

4. Physiologische Eigenschaften.

Fast alle Saponinsubstanzen sind bei direktem Eintritt ins Blut giftig, einige sogar in erheblichem Grade. Bei innerlicher Darreichung in verdünnter Form können sie von ganz normalen Menschen und Tieren zeitweise zum Teil in grösseren Mengen vertragen werden. Eine einfache Beziehung der Giftigkeit zu der Stellung in den oben besprochenen Reihen existiert nicht, indem beispielsweise das unterste und das oberste Glied meiner Reihe, d. h. das vorher erwähnte Rosskastaniensaponin ($C_{16}H_{24}O_{10}$) und die Melanthinsäure des Schwarzkümmels ($C_{29}H_{50}O_{10}$) sich mir beide bei geeigneter Applikation als giftig erwiesen, während die Guajaksaponinsäure $C_{21}H_{34}O_{10}$ und das neutrale Guajaksaponin $C_{22}H_{36}O_{10}$ von Frieboes bei jeder Art der Beibringung als fast ungiftig erkannt wurden.

Das den giftigen Saponinsubstanzen Gemeinsame ist eine protoplasmareizende und in grösseren Dosen protoplasmaabtötende Wirkung. Als solche Protoplasmagifte erweisen sie sich nach verschiedener Richtung hin.

In die Nase in Staubform gebracht, erregen sie Niesen und profuse Absonderung, so dass wir z. B. die billige Quillajarinde bei stockender Nasensekretion und als Schnupftabakzusatz bei Stirnkopfschmerz und Schnupfen ohne Sekretion mit Erfolg verwenden konnten¹⁾. Aufs Auge gebracht, machen sie Tränenfluss, Rötung, Schmerzhaftigkeit und Schwellung der Bindehaut; bei noch grösseren Dosen entsteht Konjunktivitis, Keratitis, Ulceration der Hornhaut und Leukombildung. Dieses Wirkungsbild deckt sich mit dem des Jequirityinfuses, und es ist daher eine fachmännische Prüfung auf augenärztliche Anwendbarkeit unsrer Mittel von mir²⁾ schon längst in Vorschlag gebracht. Im Rachen machen sie beim Trinken, ja selbst schon beim Gurgeln Kratzen, Räuspern und in der Mundhöhle, namentlich falls diese trocken und anämisch ist, Hyperämie des Zahnfleisches und Speichelfluss. Nach der Resorption reizen sie auch andere Drüsen, teils

¹⁾ Gretsinsky, Esenedielnaja klinitscheskaja Gazetta 1887; Therapeutic Gazette 1888, p. 720. — Valentin, Korresp. f. Schweizer Aerzte, 1887, Nr. 2.

²⁾ Die med. Woche, 1902, Nr. 19—22, S. 10 des Separatabdruckes.

reflektorisch, teils direkt. Darauf stützen sich vier verschiedene Indikationen der therapeutischen Anwendung unserer Mittel, nämlich als reizender Zahnpulverzusatz, als antisyphilitischer Tee, als Diuretikum und als Expektorans. Als Zahnpulverzusatz (1 : 30) habe ich, englischen Praktikern folgend, die Quillajarinde seit 15 Jahren geprüft und empfohlen, und durch meine Bücher¹⁾ und meine Schüler ist diese Anwendungsweise namentlich in Russland weit verbreitet worden. Von antisyphilitischen Teearten, welche relativ leicht resorbierbare Saponin-substanzen neben viel warmem Wasser enthalten, nenne ich solche aus *Radix Sassaparillae*, *Cortex Guajaci*, *Radix Saponariae albae* und *rubrae*. Diese Teearten, welche zwar der Volksmedizin entnommen sind, sich aber auch für die rationelle Medizin als nicht unpraktisch erwiesen haben, sollen die Absonderung der Speicheldrüsen, Schweißdrüsen und der Niere anregen. Die Anregung der Schweißdrüsentätigkeit, welche übrigens für unsere Mittel noch nicht exakt nachgewiesen ist, unterstützt die Aufnahme des Quecksilbers bei der Schmierkur und die Abgabe des in zu grossen Dosen in den Körper auf irgend welchem Wege gelangten Quecksilbers. Die Anregung der Speicheldrüsentätigkeit wirkt mundspülend. Die Anregung der Nierentätigkeit hilft Quecksilber und Syphilitoxine aus dem Körper fortschaffen. Einzelne saponinhaltige Teearten haben nur die Spezialindikation, diuretisch zu wirken und werden daher bei Wassersucht, Blasenkatarrh und Steinleiden gebraucht. Hierher gehört die *Spergularia media* Presl., welche Gimeno gegen Blasenkatarrh von neuem empfohlen hat, hierher die von den Malthesern gegen Harngries eingeführte *Spergularia rubra* Presl., hierher auch *Herniaria glabra* L. und *hirsuta* L., deren deutscher Name Harnkraut lautet und dadurch die Wirkung andeutet. Eine weitere Sekretion, welche man durch Saponinstoffe, aber wohl nur reflektorisch, anregen kann, ist die der Respirationswege. Hierher gehört das in England beliebte Volksmittel *Flores Verbasci*, hierher die bei uns seit Jahrzehnten offizielle unbequeme und teure *Radix Senegae* und die von mir²⁾

