

(Aus der II. medizinischen Universitäts-Klinik in Wien. — Vorstand: Professor Dr. N. Ortner.)

Beitrag zur Histologie der Saponinvergiftung. Organveränderungen beim Kaninchen nach intravenöser Zufuhr von Primulasäure und Elatiorsaponin.

Von

V. Kollert und Ph. Rezek.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. Juni 1926.)

1. Problemstellung.

Durch die Reindarstellung der Saponine aus der *Primula officinalis* und der *Primula elatior* — der Primulasäure und des Elatiorsaponines — durch *L. Kofler* wurde das Interesse an der Toxikologie dieser Substanzen neu erregt. *Kollert, Kofler* und *Susani* sowie *Kollert* und *Grill* konnten zeigen, daß diese Stoffe, intravenös Herbivoren eingespritzt, gesetzmäßig Plasmaveränderungen, wie Hypercholesterinämie und Hyperinose hervorrufen. Bestimmte Gaben bewirken unter Gewichtssturz das Eingehen der Tiere.

Es schien nun verfolgenswert, welches anatomische Substrat diesen Wirkungen zugrunde liegt und ob sich ein gesetzmäßiger Zusammenhang zwischen Strukturveränderungen von Organen und humoralen Verschiebungen feststellen ließe. Weiter war zu prüfen, ob es ein einheitliches histologisches Bild der Saponinvergiftung gibt oder ob Unterschiede in der Wirkung der einzelnen, in diese Gruppe gehörigen Stoffe bestehen.

2. Literaturübersicht.

Trotz der großen Zahl von Veröffentlichungen über die chemische und toxikologische Seite des Saponinproblems ist dessen anatomische Seite nur wenig beachtet worden, auch zeigen die einzelnen, hierhergehörigen Veröffentlichungen anscheinend Widersprüche. Im folgenden soll nun zunächst in äußerster Kürze ein Überblick über das auf diesem Gebiete bisher Bekannte gebracht werden. Dabei bleiben alle jene Einwirkungen außer Erörterung, die gelegentlich am Einspritzungsorte beobachtet werden, da über deren Natur (Ödem, sterile Eiterung, Nekrosenbildung) keine grundsätzlichen Meinungsverschiedenheiten bestehen. Auch werden die am Nervensystem gefundenen Beobachtungen übergangen, da über sie der eine von uns ausführlich berichten wird.

Köhler scheint zuerst (1873) genauere Untersuchungen über die Histologie der Saponinvergiftung durchgeführt zu haben, doch war uns seine Monographie nicht erreichbar.

Im Verlaufe seiner ausgedehnten Untersuchungen über Saponine hat auch *Kobert* anatomische Daten mitgeteilt (1888). Nach intravenöser Zufuhr von quillajasauem Natrium fand sich bei Hunden Schwellung der Leber, Lymphknoten und Milz, es kam zu Hämoglobinurie und Hämaturie. In der hyperämischen Leber waren die zentralen Venen der Acini stark gefüllt, auch waren Blutungen sichtbar. Die Darmschleimhaut zeigte gleichfalls Veränderungen, in den Gefäßen der Darmzotten wurde Hyalinablagerung gefunden. In den gewundenen Harnkanälchen und in den Sammelröhrchen der Niere waren Erythrocyten vorhanden.

Pachuraw sah (1888) nach großen intravenösen Gaben von Sapotoxin sofortigen Tod durch Erstickung; dabei bestand Überfüllung des rechten Herzens mit dunklem, flüssigem Blut, Ecchymosen im Endokard und in den Lungen. Erfolgte der Tod erst mehrere Stunden nach der Einspritzung, so waren die Ecchymosen viel größer und an den Herzklappen traten in vielen Fällen sulzige, fibröse, manchmal knötchenartige, nicht abwischbare Auflagerungen auf (Saponinendokarditis *Koberts*). Milz und Nieren meist ohne Belang. Mesenterialdrüsen fast immer geschwollen, ebenso Pankreas. Leber hyperämisch. Subpleurale und corticale Blutungen.

Kruskal fand (1891) nach intravenöser Injektion von Sapindussaponin bei der Katze Hyperämie in Magen und Dünndarm.

Stier beobachtete (1893) bei mit Kornrade vergifteten Schweinen massenhaft stechnadelkopf- bis zehnpfenniggroße Blutungen.

Kunkel fand (1901), daß Cyclamin und Sarsaparillasaponin immer, Agrostemma- und Sapindussaponin dagegen nie Hämoglobinurie bewirken. 1912 erwähnt er die myelotoxische Wirkung des Saponins, doch ist es nicht ersichtlich, ob sich die letztere Bemerkung auf eigene Versuche stützt.

Lohmann erwähnt (1903) nach Vergiftung mit Quillajasaponin Nierenveränderungen beim Kaninchen.

Eine anatomisch-histologische Studie über Saponinvergiftung veröffentlichte *Bunting* 1906. Es wurde Saponin intravenös Kaninchen eingespritzt. Es fand sich eine Anämie mit reichlichen Erythroblasten in der Zirkulation. Pigmenteinlagerungen in den lymphoiden Organen. Milz vergrößert; Leber und Nieren graubraun; erstere hat gelegentlich eine granuliert Oberfläche. Das Knochenmark ist fleckig, voll Hämorrhagien und hat an Konsistenz zugenommen. Im Knochenmark teilweise Schwund der reifen Zellen, Pyknosen, Hämorrhagien, Nekrosen. Wird Saponin öfter gegeben, so treten auch Fibroblasten auf, es entwickelt sich ein feines Bindegewebe und die Blutzellen werden vermindert; schließlich kommt es zu einer narbigen Umwandlung des Knochenmarks. In der Milz findet sich Erweiterung der peripheren venösen Sinus, reichliche Megakaryocyten. In der Leber zentrale Läppchennekrose; die aus Fibroblasten und zartem Bindegewebe gebildeten Narben liegen hauptsächlich innerhalb der Läppchen ohne Abhängigkeit von den Pfortaderverzweigungen.

1906 studierte *Bacon* die Folgen intraperitonealer Einspritzungen des Saponins von *Gonophyllum obliquum*, das auf den Philippinen als Fischgift verwendet wird. Es findet sich außer Hämolyse Hyperämie von Leber, Niere, Blase und Darmtrakt.

Brandl fand 1908 bei Verfütterung des Saponins der Kornrade (*Agrostemma Githago*) an Kaninchen Lähmung der Hinterbeine, hämorrhagische Gastritis mit Geschwürsbildung, mäßige Gefäßinjektion am Darm und Herzen, Nierenhyperämie.

Im gleichen Jahr berichtet *Neumayer*, gleichfalls bei Verwendung des Kornradesaponins, über das Vergiftungsbild bei Kaninchen und Tauben und hebt die Geschwürsbildung im Magen-Darmkanal hervor; dabei ist die Schleimhaut bis

in die basale Schicht des Stratum proprium zerstört, in den Gewebsresten findet sich amorphes Pigment, in der Mucosa und Submucosa kleine Blutungen.

Wacker fand gleichfalls 1908 nach Verfütterung von Saponin Sthamer bei Hunden reichliche Fetteinlagerung im Nierengewebe, sowie Epithelnekrosen.

Halberkann erzeugte (1909) mit Assamin beim Kaninchen Albuminurie und Hämoglobinurie. Dabei war mikroskopisch die Leber normal, in der Niere fanden sich Eiweiß und Blutzellen und Epitheldesquamation, aber keine Veränderungen an den Glomerulis. Die vergrößerte und blutreiche Milz enthielt viel Hämosiderin und reichlich Erythrophagen. Ähnliche Befunde wurden auch beim Hund erhoben.

Kasarinoff fand (1910) Schädigung des Erythroblastenapparates bei Hühnern und Tauben durch Sapotoxin.

