

(Aus dem Institut für Gerichtliche Medizin der Universität Wilno [Polen].
Direktor: Prof. Dr. *S. Schilling-Siengalewicz*.)

Über mikroskopische Veränderungen der inneren Organe der weißen Maus nach akuten und subakuten Meskalinvergiftungen.

Von
Dr. Bronislawa Smolska.

Die Versuche *Lewins* über die narkotische und betäubende Wirkung der in Amerika an der Grenze von Texas und Mexiko längs des Rio Grande und der Mündung des Pecco einheimischen Kaktuspflanze erregten allgemeine Aufmerksamkeit. Zwar war der Kaktus seit Jahrhunderten den dortigen Eingeborenen bekannt und wurde von ihnen ebenso wie die Kokablätter von den Inkas ungemein häufig angewandt, jedoch war *Lewin* der erste, der ihn pharmakologisch untersuchte. Er stellte auch aus dem Saft der Peyotel ein von ihm Anhalonin benanntes Alkaloid dar, das sowohl auf warm- als auch auf kaltblütige Tiere eine dem Strychnin und Brucin ähnliche Wirkung ausübte. *Heffter*, der sich mit demselben Problem beschäftigte, gelang es, noch weitere 4 Alkaloide zu gewinnen, und *Kauder* noch andere, wie z. B. Anhalamin. In der Reihe der chemischen Bestandteile der Peyotel zeigte sich besonders wichtig das in letzter Zeit von *Merck* (Darmstadt) synthetisch dargestellte Meskalin, dem vor allem der Kaktus seine narkotische Wirkung verdankt. Meskalin (nach *Späth* α -, 3-, 4-, 5-Trimethoxyphenyl- β -Aminoäthan) wirkt besonders auf das Zentralnervensystem, was an Tierversuchen erprobt worden ist. So versetzen z. B. 0,015—0,03 g dieses Alkaloids Frösche in Narkose. Bei anderen Tieren verursacht es lebhaftere Sprungbewegungen, jedoch nur bei Applikation größerer Gaben. Die Bewegungsfähigkeit erlischt dann nach und nach, die Muskelreaktionen werden schwächer, die Atmung behindert und oberflächlich. Bei schweren Vergiftungserscheinungen hören die koordinierten Bewegungen fast ganz auf, immer jedoch und in allen Vergiftungsphasen bleibt das Herz tätig, seine Aktion stark und rhythmisch, wenn auch verlangsamt. Die Erregbarkeit der Muskelfasern auf elektrischen Strom bleibt, wie das die meisten Forscher bezeugen, während der Intoxikationszeit unverändert und unvermindert bestehen. Bei den Warmblütern, wie z. B. Hunden und Kaninchen, erzeugt Meskalin in der Dosis 0,1—0,25 g pro

Kilogramm Körpergewicht eine deutliche Schläfrigkeit und eine gewisse Schwere des Körpers. Hunde beginnen ungefähr nach einer Stunde unruhig zu werden und fangen an zu bellen. Sie verlieren jedoch dabei nicht die Reaktionsfähigkeit auf äußere Eindrücke und reagieren z. B. auf Anruf. Beim Menschen verursacht die Kaktuspflanze sowohl in frischem Zustande als auch als chemisch reines Meskalin eine Reihe von psychischen Störungen mit deutlichem Übergewicht farbiger Trugbilder und Anzeichen von Betäubung. Ort und Raumbegriffe bleiben dabei fast völlig bestehen, einer Schwankung unterliegen nur die Begriffe der Zeit.

Im Gegensatz zu anderen Betäubungsmitteln alkaloiden Ursprungs, wie Kokain, Morphinum usw. steht die Quantität der Dosis, die sowohl bei Meskalin als auch bei Peyotel ungemein hoch sein muß, um eine betäubende Wirkung auf den Organismus auszuüben. Wenn auch das Meskalin auf den Gesamtorganismus eine weniger schädliche Wirkung ausüben soll als andere Narkotica, so führt es doch zu guter Letzt zu allgemeinen pathologischen Zuständen, welche nach *Vruvink* bei langem Gebrauche eine total geistige Stumpfheit und allerlei psychische Störungen verursachen sollen, die oft in Selbstmordversuchen ihren Ausdruck finden. Eine Reihe von Forschern ist der Meinung, daß chronische Peyotel- und Meskalinvergiftungen sich in ihren Folgen mit den chronischen Morphinum- und Cocainvergiftungen decken und diesen analog sind.

