

(Aus dem Pathologischen Institut [Direktor: Prof. Dr. R. Adelheim] und dem Pharmakologischen Institut [Direktor: Prof. Dr. C. Amsler] der lettändischen Universität in Riga¹⁾.)

Über die Wirkung von *Spiraea ulmaria* und *Alisma plantago* auf das Zentralnervensystem.

Von

R. Adelheim, C. Amsler, Ed. Rentz und V. Nicolajev.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 4. März 1938.)

In Band 102 (1934) dieses Archivs haben wir über Veränderungen des Gehirns bei experimenteller Vergiftung mit *Cicutoxin* berichtet. Wir haben es uns zur Aufgabe gemacht, noch weitere Pflanzengifte, von denen zu vermuten ist, daß sie am Zentralnervensystem angreifen, zu untersuchen, wobei es sich um Gifte bzw. Giftpflanzen handelt, die zwar der neuzeitlichen Pharmakologie unbekannt, die aber wohl zum Teil in alten Kräuterbüchern angegeben sind. Daß wir mit unsren Untersuchungen ein bestimmtes Ziel verfolgen, liegt auf der Hand. Wir können aber erst dann über unsere Absichten genauer berichten, wenn wir eine Übersicht über die Wirkungen verschiedener Gehirngifte aus der Pflanzenwelt gewonnen haben.

Hier soll nur kurz erwähnt sein, daß der eine von uns (Adelheim) sich schon seit 15 Jahren mit der Geschichte der volkstümlichen Behandlung der Tollwut in Lettland, Estland und Rußland beschäftigt. Die *Cicuta virosa* ist ein Tollwutmittel, das noch jetzt in Kurland (Lettland) benutzt wird, anscheinend mit gutem Erfolg. Unter anderem kam Adelheim auch eine Notiz im offiziellen Organ des Innenministeriums in Petersburg vom Jahre 1860 zu Gesicht, derzu folge der kaiserlich-russische Medizinalinspektor anordnete, daß alle von tollwütigen Hunden Gebissenen mit *Spiraea ulmaria* oder *Alisma plantago* zu behandeln seien. Weiter fiel ihm eine russische Broschüre in die Hände, deren Verfasser, Dr. Moldsinewitz-Moskau, die vorzügliche Wirkung der *Spiraea ulmaria* gegen Tollwut preist, welche sogar bei Wolfsbissen nicht versage. Die erste Auflage dieser kleinen Schrift erschien 1860, die zweite 1875. Eine deutsche Übersetzung liegt gleichfalls vor (Behandlung der Tollwut mit der Wurzel der *Spiraea ulmaria*, Riga 1886). Hierin wird sogar die klassische Methode von Pasteur angegriffen und die Behandlung mit *Spiraea ulmaria* als bei weitem sicherer und besser angesprochen. Eine genaue Anweisung der Herstellung und Anwendung des Mittels wird auch gegeben. — Über *Alisma plantago* fand Adelheim, außer in der erwähnten Verordnung, in einem Reisebericht eines hohen russischen Beamten, welcher die Steppengebiete Rußlands bereiste, die Bemerkung, daß die Kalmücken, wenn sie von tollen Tieren gebissen worden sind, in ihrer Satteltasche stets getrocknete Wurzeln von *Alisma plantago* halten, die sie 14 Tage bis 3 Wochen nach dem Biß ständig kauen. Nie erkrankte dann jemand an Tollwut. Auch Tieren würden die Wurzeln gegeben.

¹ Die Versuche sind mit Unterstützung der Hoffmann-La Roche-Studienstiftung, Basel, durchgeführt worden, welcher auch an dieser Stelle Dank gesagt sei.

In der vorliegenden Arbeit, welche geraume Zeit in Anspruch genommen hat, befassen wir uns mit der Wirkung von *Spiraea ulmaria* und *Alisma plantago* auf das Zentralnervensystem.