Isaac und *Möckel* untersuchten 1911 eingehend die nach intravenöser Zufuhr von Quillajasaponin und Sapotoxin beim Kaninchen auftretenden Veränderungen. Im Knochenmark kommt es zu einer myeloblastischen Wucherung, die bei weiterer Gifteinwirkung zum Untergang des Gewebes führt. Die normale lockere Anordnung schwindet, es tritt ein tumorartiger Aufbau ein, der durch breite Zellverbände bewirkt wird. Es finden sich große Zellen mit großen Kernen, die häufig doppelt sind und die verschiedenen Formen der Degeneration aufweisen. Außerdem Riesenzellen mit Kernschädigungen, Blutungen, Nekrosen. In der Milz ist der Aufbau verwischt, stets myeloide Reaktion, keine Riesenzellen. In der Leber sind die Leberzellen gequollen, teilweise verfettet; stellenweise kleine Nekrosen. In den Capillaren zahlreiche einkernige Zellen von der Art der in der Milzpulpa vorhandenen, außerdem granulierten lymphoide Zellen. Vereinzelt Riesenzellen, viele zweikernige Zellen. Weder in der Milz noch in der Leber Zeichen eines vermehrten Bluterfalls, auch Siderosereaktion negativ.

Pappenheim und *Szécsi* fanden 1912, daß Sapotoxin eine reichliche Erythroblastose hervorruft, nicht aber Cyclamin oder Digitonin.

Haudrick beobachtete (1912) nach Sapotoxin bei Kaninchen in der Leber minimale Verfettung, keine Blutbildungsherde; in der Milz vollständigen Umbau, spärliche Follikelreste, sehr blutreiche Pulpa, die größtenteils aus sehr großen, ungranulierten Zellen besteht, die einen umfangreichen, sehr blassen Kern haben. Die Follikel werden durch das Wuchern dieser großen Zellen zum Schwinden gebracht. Wenige Myelocyten, viele Normo- und Myeloblasten. Reichliche Zellen mit körnigem Blutpigment. Einzelne Knochenmarksriesenzellen. Im Knochenmark keine Spur von Fettflücken, Zelle an Zelle liegend; teils Zellen wie in der Milz, teils Myelo- und Erythrocyten; meist ungranulierte Zellen, viele Riesenzellen; tumorartiges Bild.

Wacker, *Hueck* und *Koller* fanden 1913 nach Einspritzung von Saponin pur. albiss. Merck bei Verwendung höherer Dosen eine Verminderung des Cholesterinestergehaltes der Nebenniere, dagegen nach vielfachen kleinen Dosen eine Anreicherung der Cholesterinester in diesem Organ.

Fiieger beobachtete (1918) nach subcutaner Injektion von Sapindussaponin beim Kaninchen Albuminurie und Bilirubinurie, nach Guajak- und Quillajasaponin beim Hunde Bilirubinurie.

Foá sah (1920) nach Saponineinspritzung schwere Anämie bei vollständiger Aplasie des Knochenmarks sowie myeloische Umwandlung der Milz.

Firket erzeugte 1921 mit dem Saponin der Heyl-Laboratorien (Chicago) beim Kaninchen eine Hyperplasie des Knochenmarks; eine Aplasie desselben konnte nie beobachtet werden. Blutungen durch Capillarzerreißungen; als Folge der Blutungen narbige Umwandlung des Knochenmarks. In der Milz myeloide Umwandlung mit Auftreten äußerst reichlicher Megakaryocyten. Auch in der Leber, seltener in der Lunge, einzelne Megakaryocyten, Verminderung der Blut-

plättchen. Der gleiche Verfasser hebt in einer gemeinsam mit *Campos* veröffentlichten Abhandlung (1922) weiters hervor: Gewichtsstürze der Tiere, Lebernekrosen und Pigmentation der Leberzellen, in der Milz reichlich Makrophagen und Pigment, im Knochenmark Nekroseherde. Überall Megakaryocyten.

Als letzter studierte *Montagnani* (1924) die Wirkung intravenöser Einspritzungen von Digitonin und Saponalbin beim Kaninchen. Milz: Blutgehalt stark erhöht, Erythrophagen teils frei, teils im Reticulum; Endothelien vermehrt, ihre Kerne schlecht färbbar, auch nekrotisch, viele in Massen körnchenartigen Detritus verwandelt. Starke Zerstörung der Erythrocyten. Blutpigment teils frei, teils in Phagocyten. Leber: Veränderungen grundsätzlich gleich, aber quantitativ geringer. Leberzellen teils granuliert, teils vakuolisiert unter Zunahme des Volumens. In den Leberzellen vielfach unregelmäßige grünliche Massen (Gallenpigment?). Kupffersche Zellen vergrößert. Bei der Einspritzung der Saponine in die Vena portae sieht man in der Leber außer den bereits beschriebenen Veränderungen Karyolyse in den Leberzellen, Auflösung des Protoplasmas. An einzelnen Stellen haben sich die Leberzellen in amorphe Massen umgewandelt. Dabei Capillaren blutreich und erweitert.

Vor kurzem hat *Esser* die Vergiftung mit *Ol. Chenopodii* anscheinend wenigstens teilweise als eine Saponinwirkung aufgefaßt. Wir können uns versagen, auf die histologischen Daten dieser Arbeit einzugehen. Nach freundlicher Mitteilung erschloß der Autor den Saponingehalt des *Ol. Chenopodii* daraus, daß in *Kobert*, Lehrbuch der Intoxikationen, 2. Aufl. 1906, Bd. 2, S. 747/48, *Chenopodium mesicanum* als Saponinpflanze genannt ist. Nach einer persönlichen Mitteilung Prof. *Koflers* dagegen wird aber das *Ol. Chenopodii* von *Chenopodium ambrosia* in der L. var. *anthelminticum* gewonnen und enthält kein Saponin.

3. Kritik der Literatur.

Zunächst ist zu betonen, daß nur die Arbeiten von *Bunting*, *Isaac* und *Möckel*, *Haudrick*, *Firket* und *Campos*, sowie *Montagnani* so genaue histologische Daten enthielten, daß aus ihnen Schlüsse über das von den Autoren Beobachtete gezogen werden können. *Bunting*, *Haudrick*, *Firket* und *Campos* teilen aber nicht mit, welche Saponine sie zu ihren Versuchen benützten. Das von *Isaac* und *Möckel* studierte Quillajasaponin und Sapotoxin, sowie das von *Montagnani* verwendete Saponalbin haben wieder nicht den Ansprüchen an Reinheit entsprochen, die *Kofler* fordert. Es ist nicht ganz ausgeschlossen, wenn auch wenig wahrscheinlich, daß einzelne der von den Autoren gefundenen Veränderungen durch Begleitstoffe bedingt waren.

Wenn man die von sämtlichen Forschern erhobenen Befunde vergleicht, so kann man als vornehmstes Charakteristikum der Saponinvergiftung die Neigung zu Blutungen bezeichnen (*Kobert*, *Pachurow*, *Stier*, *Bunting*, *Brandl*, *Neumayer*, *Firket*, *Montagnani*). Auch Gewebszerstörung bzw. Nekrose wird häufig beobachtet (*Bunting*, *Neumayer*, *Isaac* und *Möckel*, *Firket* und *Campos*, *Montagnani*).

Vielfach einander widersprechend dagegen sind die Befunde bezüglich der Hämolyse. Zeichen einer solchen wurden gefunden nach Vergiftung mit *Gonophyllum obliquum* (*Bacon*), *Agrostemma* (*Brandl*, *Neumayer*), Digitonin und Saponalbin (*Montagnani*), Sapotoxin (*Haudrick*).