¹⁾ Arzneiverordnungslehre, 3. Aufl., Stuttgart 1900, p. 148. — Lehrbuch der Pharmakotherapie. Stuttgart 1897, p. 241.

²⁾ Ueber ein Ersatzmittel der Senega. *Klin. Zentralbl.*, Jg. 1885, Nr. 30, p. 505. Vergl. auch *Dorpater pharmakol. Inst. Arb.*, Bd. 1, 1888, p. 51. —

als deren billiges Ersatzmittel eingeführte Quillajarinde. Ich halte auf Grund meiner Erfahrungen das Infus der letzteren für eins der besten Hustenlösungsmittel, welches noch dazu nicht getrunken, sondern nur gegurgelt zu werden braucht.

Im Darmkanal wirken die Saponinsubstanzen anregend auf die Peristaltik und die Sekretion. So sind Erbrechen und Durchfall zwei unbequeme, aber keineswegs seltene Nebenwirkungen der Senega. Auf Darmparasiten und namentlich auf die durch keine undurchdringliche Membran geschützten Cestoden wirken die Saponinsubstanzen als Protoplasmagifte krankmachend und abtreibend und werden dadurch zu Bandwurmmitteln. Die *Albizzia anthelminthica* hat davon ihren Speziesnamen erhalten.

Unter die Haut gespritzt machen unsere Stoffe bei Warmblütern sog. sterile Eiterung, werden aber von hier aus nur unvollkommen und sehr langsam resorbiert. Beim Menschen veranlassen solche Einspritzungen, wie Fr. Keppler¹⁾ an sich selbst ausprobiert hat, furchtbare Schmerzen und schweren Kollaps. An Fröschen sieht man nach Einspritzen grosser Dosen in ein Hinterbein Anästhesie und motorische Paralyse eintreten. Beides beruht auf direkter lokaler Abtötung der peripheren sensiblen und motorischen Nerven sowie auch der Muskeln, falls in diese direkt eingespritzt worden ist. Daraufhin die Saponine als lokale Anaesthetica für Menschen zu empfehlen, wie man leider getan hat, ist natürlich ganz unzulässig. Die Frösche hüpfen nach einer solchen Einspritzung noch stundenlang umher, schleppen dabei das vergiftete Bein wie tot nach sich. Dies war die einzige früher zum Nachweis von Saponinsubstanzen vorhandene Methode. Ich habe sie durch eine andere Nachweismethode ersetzt, welche viel weniger Substanz erfordert. Wir werden dieselbe gleich kennen lernen. Wie aus dem Vorigen schon vorausgesagt werden kann, starben isolierte, einem eben getöteten Tiere entnommene Stückchen von Nerven und Muskeln, in saponinhaltige physiologische Kochsalzlösung eingelegt, rasch

Bielkin, Materialien zum Studium der Quillajarinde in pharmakognostischer und physiologischer Hinsicht. Dissert. Moskau 1888. Russisch. — Goldschmidt, Münch. med. Wehschr. 1885, Nr. 48. — Maslowsky, Russkaja Medicina, 1886, Nr. 36. Russisch. — Power, Pharmac. Rundschau, 1886, Sept., p. 195.