Die beiden Pflanzen sind der Medizin nicht bekannt. Sie sind in unserem Lande wie in ganz Mitteleuropa heimisch. Sie wurden für uns vom Botaniker des *Herder-Institutes* zu Riga, Prof. *Kupffer*, in den Sommermonaten gesammelt, da zu vermuten ist, daß die Pflanzen dann das Optimum ihrer Giftbildung aufweisen. Wir sind dem inzwischen Verstorbenen sehr zu Dank verpflichtet. Die *Spiraea ulmaria*, Spierstrauch, Geißbart, zur Gattung der Rosaceen gehörig, bildet hauptsächlich Verbindungen der Salicylsäure wie Salicylsäuremethylester, Salicylaldehyd und Salicylamid. Diese bewirken bei Hunden epileptiforme Krämpfe, andererseits Betäubung, Schlaf, Abnahme der Reflexe, unter Umständen auch Tod durch Atmungs- und Herzähnlichkeit. In den Blüten findet sich der Salicylalkohol Saligenin, ferner enthalten sie die Glykoside Gaultherin und Spiraein. Nach Gebrauch der Pflanze kommt es zu Kopfschmerzen, Schwindel, Ohrensausen, Taubheit, Funkensehen, Mydriasis, Dyspnoe, Heiserkeit, Parästhesien, Zittern, Krämpfe, Verwirrtheit und Angst, auch zu Erbrechen, Durchfällen, Speichel- und Tränenfluß. Im Kollaps kann der Tod erfolgen (alles zitiert nach *Erben*). Das Anwendungsgebiet ist auf Grund der Angaben in Kräuterbüchern ein sehr mannigfaltiges. Die *Spiraea ulmaria* wurde benutzt gegen Darmschmarotzer, Durchfall, Harnzwang, Ekzeme, Gicht, Trigeminusneuralgie und auch gegen Tollwut (nach *Kroebel*). — Die *Alisma plantago* gehört zur Familie der Alismaceen (Froschlöffel, Wasserwegerich). Über die Pflanze ist sogar in den Kräuterbüchern nichts gesagt. Nur *Erben* gibt an, daß sie einen blasenziehenden Stoff enthalte, welcher durch Trocknen zerstört werde. Das giftige Prinzip ist unbekannt. *Erben* fügt noch die kurze Notiz hinzu, daß die getrocknete Wurzel von den Kalmücken gegessen werde, gibt aber keine Gründe dafür an.

Spiraea ulmaria. Wir verwendeten zu unseren Versuchen Wurzel-extrakte. 50 g der gereinigten, zerkleinerten und getrockneten Wurzeln wurden mit 400 ccm kochendem Wasser aufgesetzt und 1 Stunde auf dem Wasserbade erhitzt. Hierauf wurde die Abkochung heiß abgepreßt und auf 35 ccm eingedampft. Von der filtrierten Flüssigkeit erhielten weiße Mäuse 0,1—1,0 ccm, Meerschweinchen 1,0—2,0 ccm intraperitoneal.

Versuche an weißen Mäusen. Kurze Zeit nach der Injektion wird die Atmung beschleunigt und unregelmäßig, der Gang schwankend, und die Bewegungen werden langsamer. Sich selbst überlassen nehmen die Tiere meist Seitenlage ein, aus welcher sie sich auf Schmerzreize erheben können. Der Schwanz ist S-förmig über den Rücken gebogen wie nach einer Morphininjektion, und die Tiere fühlen sich kühl an. Charakteristisch für dieses Stadium ist Schläfrigkeit bei deutlich, wenn auch geringgradig gesteigerter Reflexerregbarkeit, welche später allmählig einer Reflexträgheit weicht, die in Lähmung übergeht, wobei zuerst die hinteren, dann die vorderen Extremitäten paretisch und schließlich gelähmt werden. Die Körpertemperatur sinkt immer mehr ab, und die Atmung wird schlechter und schlechter, bis sie endlich ganz aussetzt.

Beispiele. 0,1 ccm intraperitoneal — am nächsten Morgen tot. 0,25 ccm intraperitoneal — tot nach 2 Stunden 30 Min. 0,5 ccm intraperitoneal — tot nach

1 Stunde 10 Min. 0,75 cem intraperitoneal — tot nach 1 Stunde. 1,0 cem intraperitoneal — tot nach 40 Min.

Versuche an Meerschweinchen. Nach der Injektion zittern und schwanken die Tiere und nehmen Seitenlage ein, wobei die Beine nach hinten ausgestreckt werden. Aus der Seitenlage können sie sich selbst erheben. Beim Versuch, sich fortzubewegen, kommt es zu krampfhaften Zuckungen der Extremitäten. Auf Schmerzreize und selbst bei Erschütterung der Unterlage reagieren die Tiere mit Zittern, Zähneknirschen, krampfhaften Laufbewegungen und Streckkrämpfen. Nach einiger Zeit setzen Lähmungserscheinungen ein, die Körpertemperatur nimmt immer mehr ab. Am nächsten oder übernächsten Morgen wurden die Tiere meist tot aufgefunden.