Zeichen von Hämolyse fehlten dagegen anscheinend nach Sapotoxin (*Pachurou, Kunkel, Isaac und Möckel*), Saponium pur. albiss. *Merck* (*Wacker und Hueck*), Quillajasaponin (*Isaac und Möckel, Fieger*), Cyclamin und Digitonin (*Kunkel*), Sapindus-, Guajaksaponin (*Fieger*).

Die charakteristischsten Organveränderungen nach Saponinzufuhr scheinen jeweils am Knochenmark anzutreffen zu sein; soweit aus den verschiedenen Arbeiten zu schließen ist, sind sie aber bei Verwendung verschiedener Saponine nicht gleichartig. So bewirkt das von *Bunting* benützte Saponin Schwund der reifen Zellen, bei längerer Anwendung narbige Umwandlung. Quillajasaponin und Sapotoxin führen nach *Isaac und Möckel* zu einer so starken Myeloblastenwucherung, daß das Knochenmark ein geschwulstartiges Aussehen erfährt. Ähnliches scheint *Haudrick* beobachtet zu haben. *Firket* fand nie Aplasie des Knochenmarks, dagegen betont er nachdrücklich die Vermehrung der Megakaryocyten. Die Beurteilung der einzelnen Befunde wird auch dadurch erschwert, daß die einzelnen Untersucher zu den in der Literatur bereits gefundenen Tatsachen meist nicht Stellung nehmen; es ist daher nicht immer mit Sicherheit feststellbar, ob tatsächlich verschiedene Bilder beschrieben werden oder ob die verschiedenen Forscher nicht auf einzelne Veränderungen ein besonderes Gewicht gelegt haben.

Ähnliches gilt auch für die bei Leber, Milz und Niere beschriebenen Veränderungen.

4. Eigene Versuchsanordnung. Makroskopischer Obduktionsbefund.

Es wurden die von Prof. *Kofler* rein dargestellten Saponine verwendet. Die Einspritzungen erfolgten in die Blutadern in das Ohr von Kaninchen.

Primulasäure:

1. Kaninchen 20 (1750 g). 16. X. 0,9 mg pro Kilogramm. — 20. X. 1 mg. — 8. XI. Tod. Gewichtsverlust 170 g.

Obduktionsbefund: Stärkste Blutfüllung des rechten Ventrikels, vereinzelte Herzwandthromben links. Ecchymosen im Perikard. Klappen frei. Lungenödem. Pleurablutungen. Leber teigig, vergrößert, stellenweise Stauung. Keine Nekrosen sichtbar. Makroskopisch keine Coccidiose. Milz klein, o. B. Darm ausgedehnte Ecchymosen. Sonst o. B.

2. Kaninchen 29 (1000 g). 23. XII. 4,25 mg pro Kilogramm. — 28. XII. 4,25 mg pro Kilogramm. — 13. I. 8 mg pro Kilogramm. — 14. I. Tod unter Krämpfen. Kein Gewichtsverlust.

Obduktionsbefund: Cor schlaff, wenig Blut in den Kammern. Klappen frei. Lungen ohne Ödem, Atelektasen in den Unterlappen. Leber leicht vergrößert, Konsistenz erhöht, Oberfläche bis auf 2 Einziehungen glatt. Geringe Coccidiose. Farbe eher heller als normal. Im Durchschnitt einzelne Nekrosen, Zeichnung verwischt. Niere vergrößert, livid. Randzeichnung sehr deutlich, an einer Stelle stecknadelkopfgroße Nekrose. Milz vergrößert, blutreich, Pulpa vorquellend. Sonst o. B. Leichte Coccidiose (mikroskopisch).

3. Kaninchen 50 (1370 g). 21. X. 2,5 mg pro Kilogramm. — 26. X. 2,5 mg pro Kilogramm. — 2. XI. 4 mg pro Kilogramm. — 9. XI. 4 mg pro Kilogramm. — 18. XI. 3,5 mg pro Kilogramm. — 19. XI. Getötet. Kein Gewichtsverlust.

Obduktionsbefund: Pleurale, perikardiale und Darmblutungen. Lungenödem. Beide Ventrikel überfüllt. Geringe Verfettung der Leber, keine sichtbaren Nekrosen. Keine Coccidiose. Parenchymatöse Schwellung der Niere. Urin: Eiweiß ++, Erythrocyten +, Zellen 0, Bilirubin 0. Urobilinogen ++.

Elatiorsaponin:

1. Kaninchen 1. 12. VI. 1925. 8 mg pro Kilogramm. — 19. VI. 12 mg pro Kilogramm. — 21. VI. Verendet. Kein Gewichtsverlust.

Obduktionsbefund: Keine Blutungen. In der Leber umschriebene dunkelrote Partien, innerhalb welcher die Leberzeichnung deutlich sichtbar. Makroskopisch keine Coccidiose. Sonst o. B. Cholesteringehalt im Serum: 4. VI.: 0,34; 17. VI.: 0,77; 21. VI.: 1,10 g%.

2. Kaninchen 41 (2100 g). 4. VI. 1925 4,5 mg pro Kilogramm. — 27. VI. verendet. Gewichtsverlust 580 g.

Obduktionsbefund: Pericarditis fibrinosa¹⁾, Pleuropneumonie. Die Leberoberfläche ist uneben durch stecknadelkopf- bis linsengroße Erhabenheiten. Teils scharf, teils unscharf begrenzte nekrotische Herde, die einen größeren Raum einnehmen als das erhaltene Lebergewebe; dieses erscheint als ein helles Netz mit dunklen Maschen. Coccidiose leichten Grades. Niere parenchymale Degeneration. Sonst o. B.

Cholesterinkurve siehe *Kollert und Grill*, Zeitschr. f. exp. Med. **49**, 524.

3. Kaninchen 56 (2650 g). 25. V. 8 mg pro Kilogramm. — 27. V. verendet. Gewichtsverlust 300 g.

Obduktionsbefund: Am Perikard und an der Leberoberfläche kleine Blutungen. Leberoberfläche grob granuliert. An der Schnittfläche einzelne, etwa reiskorn-große, graue Flecke, in deren Bereich die sonst gut erhaltene Leberzeichnung verwischt erscheint. Makroskopisch keine Coccidiose. Übrige Organe o. B.

4. Kaninchen 64 (1850 g). 30. VI. 10 mg pro Kilogramm. — 1. VII. verendet. Gewichtsverlust 150 g.

Obduktionsbefund: Pericarditis adhaesiva¹⁾. Leber stellenweise hyperämisch, Oberfläche glatt, keine Nekrosen. Keine Coccidiose. Milz klein. Kleine Blutungen in verschiedenen Organen. Sonst o. B.

Cholesteringehalt: 27. VI.: 0,3; 1. VII.: 0,8 g%.

5. Kaninchen 5 (1010 g). 8 mg pro Kilogramm. 37 Tage später verendet nach Herzpunktion (Hämatoperikard). Gewichtsverlust 110 g.

Obduktionsbefund: Hämatoperikard und Hämatothorax mit vorhandener Herztamponade¹⁾. Sonst Organe o. B.

Cholesterinkurve siehe *Kollert und Grill*, Zeitschr. f. exp. Med. **49**, 524.

5. Histologische Befunde.

Technik: Fixationen: Susa (56), Zenker (20, 29, 50), Formol (1, 5, 20, 29, 50, 64). Färbungen: Hämatoxylin, Hämalaun-Eosin, Osmium, Sudan, v. Gieson, Mallory, Bielschowsky, Turnbull, Eppinger, Smith (Gallengapillaren), Dominici, Fischer (Blut), Schridde-Grünwald-Giemsa, Lithium-Carmin, Pfister und Weigert (Elastica und Fibrin).

a) *Primulasäure* (s. Abb. 1 u. 2).