Experimentelle Untersuchungen über die Veränderungen der inneren Organe bei akuter und subakuter Meskalinvergiftung waren bis jetzt fast gar nicht vorgenommen worden. Es war auch vorauszusehen, daß die durch Meskalin, wie überhaupt durch Alkaloide hervorgerufenen Veränderungen nicht besonderer Art sein können. Die Frage in dieser Richtung blieb jedoch offen und harrete einer Entscheidung.

Unsere Versuche führten wir an weißen Mäusen aus, denen subcutan synthetisches Meskalin gegeben wurde. Wir gebrauchten hierzu ausschließlich das von *Merck* in den Handel gebrachte Mescalinum sulfuricum. Um akute, innerhalb 1—2 Std. tödliche Vergiftungen hervorzurufen, genügte 1,0 g pro Kilogramm Körpergewicht des Tieres. Subakute Vergiftungszustände erzeugten wir bei weißen Mäusen durch Einspritzen von 0,4 g Meskalin pro Kilogramm Körpergewicht in Abständen von 24 Std. bei einer Zahl von 14—30 Injektionen.

In den Fällen von akuter Vergiftung mit der obenerwähnten Dosierung zeigte das Tier 10—20 Min. nach erfolgter Meskalinverabreichung bedeutende Unruhe und erhöhte Reaktionsfähigkeit, insbesondere auf akustische und optische Reize. Bei einigen vergifteten Mäusen konnte man Zittern des ganzen Körpers sowie klonische Krampfzustände gewisser zusammengehöriger Muskelgruppen beobachten. Sofort nach

eingetretenem Tode wurde das Tier seziiert. Die inneren Organe und Schleimhäute wiesen deutliche Hyperämie auf. Für weitere Untersuchungen fixierten wir die inneren Organe der Versuchstiere, wie Gehirn, Leber, Milz, Nieren und Nebennieren, in einer 4proz. Formalinlösung oder in der Lösung von *Heidenhain* und *Bowin*. Die Nebennieren wurden in Chromlösungen vorbehandelt, um späterhin die Marksubstanz histologisch zu untersuchen. Die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen innerer Organe mit Meskalin behandelter und an akuter Vergiftung eingegangener Tiere waren folgende:

Gehirn hyperämisch, Gefäße prall mit Blut gefüllt, Plexus chorioideus ebenfalls deutlich hyperämisch. In den lateralen Stirnhöhlen Anhäufungen roter Blutkörperchen und Fibringerinnsel. Färbbarkeit der Gehirnzellen überall gut erhalten. Nissl-Schollen deutlich sichtbar.

Deutliche Blutüberfüllung der *Leber*, *Milz* und *Nieren*, sowohl in den größeren Gefäßen als auch in den Capillaren. Das interstitielle Gewebe der genannten Organe war pathologisch unverändert. Nach Färbung mit Sudan III konnte man in den Leberzellen peripher am Protoplasmarrande liegende herdförmige kleintropfige Fettinfiltration beobachten. In den *Nebennieren* ausgedehnte Blutherde, die in der Marksubstanz zentral lokalisiert waren, aber in gleichem Maße auf der Grenze zwischen Mark und Rindensubstanz auftraten. Marksubstanzzellen erhalten mit gut gefärbten Zellkernen. Die Rindensubstanz der Nebennieren wies außer deutlicher Hyperämie keine anderen Veränderungen auf. Eine fünfmal wiederholte akute Vergiftung ergab dieselben Veränderungen der untersuchten Organe.