Beispiele. Meerschweinchen. Gewicht 520 g. 8. I. 13 Uhr 25 Min. — 1,0 cem intraperitoneal. 9. I. 13 Uhr 10 Min. — 1,0 cem intraperitoneal. 10. I. früh tot aufgefunden.

Meerschweinchen. Gewicht 510 g. 8. I. 13 Uhr 30 Min. — 0,5 cem intraperitoneal. 9. I. 13 Uhr 40 Min. — 0,5 cem intraperitoneal. 10. I. Seitenlage und Krämpfe. Um 14 Uhr getötet.

Die Gehirne der eingegangenen bzw. getöteten Tiere wurden sofort in Formol oder Alkohol gelegt. Gefärbt wurde nach *Nissl*, *Weigert-Pal*, mit Hämatoxylin-Scharlachrot und nach *van Gieson*. An den übrigen Organen konnten keine besonderen Veränderungen gefunden werden. Die histologische Untersuchung des Rückenmarks behalten wir uns noch vor.

Die Untersuchung der Gehirne nach Vergiftung der Tiere mit *Spiraea ulmaria* ergab folgendes: Die weiche Hirnhaut ist bei einigen Mäusen ganz unauffällig, bei den meisten hingegen ist sie ödematos aufgelockert und enthält in ihren Lymphspalten zahlreiche zellige Elemente. Mancherorts ist es zu einer ausgesprochenen, teils mehr diffusen, teils örtlich streng begrenzten Mesenchymwucherung gekommen, die vom meningealen Gewebe ausgeht und sich entsprechend den Eintrittsstellen der Gefäße in die oberen Rindenschichten fortsetzt. Die erwähnte progressive Reaktion des meningealen Bindegewebes ist über den Großhirnrindenteilen am deutlichsten sichtbar.

An der Hirnsubstanz ist zunächst die aktive Hyperämie auffallend. Die Substanz selbst ist in manchen Fällen ödematos aufgelockert, namentlich in basalen Hirnanteilen. Vorwegnehmend sei bereits gesagt, daß an solchen Stellen die Neuroglia alteriert erscheint, sowohl im Sinne einer regressiven, wie auch leicht progressiven Veränderung. In der Rinde kommen kleine Blutungsherdchen vor, die meist noch keine besonderen Organisationszeichen erkennen lassen. Ebenfalls gibt es kleine Nekroseherdchen, die aus unregelmäßig verstreuten kleinen Gruppen vollständig aufgelöster Ganglienzellen und den entsprechenden gliosen und mesenchymalen Reaktionserscheinungen bestehen. Solche cytolytische Bezirke

finden sich namentlich bei den Meerschweinchen und besonders in der Großhirnrinde.

Am meisten fallen die Veränderungen an den Ganglienzellen auf. Ein Teil der Ganglienzellen aller Typen und in allen Hirngebieten ist schwer degeneriert und zwar immer im Sinne einer Tigroidverklumpung, Zellschrumpfung und Sklerosierung. So erscheinen die Hirnpartien, namentlich die der Großhirnrinde, bei schwacher Vergrößerung gesehen wie fleckig, mit helleren (nicht erkrankten) und ganz tief dunklen sklerosierten Ganglienzellen. Die Ganglienzellsklerosierung findet sich gewöhnlich über größere Gebiete diffus und gleichmäßig verteilt, wobei etwa ein Fünftel bis ein Drittel aller Zellen erkrankt ist, doch sieht man mancherorts besonders betroffene kleinere Bezirke, bisweilen auch eine Bevorzugung gewisser Rindenschichten. Von den Ganglienzellen basaler Hirnanteile ist nur ein ganz kleiner Teil sklerosiert, hingegen beteiligen sich die Purkinje-Zellen des Kleinhirns ebenso stark wie die Großhirnrinden-zellen. Alle Tiere bieten dasselbe Bild, nur bei einigen Mäusen ist es weniger ausgesprochen.

Die Neuroglia erscheint meist ziemlich reaktionslos. Wider Erwarten zeigt sie gerade dort gewisse progressive Bildungen, wie kleine Herdchen oder eine mehr diffuse Proliferation, wo die Ganglienzelldegeneration weniger deutlich hervortritt. Die Meerschweinchen sind durch eine diffuse Glia vermehrung der meisten Hirnbezirke bemerkenswert, wobei jedoch den Gliazellen vorwiegend Anzeichen einer regressiven Umwandlung anhaften, wie Verkleinerung, Gestaltsveränderung, Kernpyknose und Kernzerfall.