Leber: Die einzelnen Teile der Präparate zeigen verschieden starke Veränderungen der *Leberzellen*, ohne daß das Höchstmaß der Zellschädigung bezüglich seiner jeweiligen Lage zum Läppchen systematisch angeordnet wäre. An manchen Stellen ist die Größe und das Aussehen der Zellen normal, an anderen sind sie mehr oder weniger ver-

¹⁾ Herzpunktionen zur Blutgewinnung vorausgegangen.

größert und das Protoplasma zeigt schwere Veränderungen im Sinne tropfiger Entmischung. Vielfach haben sich Vakuolen von wabigem Aufbau gebildet, wobei die Zellen als Ganzes an Volumen meist beträchtlich zugenommen haben. Degenerative Verfettung konnte nur in geringem Ausmaß festgestellt werden. Die Kerne sehen häufig glasig gebläht aus, ihre Grenzschicht ist deutlicher als normal, die Kernkörperchen sind an die Peripherie der Kerne gerückt. Keine auffällige Vermehrung der Mitosen. An anderen Stellen hat die Färbbarkeit der Kerne und des Protoplasmas deutlich gelitten, man findet zwischen mehr oder weniger geschädigtem Leberparenchym nekrotische Bälkchen, ja selbst nekrotische Leberzellhaufen, in deren Bereich der Aufbau des Organs kaum mehr erkennbar ist. — Die *Blutkapillaren* sind stellenweise erweitert und enthalten außer Erythrocyten oft nicht identifizierbare krümelige Massen, sowie Gallenpigment (grüne Farbe am Lithium-Karminpräparat). Weder ein auffälliger Gehalt von kernhaltigen Erythrocyten, noch Auftreten von Megakaryocyten konnte festgestellt werden. — Die *Kupfferschen Zellen* sind gut erhalten, sogar im Bereiche der oben erwähnten nekrotischen Teile; in letzteren zeigen sie eine, wohl scheinbare, Vermehrung. Die *periportalen Felder* weisen eine geringe Infiltration mit Rundzellen, aber keine Bindegewebswucherung auf. Das *interstitielle Bindegewebe* ist nicht vermehrt.

Bemerkung: Die stärksten Veränderungen sind bei Tier 20, etwas weniger bei 29, am schwächsten bei 50. Die durch Coccidiose (Tier 29) bedingten Veränderungen sind nicht beschrieben. Vielleicht ist auch — trotz des übrigen sowohl makroskopisch wie mikroskopisch negativen Befundes — die mäßige lymphocytäre Infiltration der großen Gallenmenge (Präparat 20 und 50) auf Coccidiose zu beziehen. Sie wurde auch in solchen Vergleichspräparaten gefunden, in welchen die Leber selbst frei von Coccidien war, dagegen solche an der Porta hepatis nachgewiesen werden konnten.

Nieren: Bereits bei oberflächlicher Betrachtung fällt auf, daß die schwersten Schädigungen den Tubulis contortis entsprechen (Nekrosen); auch die Tubuli recti und die übrige Marksubstanz zeigen deutliche Veränderungen, doch sind hier weniger Nekrosen als Blutungen im Vordergrund. Die Glomeruli sind nur wenig verändert.

Im einzelnen zeigen die *Glomeruli* keine wesentliche Vergrößerung. Die Schlingen sind größtenteils scharf voneinander abgegrenzt; nur an wenigen Glomerulis dürfte stellenweise diese Abgrenzung nicht ganz normal sein, wobei die Schlingenwand verdickt erscheint. In 3μ dicken Schnitten findet man durchschnittlich 40—50 Kerne in den Glomerulis. Bei *Dominici*-Färbung erkennt man zunächst blasige, helle Kerne, den Endothelien entsprechend. Einzelne Kerne dieser Gruppe sind etwas dunkler, mit stärker ausgeprägter Kerngrenzschicht. Weiter sieht man dunkle runde Kerne, teilweise mit einem schmalen, bläulichen Protoplasma ohne sichere Radspeichenstruktur; sie liegen teilweise im

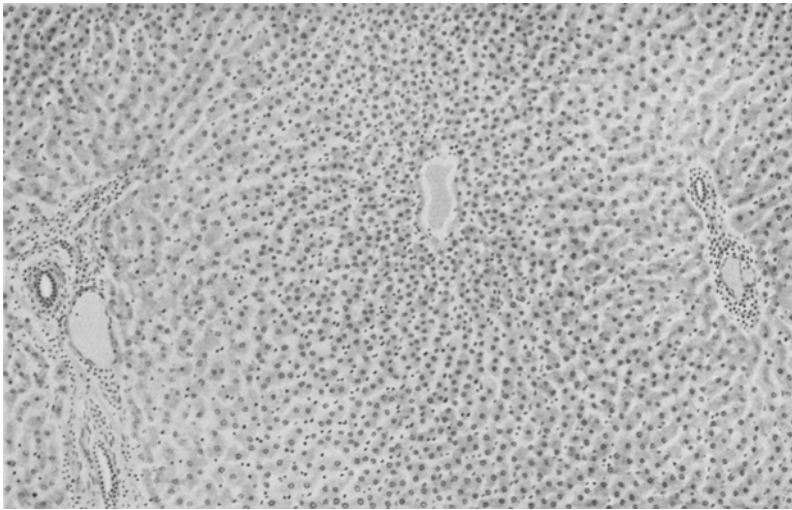


Abb. 1. Kaninchenleber bei Vergiftung mit Primulasäure.



Abb. 2. Kaninchenniere bei Vergiftung mit Primulasäure.

Lumen von Kapillaren. Weiter pseudoeosinophile Zellen und endlich durch Karyorrhesis entstandene Kernreste. Etwa die Hälfte der Kerne wird durch die blasigen, hellen Formen gebildet, etwa ein Drittel von den dunklen, der Rest von den pseudoeosinophilen und den Kernresten. Sichere Zeichen von Blähung der Schlingen oder Exsudatbildung in ihrem Lumen konnten nicht gefunden werden, auch war nirgends Fett nachweisbar. Der Blutgehalt der Schlingen ist normal; die Vasa afferentia bzw. efferentia scheinen eher etwas stärker gefüllt als gewöhnlich. Die Kapselzellen zeigen keine auffälligen Veränderungen, der Kapselraum ist durchwegs breit, an einzelnen Stellen enthält er etwas Exsudat. — Die *Tubuli contorti* sind größtenteils vollkommen nekrotisch. Die intravitale Entstehung dieser Nekrose wird aus der reichlichen Anwesenheit von Karyorrhesis erschlossen. Sichere Zeichen von Regeneration (im Sinne schmaler endothelartiger Neubildungen an der Basis nekrotischer Zellen) konnten nicht gefunden werden. An vielen Stellen, an welchen die Schädigung nicht bis zur Nekrose fortgeschritten ist, sieht man die Zellen vergrößert, gegen das Lumen unscharf begrenzt, das Protoplasma kernig schollig, jedoch ohne daß sich im Hämalaun-Eosin-Präparat leuchtendrote oder im Giemsa-Präparat gelbe Körnchen nachweisen ließen. Bei Pfisterscher Färbung keine blauen Granula. Die Kerne der Zellen sind vielfach schlecht färbbar; gelegentlich finden sich Pyknosen, Zylinderbildung gering. — Im Bereiche der *Henleschen Schleifen* und der *Sammelröhren* sieht man vorwiegend parenchymatöse Degeneration, während die Nekrosen ganz zurücktreten. An keiner Stelle des tubulären Apparates Verfettung nachweisbar (Sudan). — *Blutungen* sieht man sowohl im Bereiche der Rinde als auch im Mark, im letzteren wesentlich stärker ausgeprägt. Das *interstitielle Bindegewebe* (*van Gieson*) und die *Gefäße* (Elastica-Färbung) zeigen keine Besonderheiten. Gallenpigment, Kalk nirgends nachweisbar.