Subakute Vergiftungen riefen wir durch Meskalineinspritzungen innerhalb 2—4 Wochen hervor. Von den Versuchstieren fiel das erste nach 19 Tagen, das 2. nach 23 Tagen. Die am Leben gebliebenen Mäuse wurden nach 14 bzw. 30 Tagen getötet. Bei Tieren im Stadium der subakuten Meskalinvergiftung wurde außer etwas erhöhter Reaktionsfähigkeit auf äußere Reize und erhöhtem Durstgefühl im Vergleich mit den Kontrolltieren nichts Wesentliches beobachtet. Die histologischen Untersuchungen der inneren Organe dieser Mäuse *nach 14 resp. 30 Intoxikationstagen* ergaben folgende Resultate:

Leber stark hyperämisch, Capillargefäße breit und mit Blut überfüllt. Das interstitielle Lebergewebe war an einigen Stellen von ihrer Zellbauart nach völlig veränderten Strangzügen durchsetzt, deren Protoplasma und Kern im Vergleich mit dem Nachbargewebe einen viel geringeren und weniger intensiven Färbegrad aufwiesen. Auch war die Abgrenzung zwischen den einzelnen Zellen und Leberläppchen deutlich verwischt. In den gut erhaltenen Teilen des Lebergewebes waren die Kerne einzelner Zellen pyknotisch. Bei Färbung der Leber auf Fett mit Sudan III fiel eine deutliche Verfettung des Gewebes auf, wobei größere und kleinere Fettkügelchen nachzuweisen waren, mit besonderer Lokalisation in der Nähe der Zellkerne. In den Fällen subakuter Vergiftung waren sowohl die Rinde und die Marksubstanz des Gehirns als auch die Plexus chorioidei hyperämisch. Die Ganglienzellen färbten sich deutlich, die Nisslschen Granula traten dagegen in geringeren Anhäufungen auf als normalerweise, waren sogar an einzelnen Stellen nicht nachweisbar. Im Epithelgewebe der Gehirngefäßhaut konnte man eine große Anzahl von Luftbläschen beobachten, was diesen Zellen ein schwammiges

Aussehen verlieh. Die Untersuchung der Nebenniere in den Fällen subcutaner Meskalinvergiftung ergab ebenfalls kleine Blutungen in der Markschiicht, insbesondere an ihrer Grenze mit der Rindensubstanz. Jedoch waren die Blutungen bei weitem nicht so ausgedehnt als bei den akuten Vergiftungen. Im Gegensatz zu den akuten Vergiftungen konnte man jedoch mit voller Sicherheit eine geringere Resorptionsfähigkeit der chromaffinen Markzellen sowie eine bei weitem geringere Zahl von Fettkügelchen in der Rindensubstanz feststellen. Die Zellumrisse und Strangbilder waren an dieser Stelle verschwommen. Die Nieren waren hyperämisch und wiesen unbedeutende kleinzellige Infiltration in der Nähe der Malpighischen Körperchen auf. Die Milz wies analog den akuten Vergiftungen keine anderen Veränderungen auf, ausgenommen eine ziemlich bedeutende Hyperämie.

Die Art und der Grad der Veränderungen in den obenerwähnten inneren Organen nach subakuter Meskalinvergiftung stand in einem Verhältnis zur Vergiftungszeit, also waren die Veränderungen nach 30 Tagen deutlicher als nach 14 Tagen. In den obenerwähnten 2 Fällen subakuter Vergiftung, bei welchen die Versuchstiere in kurzer Zeit nach der letzten Injektion unter akuten Vergiftungserscheinungen eingingen, fanden sich neben den bei subakuten Vergiftungen schon beobachteten Veränderungen der Nebennieren besonders einige ausgedehntere Blutungen der Marksubstanz.