An den Gefäßwandelementen sind vielfach progressive Vorgänge beachtentwert, namentlich bei den Meerschweinchen, wo die Ganglienzellerkrankung am stärksten ist. Die Zellwucherungen an den Gefäßwänden scheinen mit den Infiltrationserscheinungen der Meningen parallel zu verlaufen, doch findet sich auch mancherorts bei Tieren ohne besondere sichtbare Parenchymsschädigung eine ziemlich selbständige produktive Gefäßreaktion, die sich mit einer Wucherung der perivasculären Glia verbindet.

Folgerung. Es handelt sich vorwiegend um eine *toxisch-ektodermotrope Gehirnschädigung*. In gewissen Fällen (mehr chronische oder subakute Vergiftung) kommt es zu einer primären *produktiven mesodermotropen*, unter Umständen auch *gliotropen Reizwucherung*, noch ehe das Hirnparenchym sichtbar erkrankt ist.

Alisma plantago. Die Abkochung wurde in derselben Weise hergestellt, wie jene aus *Spiraea ulmaria*.

Versuche an weißen Mäusen. Nach Injektion von 0,2—0,5 ccm der filtrierten und auf Körpertemperatur erwärmten Flüssigkeit werden die Tiere schlaftrig und die Bewegungen langsamer. Schmerzreize führen zu

starkem Zittern und zu schwankenden Bewegungsversuchen. Die Körper-temperatur sinkt ab. Die überlebenden Tiere sind noch am nächsten

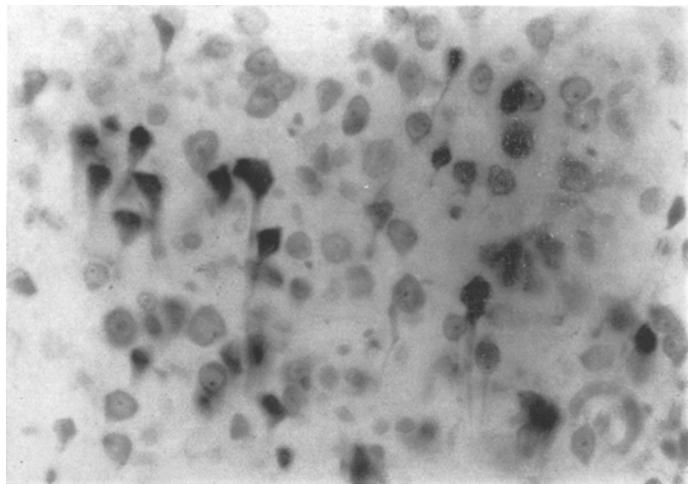


Abb. 1. *Spiraea ulmaria*. Hirnrinde. Nissl-Färbung. Ein Teil der Ganglionzellen sklerosiert. Leitz Periplanat. Ok. 10mal. Obj. 4 mm Apochrom. Vergr. 460.

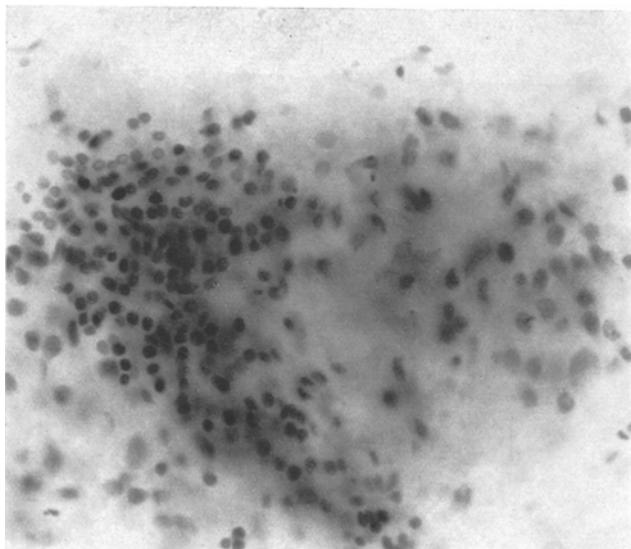


Abb. 2. *Spiraea ulmaria*, Maus 4. Hirnrinde. Längsschnitt durch ein hochgradig infiltriertes Rindengefäß dicht unterhalb der weichen Hirnhaut. Auch diese war teils diffus, teils in akzentuierter Weise zellig durchsetzt. Leitz Periplanat. Ok. 10mal. Obj. 4 mm Apochrom. Vergrößerung 460mal.