Bemerkung: Kaninchen 20 zeigt die schwersten Veränderungen, namentlich die Nekrosen sind stark ausgedehnt. Bei Kaninchen 29 und 50 steht die parenchymatöse Degeneration im Vordergrund, doch findet man ebenfalls vereinzelte nekrotische Stellen.

Knochenmark: Es wurde nur gelbes Knochenmark der langen Röhrenknochen untersucht. Die Fettlücken sind wohl ebenso reichlich wie bei Kontrollpräparaten, nirgends sichere Zeichen von Sklerosierung bzw. geschwulstartiger Wucherung. Megakaryocyten sind sicher nicht vermehrt. Die Erythro- und Leukopoese zeigen keine auffälligen Abweichungen gegenüber der Norm, doch ist es nicht ganz ausgeschlossen, daß die zwischen den Fettlücken liegende Zellzahl an einzelnen Stellen etwas größer ist als bei den Vergleichstieren. Pigmentanhäufungen sowie Blutungen konnten nicht gefunden werden.

Bemerkung: Kein Unterschied zwischen den Präparaten 20, 29 und 50.

Milz: Kapsel und Trabekeln unverändert. Follikel normal angeordnet. Stützgerüst nicht zerstört, Zentralarterien ohne Hyalinisierung und ohne Verfettung; die Zellzahl zeigt keine Abweichung von der Norm, doch findet man Kernuntergang häufiger als bei den Kontrollpräparaten. Die kapillaren Milzvenen (Sinus) zeigen weder Blutüberfüllung noch Abflachung der Endothelzellen; keine Exfoliation der letztgenannten. In vielen Sinus sieht man große Zellen mit schlecht färbbarem Protoplasma — anscheinend Makrophagen — angehäuft, meist mit Zeichen von Rhexis ihrer Kerne. Die Makrophagen der Vergleichspräparate zeigen ein bedeutend besser färbbares Protoplasma und weit seltener die beschriebene Kernveränderung. In der Pulpa sind die Reticulumzellen normal, die Zahl der Megakaryocyten weicht schätzungsweise nicht von der der Kontrollpräparate ab. Die Phagocytose scheint, wie namentlich in ausgeschüttelten Präparaten deutlich zu sehen ist, vermehrt zu sein. Hie und da findet man einen glasig geblähten Kern, der des Chromatingerüsts fast entbehrt und dessen Kernkörperchen an die Randzone gedrückt erscheinen; die letztere ist auffällig verdichtet. Während in Vergleichspräparaten zahlreiches gelbliches und grünliches Pigment zu sehen ist, konnte bei den Primulativen nur das erstere, und zwar anscheinend in geringerer Menge als in der Norm gefunden werden. Die Eisenreaktion war überall negativ.

Nebenniere und Herzmuskel o. B.

b) Elatirsaponin (s. Abb. 3 und 4).

Leber: Es fällt ein hochgradiger Umbau des Leberparenchyms mit Nekrosenbildung und ausgedehnter *Bindegewebswucherung* auf. Nur spärlich findet man normal gebaute Acini. Die Pseudoacini sind von wechselnder Größe und werden durch verschieden dicke Bindegewebszüge voneinander getrennt; diese umschließen manchmal sogar einzelne Leberzellen. Die Bindegewebszüge sind meist kernarm, enthalten große Mengen von Gallengängen und stellenweise zartwandige Blutgefäße. An manchen Stellen sieht man in van Gieson- und Mallorypräparaten die Menge des Lebergewebes die des Bindegewebes nur wenig übertreffen. Die *Leberzellen* zeigen schwere Veränderungen. Man erkennt an den Kernen: Blähung, Formveränderungen, Verdichtung der Grenzschicht mit Verlagerung der Kernkörperchen, Pyknose, schlechte Färbbarkeit, Karyorrhexis. Mitosen sind stellenweise (namentlich in regenerierenden Partien) häufiger als in der Norm. An manchen Stellen zeigen die Präparate durch die reichlich vorhandenen Kerntrümmer einen leichtbläulichen Farbenton. Auch das Protoplasma der Zellen ist schwer verändert. Sehr häufig sieht man Vakuolenbildung mit oft bedeutender Vergrößerung der Zellen, in extremen Fällen Auftreten von Siegelringformen. An vielen Stellen sind die Zellen nekrotisch; teils haben sie dabei noch ihre Form erhalten, vielfach aber sind sie in einen Detritus

zerfallen. In manchen Präparaten ist die Nekrosenbildung im Acinus ganz unsystematisch verteilt, in anderen ist sie in der Peripherie der Acini deutlicher ausgeprägt als im Zentrum. *Verfettung* findet sich besonders häufig an der Grenze zwischen Leberzellhaufen und Bindegewebszügen, sowie am Rande von Nekroseherden. Namentlich das umgebaute Lebergewebe zeigt sie deutlich. Bei stärkerer Vergrößerung

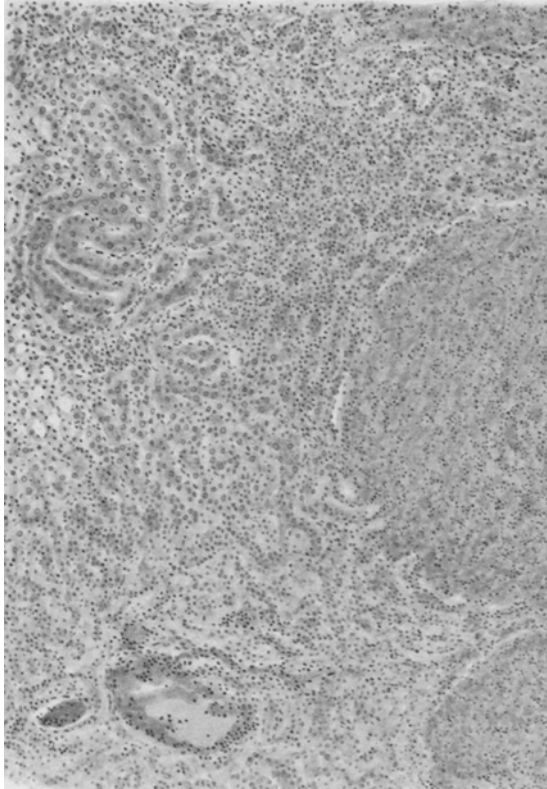


Abb. 3. Kaninchenleber bei Vergiftung mit Elatioraponin.

erkennt man, daß die Verfettung meist jene Teile der Leberzellen freiläßt, wo eine Leberzelle an eine andere stößt, dagegen die Stellen des Protoplasmas ergriffen hat, wo die Leberzellen an Bindegewebszüge oder große Gefäße grenzen. Die oben beschriebenen Vakuolen zeigen, wenn sie klein sind, häufig Fettfärbung. Die großen dagegen findet man meist frei von Fett. Auch einzelne Bindegewebszüge sind stark verfettet. In den Nekroseherden findet man freie Fetttröpfchen. Mit Fett beladene Phagocyten sind in vielen Stellen der Präparate zu sehen.

