zirrhose ansehen kann (erhebliche Unterschiede in der Leberzellform und Zell- und Kerngröße, Einzelzellnekrosen, leichte Gallengangsproliferationen, leichte bis mittelgradige intralobuläre Zubildungen kollagener Fasern). Bei weiteren 13 Tieren zeigte sich als Auswirkung der Seneciofütterung eine leichte bis mittelgradige Unruhe in der Kerngröße der Leberzellen bzw. in der Zellform (siehe Abb. 1). Bei den restlichen 5 Tieren wich die Leber nicht von der Norm ab. Bei den gleichzeitig mit Revitorgan 63 behandelten Tieren (24 Ratten) ließen sich klinische Veränderungen nicht nachweisen. Ebenso blieb die makroskopische Untersuchung ohne Befund. Mikroskopisch wurden lediglich bei 7 Tieren leichte Unruhererscheinungen der Kern- und Leberzellgröße festgestellt; die restlichen 17 Tiere wiesen auch hier keine Veränderungen auf (siehe Abb. 3).

Tabelle 2:

Zweite Versuchsserie	Anzahl der Tiere	Klinische Befunde*)	Zell- und Zellkernveränderungen	Zirrhose und präzirrhotische Stadien
S-Gruppen S-26-	54	68 %	70 %	15 %
Gruppen S-63-	30	3 %	23 %	0
Gruppen	24	0	29 %	0

\*) Abmagerung, struppiges Haarkleid und Apathie.

## Diskussion

In dieser Versuchsserie zeigen sich bei Tieren mit Seneciofütterung ohne Beigabe von Revitorganpräparaten die häufigsten und stärksten Leberveränderungen. Wobei festzustellen ist, daß in der 10wöchigen Versuchsdauer des zweiten Versuches die Senecioschäden wesentlich deutlicher erscheinen als in den 9 Wochen des ersten Versuches.

Somit ist die Hemmung geringfügiger Leberschäden im ersten Vergleichsversuch (S-Gruppen und S-26 Gruppen) durch Revitorgan Nr. 26 niedriger einzuschätzen als im zweiten Vergleichsversuch (S-Gruppen und S-63 Gruppen), in dem die weitaus schwerwiegenderen Leberschäden durch Revitorgan Nr. 63 verhindert werden konnten.

### III. Versuchsserie

Vergleichsversuch mit Omnadin und Yatren-Casein:

Um dem Vorwurf zuvorzukommen, daß es sich bei der Anwendung von Revitorganpräparaten nur um den Wirkungseffekt einer unspezifischen Eiweißtherapie handelt, wurden noch 2 unspezifische Reiztherapeutika, und zwar Omnadin und Yatren-Casein in derselben Versuchsanordnung auf ihre Wirksamkeit untersucht. Insgesamt wurden 36 Tiere in einer 10wöchigen Versuchsreihe getestet, wobei jeweils ein Drittel der Tiere mit Yatren-Casein und ein Drittel mit Omnadin behandelt wurden. Das letzte Drittel blieb unbehandelt der 10wöchigen Seneciofütterung ausgesetzt, die selbstverständlich bei allen 36 Tieren gleichmäßig erfolgte. Bei der Auswertung dieses Versuches ließen sich weder klinisch, noch makroskopisch oder mikroskopisch zwischen den S-Gruppen und den zusätzlich mit Yatren-Casein bzw. Omnadin behandelten Tieren Unterschiede feststellen.

#### Zusammenfassung

In experimentellen Untersuchungen an Albinoratten wurde die leberschützende Wirkung der cytoplasmatischen Präparate Revitorgan Nr. 26

und Nr. 63 mit Hilfe klinischer, makroskopischer und mikroskopischer Untersuchungen der Leber geprüft. Die Leberschädigung wurde durch Phosphoröl bzw. Senecio vulgaris gesetzt. Die regenerierende Wirkung der Revitorgan-Präparate wurde mit der unspezifischen Reiztherapie (Omnadin und Yatren-Casein) verglichen.

#### Summary

In experimental analyses the liver protecting effect of the cytoplasmatic substances "Revitorgan Nr. 26 and Nr. 63" by clinical, macroscopic and microscopic tests in albinorats were examined. The liver damage was set by phosphoric oil or Senecio vulgaris, respectively. The regenerativ effect of the Revitorgan substances was compared with that of the unspecific remedies as Omnadin or Yatren-Casein.

#### Literatur

- BENTZ, H.: Nutztiervergiftungen, Erkennung und Verbreitung. Fischer Verlag, Jena, 1969  
FISCHER, G.: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung Zellspezifischer Substanzen auf die experimentell geschädigte Rattenleber. Inaug. Diss. München, 1960  
THEURER, K.: Die cytoplasmatische Therapie. Stuttgart, 1957  
ULLRICH, K.: Zellulärtherapie in der Tierheilkunde. Die Therapiewoche, 7, 14-15, 1957, S. 515

#### Anschrift der Verfasserin:

Birgit Wigge, 8 München, Veterinärstraße 13