Tage schlaftrig, fühlen sich kühl an, zittern und schwanken. Bei der Sektion war das Gehirn weich und klebrig.

Nr. 10. 0,2 ccm intraperitoneal. Nach 2 Tagen erhielt das schlafige, struppig und abgemagert aussehende Tier noch 0,2 ccm der Abkochung intraperitoneal und wurde einige Stunden später getötet.

Nr. 11. 0,3 ccm intraperitoneal — tot nach 28 Stunden.

Nr. 12. 0,5 ccm intraperitoneal — tot nach 9 Stunden.

Versuche an Meerschweinchen. Meerschweinchen vertragen die Injektion von insgesamt 5—10 ccm der Abkochung zunächst ohne besondere Erscheinungen, außer einer charakteristischen Schläfrigkeit. Nach größeren Dosen scheinen die Tiere auf Schmerzreize empfindlicher zu reagieren als normal, indem sie stärker schreien und zittern und bei Bewegungen stärker schwanken. Wie bei der weißen Maus wird auch hier das Fell struppig. Die Körpertemperatur nimmt allmählich um 3—4° C ab.

Beispiele. Meerschweinchen. Gewicht 550 g.

Täglich um dieselbe Zeit erhält das Tier 5 Tage lang je 1 ccm, 1 ccm, 1,5 ccm, 2 ccm und zuletzt 4 ccm intraperitoneal. Deutliche Wirkung erst 2½ Stunden nach der letzten Injektion, nach welcher die Temperatur auf 34,5° C absinkt. Nach weiteren 20 Stunden tot aufgefunden.

Meerschweinchen. Gewicht 540 g.

Das Tier erhielt 5 Tage lang täglich je 0,5 ccm, 0,5 ccm, 0,75 ccm, 1 ccm und 3 ccm intraperitoneal. 2½ Stunden nach der letzten Injektion betrug die Körpertemperatur 33° C, und nach weiteren 17 Stunden ging das Tier ein.

Es kommt in beiden Fällen nach Erhöhung der Reflexerregbarkeit, die bei Alisma plantago deutlich in Erscheinung tritt, zu aufsteigender Lähmung.

Die histologische Untersuchung der Gehirne nach Vergiftung mit Alisma plantago ergab folgendes: Die weiche Hirnhaut ist bisweilen stark aufgelockert und ödematos, bisweilen sehr zellreich und auch fibrotisch verdichtet. In einem Falle sind die Lymphspalten bezirksweise mit mesenchymalen Körnchenzellen angefüllt, die eine metachromatische rötliche Substanz führen. Im Parenchym gibt es manchmal kleine Blutungen, namentlich an der Rindenmarkgrenze.

Ein Teil der Ganglienzellen ist sichtbar degeneriert, namentlich im Sinne einer Sklerosierung, doch kommt auch Homogenisierung vor, besonders in oberen Rindenschichten. An der Ganglienzelldegeneration haben auch das Ammonshorn und sogar der Bulbus olfactorius Anteil. Am wenigsten tritt die Ganglienzellerkrankung bei Maus 12 hervor.

Die Neuroglia ist überwiegend regressiv und fast völlig inaktiv. Bei Maus 13 ist sie, ganz wie die Ganglienzellschicht, durchweg degeneriert und ausschließlich pyknomorph. Nur bei Meerschweinchen 14 sieht man im Zwischenhirn bezirksweise eine beträchtliche Gliawucherung, die sich dort mit aktiv-progressiven Veränderungen am Capillarendothel verbindet. Überhaupt zeigen die Meerschweinchen mehr an produktiver Gefäßwandreaktion, während diese nur bei Maus 11 als Vermehrung des adventitiellen Gewebes zu verzeichnen war. Es scheint ein umgekehrtes Verhältnis