Die *Kupfferschen Zellen* zeigen deutliche Veränderungen: Auftreibung der Kerne, Verdichtung der Struktur. An Stellen stärkerer Leberschädigung hat man vielfach den Eindruck, als ob die Kupfferschen Zellen ihre typische Lagerung geändert hätten und unregelmäßig im Lumen der Kapillaren liegen würden. In den nekrotischen Leberabschnitten sind die Kupfferschen Zellen nur äußerst selten mit Sicherheit zu erkennen. Bei Fettfärbung sieht man häufig in der Nähe der Kerne Fetttropfchen, namentlich in jenen Zellen, die im Bereiche stärkerer Verfettung liegen. Die *Zentralvenen* erscheinen, soweit sie noch erkennbar

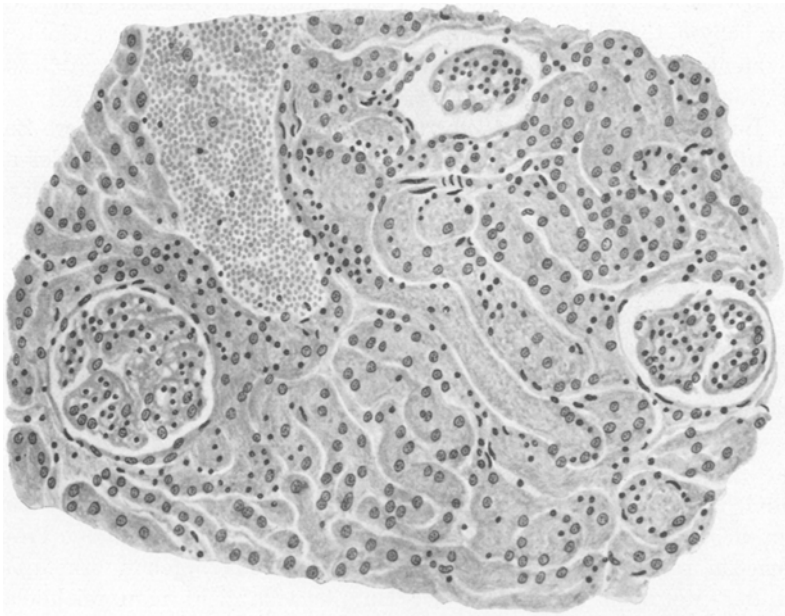


Abb. 4. Kaninchenniere bei Vergiftung mit Elatior saponin.

sind, erweitert; in ihrem Lumen sieht man vielfach Kerntrümmer und polymorphe Kerne in mäßiger Zahl. Auch Megakaryocyten sind gelegentlich vorhanden, aber nirgends in auffälliger Weise vermehrt. In den Lichtungen der großen Gefäße sind die in den kleinen Venen so häufigen Kernreste fast nicht mehr anzutreffen. An mehreren Stellen finden sich *Blutungen*, namentlich an der Grenze zwischen Bindegewebszügen und Nekroseherden. Die *Gallengangscapillaren* sind stellenweise erweitert, gelegentlich ausgebuchtet. Die Gallengänge der periportalen Felder zeigen keine Sprossung; auch sieht man in diesen Teilen kein sich regenerierendes Lebergewebe. Nirgends Gallenthromben, manchmal Zerreißen der Capillaren. Am Rande der Nekrosen und in den Nekroseherden selbst diffuse Aussaat von teils fein-, teils grobkörnigem Gallen-

pigment. In relativ gut erhaltenem Gewebe sieht man davon nur wenig. Die *Gitterfasern* sind an nekrotischen Stellen manchmal gerade noch erkennbar, häufig aber völlig geschwunden. Die *Eisenreaktion* (Turnbull) fällt durchwegs negativ aus, auch an den amorphen grünlichen Krümeln. Die Weigertsche Färbung ist bei den Nekroseherden negativ.

Bemerkung: Die verschiedenen Tiere zeigen die oben geschilderten Veränderungen in wechselnder Stärke. Tier 5 hat nur kleine Nekroseherde, keine wesentliche Bindegewebswucherung. Die schwersten Nekrosen und die stärksten Bindegewebsproliferationen bei 41. 1, 56, 64 stehen zwischen beiden Extremen.

Niere: Bei Betrachtung von Übersichtsbildern fällt die deutliche parenchymatöse Degeneration der *Tubuli contorti* auf; reichliche Pigmentanhäufung sowie Zylinderbildung. Blutungen geringen Grades in Rinde und Mark.

Im einzelnen sind die *Glomeruli* von normaler Größe, mittlere Zellzahl 30—40 (3 μ Schnitte). Die Schlingen sind gut gegeneinander abgegrenzt. An den Endothelien keine Blähung, das Lumen der Capillaren ist nicht erweitert, in ihrem Innern keine Exsudatbildung. Etwas über die Hälfte der Zellen zeigt dunkle runde Kerne; weiter finden sich reichlich helle, blasige Kerne, nur äußerst selten Zeichen von Kernuntergang. Die Capillaren sind gut bluthaltig, Pseudoeosinophile in mäßiger Zahl im Lumen der Capillaren sichtbar, die *Vasa afferentia* nicht hyperämisch. Die Kapselräume sind normal, die Kapselzellen nicht gewuchert. Die *Tubuli contorti* zeigen schwere Kerndegeneration: Die Zellen sind wesentlich vergrößert, die Grenzen zwischen ihnen vielfach nicht erkennbar, ihre Abgrenzung gegen das Lumen häufig unmöglich, ja das Lumen durch die Zellschwellung ausgefüllt. Das Protoplasma zeigt körnige Struktur, doch sind im Hämalaun-Eosinpräparat keine stark glänzenden Tröpfchen zu sehen. Im Fettpräparat sind feinste Tröpfchen erkennbar. In der Mehrzahl der Zellen der Hauptstücke sieht man reichliches, teils sehr feines, teils gröberes, grünliches Pigment, das sich manchmal nur an der Basis der Zellen findet, vielfach diese aber vollständig ausfüllt. Das Lumen der *Tubuli* weist vielfach geronnene, homogene Massen auf; stellenweise sind die diese Massen enthaltenden Kanälchen erweitert, die Zellen etwas abgeflacht. Die Kerne der *Tubuli contorti* sind mancherorts schlecht färbbar, selten sieht man auch karyorrhektische Trümmer. Die *Tubuli recti* und die Sammelröhren zeigen nur verhältnismäßig wenig Veränderungen. Blutungen finden sich nur spärlich in der Rinde, etwas häufiger im Mark. Die Gefäßwände (Elasticafärbung) sind nicht verändert. Das *interstitielle Bindegewebe* zeigt stellenweise kleine Rundzelleninfiltrate; eine wesentliche Bindegewebsvermehrung konnte nirgends festgestellt werden (*van Gieson*).

Knochenmark (der langen Röhrenknochen): Die Beschreibung deckt sich mit der bei der Vergiftung mit Primulasäure gegebenen. Differenzen

zwischen den einzelnen Fällen konnten mit Sicherheit nicht nachgewiesen werden.

Milz: Kapsel, Trabekel, Follikel mit Einschluß der Zentralarterie o. B. Die capillaren Milzvenen zeigen keine auffällige Blutfüllung, die Endothelzellen erscheinen teils normal, teils etwas gequollen und sind gelegentlich abgestoßen. An manchen Stellen sieht man im Lumen der Sinus entweder feinste krümelige oder homogene, sich schlecht färbende Massen, die oft mehrfache Leukocytengröße haben und über deren Genese wir mit Sicherheit nichts aussagen können. Da man gelegentlich in der Masse eingeschlossene Erythrocyten sieht, könnte es sich vielleicht um zugrunde gegangene Makrophagen handeln. Die Pulpareticulumzellen sind normal, Megakaryocyten in etwa normaler Zahl, Phagocytose mäßig vermehrt. Die bereits bei der Vergiftung mit Primulasäure in der Milzpulpa beobachteten geblähten Kerne sind hier noch reichlicher. Grünliches und gelbliches Pigment, sowohl phagocytiert, als auch frei liegend, findet sich reichlicher als in den Kontrollpräparaten von gesunden Tieren. Die Eisenreaktion ist überall negativ.

Nebenniere und Herzmuskel o. B.