¹⁾ Berl. Klin. Wehschr. Jg. 1878, No. 82—34.

ab und verändern dabei ihre mikroskopische Struktur. Danach ist es selbstverständlich, dass auch das überlebende Kaltblüterherz bei Speisung mit einer saponinhaltigen Nährlösung rasch abstirbt. Ich werde genauere Angaben darüber im speziellen Teile dieser Arbeit bringen. Flimmerzellen stellen in Saponinlösungen ihre Tätigkeit ein. Isolierte Zellen der Leber, der Nieren, des Gehirns und Rückenmarkes werden rasch bis zur Unkenntlichkeit umgewandelt. Alle diese Tatsachen beweisen, dass die aktiveren unter den Saponinen Protoplasmagifte sind. Ist dies aber der Fall, so müssen sie natürlich auch auf die am bequemsten isolierbare Zellart des Wirbeltierkörpers, auf Blutkörperchen, einwirken. Tatsächlich erwies sich mir mit physiol. Kochsalzlösung 100fach verdünntes defibriniertes Blut als das bequemste und feinste Reagens auf Saponinsubstanzen, indem dieses unter Einwirkung unserer Substanzen ohne Agglutination und ohne Methämoglobinbildung durch Hämolyse lackfarben wird. Je mehr wir das Blut von Serum befreien¹⁾, desto ausgesprochener wurde die hämolytische Wirkung der Saponinsubstanzen. Später haben E. Hédon²⁾ und andere nachgewiesen, dass die Glieder der Gruppe der Saponinsubstanzen nur deshalb auf die isolierten Blutkörperchen stärker lösend wirken, weil das Serum einen oder mehrere Schutzkörper enthält. Diese Tatsache bietet den Schlüssel für das Verständnis der von Pohl und von mir gefundenen andern Tatsache, dass bis zum gewissen Grade eine Immunisierung gegen Saponinsubstanzen möglich ist.

Da alle sonst bekannten Haemolytica entweder animalischer Natur sind (Schlangengifte, Arachnolysin) oder von Pilzen und Bakterien stammen (Agaricin, Tetanolysin) oder flüchtige Stoffe (Aether, ätherische Oele, Arsenwasserstoff) oder endlich unorganische Substanzen (Natriumkarbonat) sind, lässt sich für phanerogame Pflanzenstoffe aus der hämolytischen Wirkung im Reagensglas mit grosser Wahrscheinlichkeit auf Zugehörigkeit zur Saponingruppe schliessen. Das einzige Alkaloid, welches sich analog verhält, ist das Solanin. Dieses ist ja aber auch gleichzeitig Glykosid und

¹⁾ Dorpater Pharmakol. Inst.-Arb. Bd. 6, 1891, p. 126.

²⁾ Sur l'action globulicide des glycosides et les conditions de milieu qui la favorisent ou l'empêchent. Compt. rend. de la soc. de biol. 1900, p. 771.

Kobert, Saponinsubstanzen.

Tabelle der auf Hämolyse bis jetzt geprüften Saponinsubstanzen.

No.	Bezeichnung der Substanz	Wirkungsgrenze	Wer stellte die Prüfung an?
1	Sarasaponin der Sarsaparille . . .	1 : 125 000	v. Schulz unter Kobert.
2	Parillin der Sarsaparille	1 : 100 100	v. Schulz unter Kobert.
3	Cyklamin des Alpenveilchens	1 : 100 000	Tufanow unter Kobert.
4	Digitonin des Fingerhuts	1 : 80 000	Kruskal unter Kobert.
5	Yuccasaponin der Palmenlilie	1 : 75 000	Kruskal unter Kobert.
6	Melanthin des Schwarzkümmels	1 : 75 000	Kobert.
7	Palaquiumsaponin	1 : 75 000	Greshoff.
8	Smilasaponin, amorphes	1 : 50 000	v. Schulz unter Kobert.
9	Herniariasaponin	1 : 40 000	Kobert.
10	Payenasaponin	1 : 40 000	Greshoff.
11	Mimusopsaponin	1 : 40 000	Greshoff.
12	Dolichosaponin	1 : 40 000	Greshoff.
13	Barringtoniasaponin	1 : 35 000	Weil.
14	Smilacin, kristallinisches	1 : 30 000	Kruskal unter Kobert.
15	Levant. Seifenwurzelsapotoxin	1 : 20 000	Kruskal unter Kobert.
16	Acaciasaponin	1 : 20 000	Weil.
17	Balanitessaponin	1 : 18 000	Weil.
18	Illipesaponin	1 : 18 000	Weil.
19	Agrostemmasapotoxin	1 : 15 000	Kruskal unter Kobert.
20	Colubriasaponin	1 : 15 000	Weil.
21	Sapindussapotoxin (S. Saponaria)	1 : 14 000	Kruskal unter Kobert.
22	Sapindussaponin (S. Mukorossi)	1 : 13 000	Weil.
23	Senegin	1 : 12 000	Atlas unter Kobert.
24	Roskastaniensaponin	1 : 12 000	Weil.
25	Quillajasapotoxin	1 : 10 000	Kobert.
26	Quillajasäure (als Na-Salz)	1 : 10 000	Hoffmann unter Kobert.
27	Durantasaponin	1 : 10 000	Greshoff.
28	Entadasaponin	1 : 10 000	Greshoff.
29	Araliasaponin	1 : 10 000	Greshoff.
30	Teesamensaponin	1 : 10 000	Weil.
31	Solanin	1 : 8 300	Kobert.
32	Paphiopedilunsaponin	1 : 5 000	Greshoff.
33	Cosciniamsaponin(C.Blumeinum)	1 : 5 000	Greshoff.
34	Polysciassaponin	1 : 5 000	Greshoff.
35	Saporubrin	1 : 4 000	v. Schulz unter Kobert.
36	Mezoneurumsaponin	1 : 1 000	Greshoff.
37	Tiliacorasaponin	1 : 1 000	Greshoff.
38	Diplochisiasaponin	1 : 1 000	Greshoff.
39	Chamaelirin	1 : 700	Kruskal unter Kobert.
40	Heptapleurum ellipticum	1 : 200	Greshoff.
41	Guajaksaponinsäure (als Na-Salz)	1 : 10	Frieboes unter Kobert.
42	Guajaksaponin	löst kaum	Frieboes unter Kobert.
43	Trevesiasaponin	löst kaum	Greshoff.
44	Cosciniamsaponin(C.fenestratum)	löst kaum	Greshoff.
45	Eriasaponin	löst kaum	Greshoff.