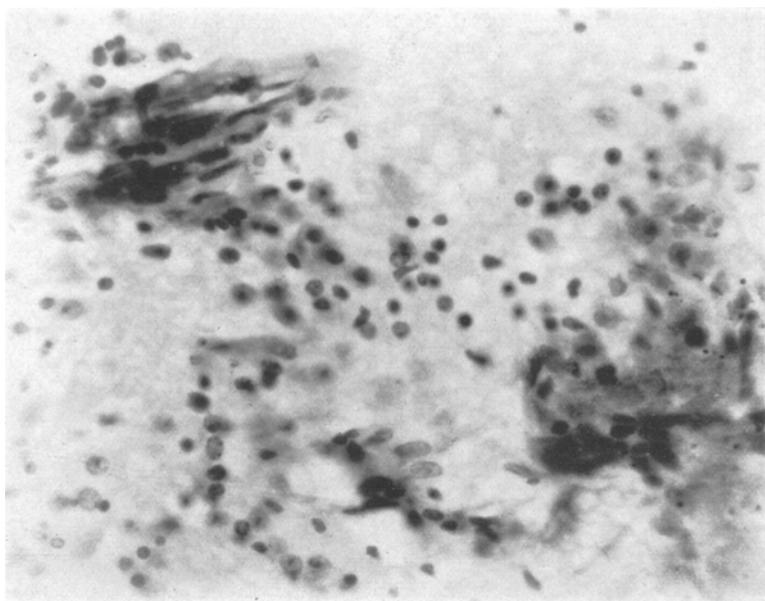


Abb. 3. *Alisma plantago*. Hirnstamm. Progressive Reaktion von Wandelementen kleiner Gefäße. Endothelaktivierung. Gliavermehrung, wobei die Gliakerne regressive Formen zeigen. Leitz Periplanat. Ok. 10mal. Obj. 4 mm Apochromat. Vergrößerung 460mal.

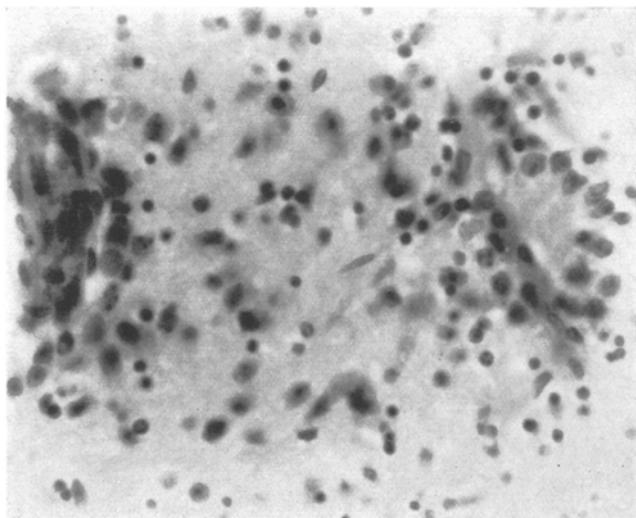


Abb. 4. *Alisma plantago*. Meerschweinchen 8. Dasselbe wie in Abb. 3.

zwischen Parenchymdegeneration und progressiver Mesenchym- und Gliaveränderung zu bestehen, indem letztere besonders am Orte einer weniger sichtbaren Ganglienzelldegeneration hervortritt.

Folgerung. Es läßt sich etwa dasselbe folgern wie in den Fällen von Vergiftung mit *Spiraea ulmaria*.

Wir sehen also, daß die Veränderungen wesentlich verschieden sind von denen, die man bei Vergiftung mit Cicutotoxin findet. Keineswegs findet sich eine toxische Encephalitis vor, und wenn es auch bei mehr subakuter Vergiftung zu Zellwucherungen um die Blutgefäße kommt, folglich um mesodermotrope Erscheinungen, so können diese noch keineswegs als Entzündungsvorgänge gedeutet werden.

Zusammenfassend läßt sich sagen: Experimentell kann festgestellt werden, daß es bei beiden Giften zu einer aufsteigenden Lähmung kommt. Histologisch läßt sich im Gehirn vorwiegend eine toxischektodermotrope Schädigung feststellen. In mehr chronischen oder subakuten Fällen kommt es zu einer primären produktiven mesodermotropen, unter Umständen auch gliotropen Reizwucherung, noch ehe das Hirnparenchym sichtbar erkrankt ist.

Literatur.

Alte Heilkräuter. Jena 1926. — *Erben*: Handbuch der Sachverständigkeitätigkeit. Vergiftungen. Wien und Leipzig 1910. — *Fröhner*: Toxikologie für Tierärzte. Stuttgart 1919. — *Fröhner u. Zwick*: Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der Haustiere, 2 Bände. Stuttgart 1922. — *Hovorka u. Kronfeld*: Vergleichende Volksmedizin, 2 Bände. Stuttgart 1908. — *Kroeber*: Das neuzeitliche Kräuterbuch, 2 Bände. Hippokratesverlag 1935.