Auf Grund der histologischen Untersuchungen der inneren Organe bei akuten und subakuten Meskalinvergiftungen wurde festgestellt, daß bei akuten Vergiftungen ausgedehnte Blutungen in der Marksubstanz und kleinere Blutungen in der Rindensubstanz der Nebennieren auftreten. Außerdem ergeben sich hyperämische Zustände anderer oben ausführlich beschriebener Organe bei gleichzeitigem Auftreten von Blut- und Fibringerinnseln in den Gehirnhöhlen sowie kleintropfige Fettinfiltrationen der Leberzellen. Subakute Vergiftungen gaben weitgehende Veränderungen, von denen die Veränderungen in der Substantia medullaris und der Substantia corticalis der Nebennieren besondere Beachtung verdienen. Außerdem beobachtete ich Fettinfiltrationen und degenerative Veränderungen in den Leberzellen und den Zellen der Plexus chorioidei. Die bei den akuten und subakuten Vergiftungen beobachteten Veränderungen der Nebennieren sind nun ganz und gar nicht für diese Art der Intoxikation spezifisch, beweisen jedoch die große Vulnerabilität dieses Organs gegen Schädigungen, wie sie sowohl bei Vergiftungen mit anderen Stoffen als auch bei einer Reihe von Infektionen vorkommen. Ebenso sind die mit Fettinfiltrationen einhergehenden Leberveränderungen in den subakuten Fällen eher Reaktionen allgemeiner Art, als für Meskalinvergiftungen spezifische Zustände. Bemerkenswert sind die Erscheinungen am Plexus chorioideus, besonders die Hyperämie in den akuten und die Zelldegeneration in den subakuten Fällen.

F. Erzer fand bei ihren Versuchen über Cocainvergiftung bei weißen Mäusen ähnliche Veränderungen in den inneren Organen, wie wir sie

bei den mit Meskalin behandelten gefunden haben. Und zwar ergab eine akute Cocainvergiftung nach 0,01 g Cocain subcutan vor allem eine Leberhyperämie mit kleintropfiger Fettinfiltration sowie Hyperämie der Nieren und kleinzellige Infiltration der Gegend der Malpighischen Körperchen. Auffallende Veränderungen bestanden dagegen bei akuter Cocainvergiftung in der Milz, wo amyloidähnliche Veränderungen und deutliche lipoidale Zelldegenerationen des interstitiellen Gewebes auftraten. Bei subakuter Cocainvergiftung fand *F. Erzer* in der Leber ebenfalls in länglichen Streifen liegende pathologisch veränderte Zellen mit pyknotischen Zellkernen und Verwischung der Zell- und Läppchengrenzen. In der Milz waren ebenso wie bei akuten Vergiftungen amyloide Zellveränderungen zu beobachten. In unseren akuten und subakuten Fällen wurden in der Milz außer Hyperämie keine anderen Veränderungen vorgefunden, insbesondere fehlten die amyloiden und lipoiden Zelldegenerationen, wie sie *F. Erzer* in ihren Cocainintoxikationsfällen beschreibt.

Der Unterschied in der Reaktion der inneren Organe bei Meskalin- und Cocainvergiftungen läge also insbesondere in den Milzveränderungen, wenn wir die von *F. Erzer* beobachteten Veränderungen nicht als zufällige auffassen müssen. Denn es ist wahrlich schwer anzunehmen, daß nur einige Minuten dauernde Vergiftungszustände zu so deutlichen morphologischen Veränderungen führen sollen. *F. Erzer* wollte die Veränderungen der Milz durch ein ganz besonderes Fettlösungsvermögen des Cocains erklären, was jedoch in diesem Falle nicht wesentlich erscheint, denn auch manche andere Narkotika müßten dann bei ihrer besonderen Prädilektion zu Lipoiden imstande sein, dieselben Veränderungen in der Milz hervorzurufen.

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Joachimoglu, G.*, u. *Keeser*, Kakteenalkaloide. Handb. d. exper. Pharmakol. Heffter 2, 1105. — ² *Späth*, Mschr. Chem. 40, 129 (1917); 42, 97, 263 (1921). — ³ *Beringer, K.*, Der Meskalinrausch. Berlin: Julius Springer 1927. — ⁴ *Erzer, F.*, Selbstmord d. Cocain, sowie über histol. Befunde b. exper. Cocainvergiftung. Dtsch. Z. gerichtl. Med. 1924, 40. — ⁵ *Petri, E.*, Pathologische Anatomie u. Histologie der Vergiftungen. Handb. d. speziell. Pathol., Anatomie u. Histol. Hrsgb. v. F. Henke u. O. Lubarsch. 10 (1930).