ist dem Sapotoxin der Quillajarinde in seinen Wirkungen so ähnlich, dass es pharmakologisch unbedingt zur Saponingruppe gerechnet werden muss. Eine Tabelle, welche den Grad der Verdünnung angibt, in welchem die von mir, meinen Schülern und anderen in analoger Weise geprüften Saponinsubstanzen in 1%iger Rinderblutkochsalzmischung noch eben völlige Hämolyse erzeugten, möge das Gesagte illustrieren.

Die Intensität der Giftwirkung aufs ganze Tier ist jedoch der Intensität der Wirkung auf rote Blutkörperchen nicht direkt proportional, weil die Intensität der Giftwirkung ja auch noch durch die Einwirkung auf viele andere Zellenarten, namentlich auf die des Herzens und Gehirns bedingt wird. So erklärt es sich auch, dass bei eben gerade noch tödlichen Dosen Blutveränderungen bei der Sektion nicht wahrgenommen zu werden brauchen, sowie dass der Tod wie bei den bakteriellen Toxinen erst nach einer Inkubation von 4 bis 6 Tagen eintritt. Offenbar erfolgt die vernichtende Einwirkung unserer Substanzen auf die Ganglienzellen des Gehirns viel langsamer als die auf die Blutkörperchen, aber auch noch bei viel grösserer Verdünnung. So beträgt beispielsweise die tödliche Dose bei Einspritzung ins Blut für Quillajasapotoxin und Quillajasäure zwischen 0,5 und 1,0 mg pro kg Versuchstier, während die dieser Gewichtsmenge Körper entsprechende Blutkörperchenmenge durch 1,0 mg Sapotoxin oder Quillajasäure nur zum kleinen Teile zerstört wird. Wenn ich anfänglich geglaubt habe, dass durch die Blutwirkung fast alle Erscheinungen der Saponinvergiftungen erklärt werden können, so ist dies, wie ich jetzt weiss, zu weit gegangen; ich habe die nicht sofort ins Auge fallenden Einwirkungen auf andere lebenswichtige Zellenarten eben erst bei jahrelangem Studium richtig zu bewerten gelernt.

Eine letzte fast allen Saponinsubstanzen zukommende eigenartige Wirkung äussert sich in Betäubung von Fischen, wenn das Wasser, in welchem sie leben, saponinhaltig wird. Ich werde über diese Wirkung weiter unten ausführlich reden. Hier sei nur bemerkt, dass die Anwendung von Saponindrogen zum Fischfang ebenso wie die zum Waschen sich bei vielen Naturvölkern alter und neuer Zeit nachweisen lässt und hohes kulturhistorisches Interesse bietet.