

Weitere Studien über das physiologische Verhalten von l-, d- und dl-Suprarenin.

II. Mitteilung.

Von

Emil Abderhalden und Friedrich Thies.

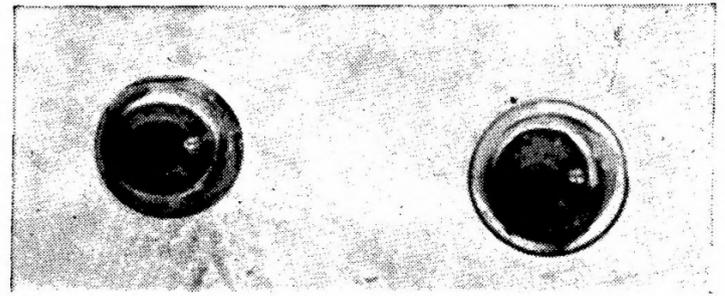
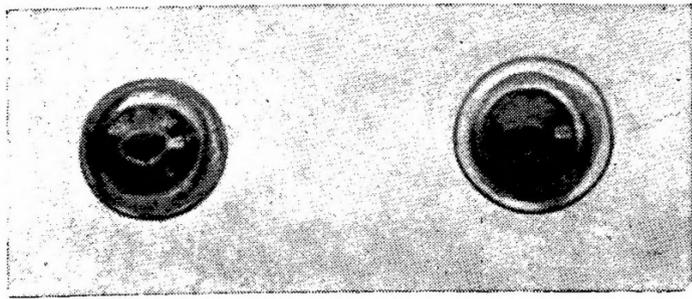
Mit einer Tafel.

(Aus dem physiologischen Institut der tierärztlichen Hochschule, Berlin.)

(Der Redaktion zugegangen am 21. Januar 1909.)

Der eine von uns¹⁾ hat kürzlich in Gemeinschaft mit Franz Müller mitgeteilt, daß die Komponenten des dl-Suprarenins ein verschiedenes Verhalten gegenüber dem Blutdrucke zeigen. Während l-Suprarenin von bestimmten Dosen an eine ausgesprochene Erhöhung des Blutdruckes bewirkt, läßt sich beim d-Suprarenin bei Anwendung gleicher und auch größerer Mengen kaum ein Einfluß feststellen. Die Wirkung des racemischen Suprarenins ist, ganz im Einklang mit dieser Beobachtung, abhängig von der Menge der l-Komponente, d. h. die doppelte Menge dl-Suprarenin wirkt so stark, wie die einfache Menge l-Suprarenin. Das d-Suprarenin war in den angewandten Dosen nicht vollständig wirkungslos. Sein Einfluß war jedoch so gering, daß wir wohl annehmen dürfen, daß dem d-Suprarenin noch Spuren von l-Suprarenin angehaftet haben. Das optische Verhalten beider Komponenten läßt zwar auf eine gute Trennung beider Komponenten schließen. Das verwendete l-Suprarenin zeigte in der berechneten Menge n-Salzsäure gelöst $[\alpha]_{20}^D = -50,40^\circ$ und die d-Komponente $[\alpha]_{20}^D = +50,49^\circ$. Das physiologische Experiment gibt hier offenbar schärfere Resultate als die optische Untersuchung.

¹⁾ Emil Abderhalden u. Franz Müller, Über das Verhalten des Blutdruckes nach intravenöser Einführung von l-, d- und dl-Suprarenin. Diese Zeitschrift, Bd. LVIII, S. 185, 1908.

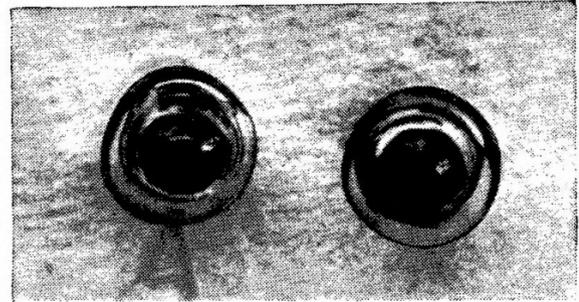
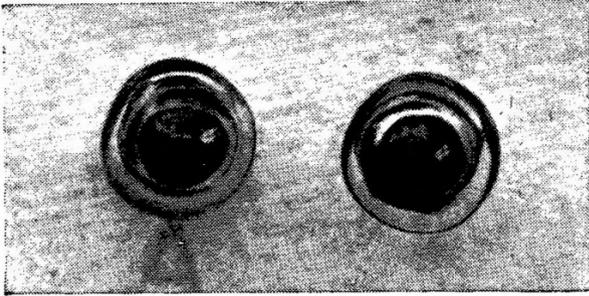