6. Ergebnisse.

Wir möchten zunächst betonen, daß man von einem charakteristischen histologischen Bild der Saponinvergiftung anscheinend nicht sprechen kann, da die verschiedenen Saponine wechselnde Organveränderungen hervorrufen dürften. Wenn schon zwei Saponine wie die Primulasäure und Elatiorsaponin, die in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften sehr große Ähnlichkeit zeigen und von zwei Pflanzen derselben Gattung stammen (*Primula veris* und *Primula elatior*) biologisch weitgehend verschieden wirken, so sind Unterschiede noch eher zu erwarten, wenn wir die Wirkung von Saponinen aus voneinander stark abweichenden Pflanzen vergleichen. Bisher ist — um nur einige Typen zu erwähnen — eine hämolytische bzw. hämorrhagische (z. B. Sapotoxin), megakaryocytotische (unbekanntes Saponin, *Bunting*), myeloblastische (z. B. Quillajasaponin) Vergiftungsform beschrieben worden. Allerdings finden sich jeweils neben den genannten noch andere Veränderungen, so daß man nicht von reinen Bildern sprechen kann. Gemeinsam scheint allen Saponinvergiftungen das Auftreten degenerativer Veränderungen in den parenchymatösen Organen zu sein. Erst auf Grund vergleichender Untersuchungen mit vielen Saponinen wird sich schließlich feststellen lassen, ob die gemeinsamen oder die abweichenden Züge der verschiedenen histologischen Bilder überwiegen.

Vergleichen wir nunmehr die durch Einspritzung in die Blutadern von Primulasäure bzw. Elatiorsaponin beim Kaninchen hervorgerufenen Veränderungen, so lassen sie sich folgendermaßen bestimmen: Die

Primulasäure ist vorwiegend ein Nierengift und erzeugt das Bild einer nekrotisierenden Nephropathie (Nephrose). Das Elatiansaponin greift vorzüglich an der Leber an und schädigt das Organ in ähnlicher Weise, wie wir dies bei der sogenannten gelben Leberatrophie sehen. Mit diesen Veränderungen ist jedoch die Wirkung der Stoffe noch nicht erschöpft: Die Primulasäure bewirkt außerdem degenerative Leberveränderungen — wenn auch weniger markant —, das Eleatorsaponin daneben Nierenschädigungen — wenn auch geringeren Grades. Beide Stoffe schädigen nur wenig Milz und Knochenmark.

Vielleicht erklärt diese verschiedene Affinität zu Leber bzw. Niere die abweichende Giftigkeit der beiden Stoffe. *Kollert, Kofler und Susani* fanden bei intravenöser Beibringung von Primulasäure beim Kaninchen eine dosis letalis minima von 3—4 mg pro Kilogramm Körpergewicht, *Kollert und Grill* beim Elatiansaponin eine solche von 8 mg. Es erscheint diskutabel, ob die nekrotisierende Wirkung an den Tubulis contortis, welche die Primulasäure hervorruft, für den Organismus verderblicher ist als die Schädigung der Leber, welche bei der Elatiansaponinvergiftung im Vordergrund steht.

Wenn wir im einzelnen auf die beschriebenen Organveränderungen eingehen, so möchten wir zunächst hervorheben, daß die Nierenschädigungen wohl als rein degenerative Nephropathien aufzufassen sind; entzündliche Veränderungen an den Glomerulis finden wir nirgends (allerdings konnten aus technischen Gründen keine Oxydasereaktionen gemacht werden). An einzelnen Stellen der Glomeruli sehen wir Andeutungen dessen, was *Fahr* als Glomerulonephrose beschreibt, möchten uns aber wegen der Schwierigkeit dieses Themas auf diesen Punkt nicht festlegen. Während bei der Primulasäure die Schädigung als nekrotisierende Nephropathie bezeichnet werden muß, kann man beim Elatiansaponin wohl nur von parenchymatöser Degeneration sprechen. Bei Primulasäurevergiftung ist im Harn Eiweiß, Blut und reichlich Urobilinogen nachweisbar. Es muß daran erinnert werden, daß mehrere Untersucher bereits das Auftreten von Gallenfarbstoff im Harn im Anschluß an Saponinvergiftungen beobachteten, und der Schluß liegt nahe, daß auch andere Saponine als die von uns benützten ähnliche Veränderungen wie die oben beschriebenen hervorrufen. Es soll weiter mit Nachdruck hervorgehoben werden, daß wir in diesen Fällen — wenn wir die chemischen und histologischen Veränderungen gemeinsam überblicken — 4 charakteristische nephrotische Symptome hier vereint finden: Hypercholesteinämie, Fibrinogenvermehrung, Albuminurie, tubuläre Schädigung. Allerdings währt die Hypercholesterinämie nach jeder Saponineinspritzung nur wenige Tage und weicht dann einer negativen Phase. Über die Bedingungen sowie die Dauer der Fibrinogenvermehrung und die Stärke der Albuminurie ist noch nichts bekannt. Die tubuläre Schädigung ist eine nekrotisierende,

würde also vom histologischen Standpunkt am ehesten der Sublimat- bzw. Wismutnephrose des Menschen entsprechen. In der Humanpathologie finden wir die oben genannten 4 Symptome vereint bei der sogenannten Lipoidnephrose. Allerdings sind dabei die histologischen Veränderungen der Tubuli bekanntlich andersartig. Immerhin scheint es hier zum erstenmal gelungen zu sein, die genannten 4 Veränderungen im Tierversuch gleichzeitig zu erzeugen. Vielleicht ist damit die Möglichkeit eines neuen Einblickes in die Probleme der Nephropathien gegeben. Ohne weiter auf diese einzugehen, soll schließlich nur noch erwähnt werden, daß die starken Gewichtsverluste, welche am ersten Tage nach Saponinzufuhr beim Tiere gefunden werden, von *Kollert*, *Kofler* und *Susani* bzw. *Kollert* und *Grill* auf Störungen im Wasserhaushalt bezogen wurden.

Bei der Vergiftung mit Elatirsaponin ist die Schädigung des Leberparenchyms eine höchstgradige. Es kommt im Anschluß an das Auftreten schwerer degenerativer Verfettung und ausgedehnter Nekrosen zum völligen Umbau des Organes, der in 2 Fällen schon äußerlich durch eine Granulierung der Oberfläche sichtbar war. Die Nekrosen haben wohl nichts mit Coccidiose zu tun, da mehrfach die papillären Wucherungen vollständig fehlten, in anderen Fällen sich nur wenig ausgeprägt zeigten. In einzelnen Präparaten waren die periportalen Felder leicht infiltriert. Da wir das Gleiche bei Vergleichstieren sahen, bei welchen zwar keine zottige Wucherung statthatte, an der Porta hepatis aber sich einzelne Coccidien fanden, erscheint es uns zweifelhaft, ob diese Veränderung mit der Saponinvergiftung überhaupt in Zusammenhang steht. Vermehrung der Megakaryocyten oder Auftreten pathologischer Blutbildungszentren konnte nirgends festgestellt werden. Im Elatirsaponin besitzen wir demnach ein Gift, mit dem sich beim Kaninchen experimentell gesetzmäßig schwerste Lebernekrosen erzeugen lassen. Die Veränderungen, welche die Primulasäure an der Leber hervorrufen, stehen an Schwere hinter den durch Elatirsaponin bedingten weit zurück; man findet die Zeichen tropfiger Entmischung mit Verwaschensein der Leberstruktur. Die degenerative Verfettung ist nur wenig ausgeprägt. Diese Veränderungen sind an einzelnen Stellen der Präparate am stärksten im Zentrum, an anderen in der Peripherie der Acini. Daneben finden sich kleinste Nekrosen, die aber in keinem unserer Fälle Veranlassung zu einem ausgedehnten Umbau des Organes im Sinne reichlicher Bindegewebswucherung und Bildung von Pseudoacini geben.