Vor

Nach

(Kontrollauge)

Zusatz von l-Suprarenin (1 : 10 000).

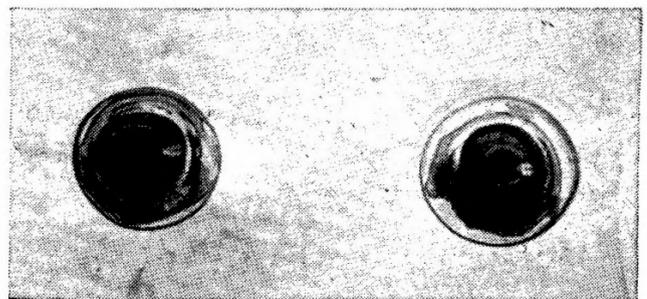
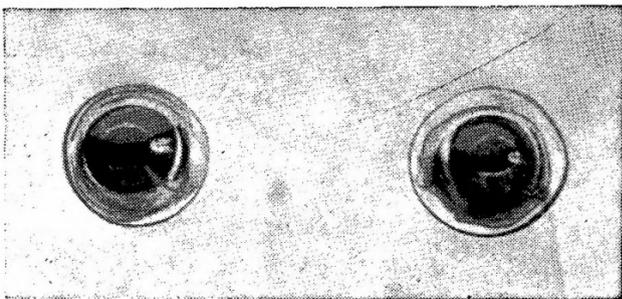


Vor

Nach

(Kontrollauge)

Zusatz von d-Suprarenin (1 : 5000).

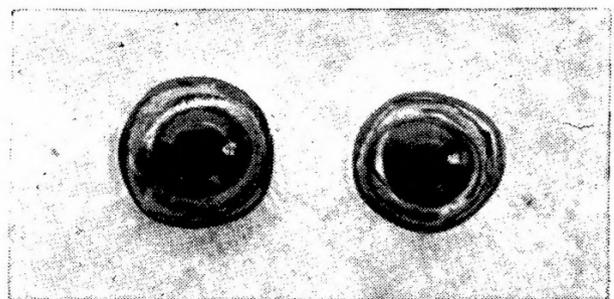
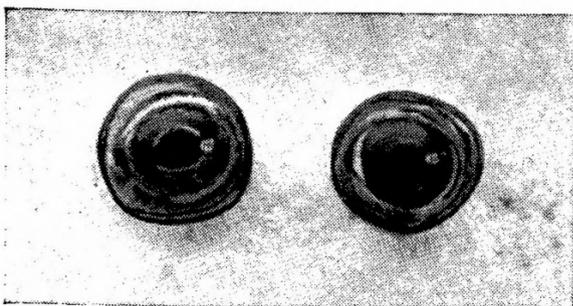


Vor

Nach

(Kontrollauge)

Zusatz von dl-Suprarenin (1 : 5000).



Vor

Nach

(Kontrollauge)

Zusatz von dl-Suprarenin (1 : 10 000).

Wir haben nun diese Versuche auf das Verhalten der Pupille beim Frosche gegenüber l-, d- und dl-Suprarenin ausgedehnt und ferner den Einfluß des racemischen Suprarenins sowie seiner Komponenten auf den Zuckerstoffwechsel beim Kaninchen geprüft. Die Resultate waren die folgenden.

1. d-Suprarenin bewirkt in Mengen, bei denen l-Suprarenin eine ausgesprochene Pupillenerweiterung am Froschauge herbeiführt, keine oder doch nur eine geringfügige Erweiterung der Pupille. dl-Suprarenin wirkt seinem Gehalte an l-Suprarenin entsprechend.