Es ist noch zu erörtern, ob und inwieweit die gefundenen Leberveränderungen mit den Schwankungen des Fibrinogengehaltes des Plasmas und der Hypercholesterinämie in Zusammenhang stehen. Bekanntlich steht die Leber sowohl im Mittelpunkt des Eiweiß- als auch des Fettstoffwechsels. Wenn es auch sehr zweifelhaft ist, ob das gesamte

Fibrinogen des Blutplasmas, wie manche Forscher meinen, aus der Leber stammt, so ist es doch allgemein anerkannt, daß Leberveränderungen zu Schwankungen im Fibrinogengehalt des Plasmas führen. Es erscheint dabei bemerkenswert, daß die Phosphorvergiftung, die ähnliche histologische Veränderungen in der Leber hervorruft, wie das Elatior-saponin zu einer Hypinose führt (*Corin und Ansiaux, Jacoby*)¹⁾. *Gram* fand bei toxischen Prozessen, die zu einer leichten Schädigung der Leber führten, Hyperinose, bei Zusammenbruch der Leber dagegen Hypinose, was auch mit anderen Literaturangaben übereinstimmt; daneben könnte allerdings auch die Art der Leberschädigung eine Rolle spielen. Bezüglich der Einwirkung der Saponineinspritzungen auf das Fibrinogen des Plasmas liegen nur einige Untersuchungen von *Kollert, Kofler und Susani* vor, die zeigen, daß im Laufe der Vergiftung starke Veränderungen der Bluteiweißkörper auftreten. Die diesbezüglichen Verhältnisse werden derzeit mit neuerer noch exakterer Methodik von *Kollert und Hartl* studiert. Es verdient vielleicht hier der Erwähnung, daß bei der Saponinvergiftung sich in den interazinösen Capillaren der Leber vielfach Kerntrümmer histologisch nachweisen ließen. Diese Zellreste könnten vielleicht der Ausgangspunkt für die manchmal gefundene Hyperinose sein. Sog. fibrinoide Degeneration ließ sich nirgends nachweisen. Auch für das Auftreten der Hypercholesterinämie dürfte die Leberschädigung wenigstens teilweise herangezogen werden. Es sei daran erinnert, daß auch in der Galle von *Kohno* (s. *Kollert, Kofler und Susani*) nach Saponinzufuhr eine zeitweise Cholesterinausschwemmung nachgewiesen wurde. Im Sinne *Grigauts* können wir die Cholesterinvermehrung in Blut und Galle als eine Folge des gestörten Zellzerfalls ansehen. Noch ungeklärt ist die Frage, ob bestimmte histologische Zustände in der Leber der Periode der Hyper-, andere der Hypocholesterinämie entsprechen. Hier ergibt sich noch ein großes und aussichtsreiches Arbeitsgebiet. Es sei auch der Arbeiten von *Chalatow* gedacht, der durch Cholesterinzufuhr ausgedehnte Bindegewebswucherung in der Leber erzeugte.

Wie aus dem Kapitel 3 hervorgeht, haben viele Untersucher die charakteristischsten Veränderungen nach Saponinzufuhr im Knochenmark gefunden; unsere Befunde in diesem Organ sind demgegenüber äußerst gering, allerdings haben wir nur das Mark der langen Röhrenknochen untersucht. Die nach *Romeis* und *Oppel* durchgeführte Dominicifärbung ergab uns ganz ausgezeichnete Blutbilder im Schnitt und kann wärmstens empfohlen werden.

Bei Durchsicht der Milzpräparate beider Gifte fällt die gegenüber der Norm gesteigerte Phagocytose und der vermehrte Zelluntergang in der Milzpulpa auf. Auch hier erscheinen demnach unsere Befunde viel dürftiger als manche in der Literatur niedergelegten Schilderungen.

¹⁾ Allerdings sind diese Befunde mit etwas mangelhaften Methoden erhoben.

Da die Angaben über den normalen Eisengehalt der Milz nicht einheitlich sind, begnügen wir uns hier mit der Feststellung stets negativer Eisenreaktion sowohl nach Primulasäure wie nach Elationsaponinzufuhr.

Der Umstand, daß — trotzdem bei der Vergiftung mit den Saponinen der Primel weitgehende Störungen ihres Cholesterinstoffwechsels gefunden wurden — der histologische Befund der Nebenniere keine wesentlichen Veränderungen aufweist, kann als ein weiterer Beweis dafür herangezogen werden, daß den *Nebennieren* nur eine sekundäre (stapelnde) Rolle im Rahmen der Cholesterinverschiebungen im Organismus zukommt.

Ein *Herztod* durch Muskelschädigung ist für die hier beschriebenen Vergiftungen wohl mit Sicherheit abzulehnen.

Wir haben bereits im Kapitel 3 darauf hingewiesen, daß manche Saponine intravitale Hämolyse hervorrufen, andere tödlich wirken, ohne zu starkem Blutzerfall zu führen. Das Fehlen jeglicher Eisenreaktion in Leber und Milz in unseren Fällen scheint uns gegen eine ausgesprochene intravitale hämolytische Wirkung der hier analysierten Gifte zu sprechen; das Auftreten von Gallenpigment kann unseres Erachtens deswegen für die Hämolyse nicht herangezogen werden, da sich das Pigment nur dann findet, wenn Leberzellen reichlich zugrunde gegangen waren.

Die histologische Untersuchung des Zentralnervensystems nach Saponinvergiftung wird der eine von uns (*Rezek*) in einer separaten Abhandlung vorlegen.

Literaturverzeichnis.

- Bacon*, Philippine, Journ. of science 1906. — *Brandl*, Arch. f. exp. Med. **59**. 1908. — *Bunting*, Journ. of exp. med. **8**. — *Chalatow*, Die anisotrope Verfettung, 1922 und Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **57**. 1914. — *Corin* und *Ansiaux*, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. **7**. 1894. — *Esser*, Klin. Wochenschr. **511**. 1926. — *Fieger*, Biochem. Zeitschr. **86**. — *Firket*, Cpt. rend. des séances de la soc. biol. **73**. — *Firket* und *Campos*, Bull. of the John Hopkins Hospital **33**. — *Foá*, Trattato di anatom. patol., Torino 1920, nach *Firket* und *Campos*. — *Gram*, Acta med. scand. **56**. 1922. — *Grigaut*, Le cycle de la cholestérinémie. Paris 1913. — *Halberkann*, Biochem. Zeitschr. **19**. 1909. — *Haudrick*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **107**. 1912. — *Isaac* und *Möckel*, Zeitschr. f. klin. Med. **72**. 1911. — *Jakoby*, Zeitsch. f. physikal. Chem. **30**. 1900. — *Kasarinoff*, Folia haemat. **10**. 1910. — *Kobert*, Arch. f. exp. Pathol. **23**. 1888. — *Kobert*, Die Saponine. In Abderhalden, Biochem. Handlexikon. — *Köhler*, Die lokale Anästhesierung durch Saponine. Halle 1873 (nach Referat Arch. f. exp. Pathol. **1**). — *Kollert* und *Grill*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **49**. 1926. — *Kollert*, *Kofler* und *Susani*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **45**. 1925. — *Kruskal*, Arb. a. d. pharmakol. Inst. Dorpat **6**. — *Kunkel*, Fol. haemat. **14**. 1912. — *Lohmann*, Zeitschr. f. öff. Chem. **9**. 1903. — *Montagnani*, Lo sperimentale **78**. 1924. — *Neumayer*, Arch. f. exp. Med. **59**. 1908. — *Pachuraw*, Arb. a. d. pharmakol. Inst. Dorpat. 1888. — *Pappenheim* und *Szécsi*, Fol. haematol. **13**. — *Romeis* und *Oppel*, Histologische Technik. 1923. — *Stier*, Berl. tierärztl. Wochenschr. 1893. — *Wacker*, Biochem. Zeitschr. **12**. 1908. — *Wacker*, *Hueck* und *Koller*, Arch. f. exp. Pathol. **71**. 1913.