2. d-Suprarenin ruft in Dosen, die bei Anwendung von l-Suprarenin Glukosurie bewirken, keine Zuckerausscheidung hervor. dl-Suprarenin wirkt auch hier seinem Gehalte an l-Suprarenin entsprechend.

Es kommt somit die Konfiguration des Suprarenins bei all diesen Versuchen in ganz ausgesprochener Weise zum Ausdruck. Wir haben ganz ähnliche Beziehungen, wie sie bereits Cushny¹⁾ für das Atropin resp. das l- und d-Hyoscyamin nachgewiesen hat. Da nun beim Suprarenin, wie die unten mitgeteilten Versuche sehr deutlich beweisen, die Konfiguration einen so ausgesprochenen Einfluß auf die physiologische Wirkung dieser Verbindung besitzt, so unterliegt es keinem Zweifel, daß auch diejenige Substanz, auf die das Suprarenin wirkt, Gruppen besitzen muß, die einen ganz spezifischen Aufbau besitzen. Wir haben hier in gewissem Sinne ganz ähnliche Verhältnisse vor uns, wie bei den spezifisch wirkenden Fermenten. Auch diese wirken nur auf Verbindungen von ganz bestimmter Konfiguration. Auch für die Toxine dürfen wir ganz ähnliche Beziehungen vermuten. Während wir jedoch bei den Fermenten in vielen Fällen, vor allem dank den Untersuchungen Emil Fischers, genau über die Konfiguration des Substrates, auf das ein bestimmtes Ferment eingestellt ist, unterrichtet sind, fehlt uns vorläufig jeder Einblick in den Auf-

¹⁾ Arthur R. Cushny, Atropine and the hyoscyanines — a study of the action of optical isomeres. J. of Physiologie, Bd. XXX, S. 176, 1904.

bau der Fermente. Wir schließen indirekt, daß das Ferment einen Bau besitzen müsse, der enge Beziehungen zu dem Substrat, auf das es eingestellt ist, aufweist. Bei unseren Versuchen kennen wir nun zwar die Konfiguration der Komponenten des l- und d-Suprarenins noch nicht, wohl aber sind wir durch die von Stolz¹⁾ und E. Friedmann²⁾ ausgeführte Synthese genau über die Struktur des dl-Suprarenins aufgeklärt. Hier ist der gewissermaßen angreifende Körper bekannt, dagegen das Substrat nach seinem Aufbau vollständig unbekannt. Nach all unseren Vorstellungen über die Wirkungsweise der Fermente und der Toxine dürfen wir wohl auch hier, wie schon erwähnt, vermuten, daß das Substrat, auf welches das l-Suprarenin eingestellt ist, Beziehungen irgend welcher Art in seinem Aufbau zum wirksamen Prinzip — dem l-Suprarenin — besitzen muß. Derartigen Verbindungen nachzuforschen, ist eine reizvolle Aufgabe weiterer Untersuchungen. Nach all unseren Kenntnissen muß dieses Substrat entweder im Nervensystem und zwar in den Sympathicusfasern vorhanden sein oder aber in den von ihnen innervierten Zellen. Derartige Beziehungen von Verbindungen mit ganz bestimmter Konfiguration und ganz bestimmter Wirkung zu Bausteinen von Geweben erscheinen uns geeignet, neue Bahnen zur Erforschung der Wechselbeziehungen der einzelnen Organe unter einander zu eröffnen.

Der Befund, daß das verschiedene Verhalten von l- und d-Suprarenin in gleicher Weise bei der Beeinflussung des Blutdruckes, der Pupillenweite und des Zuckerstoffwechsels zum Ausdruck kommt, macht es im höchsten Grade wahrscheinlich, daß der Angriffspunkt des l-Suprarenins in allen Fällen der gleiche ist.

Wir beabsichtigen, noch weitere Versuche mit l-, d- und dl-Suprarenin und anderen optisch-aktiven Substanzen mit ausgesprochener Wirkung anzustellen.

¹⁾ Friedrich Stolz, Über Adrenalin und Alkylaminoacetobrenzkatechin. Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXXVII, S. 41, 1904.

²⁾ E. Friedmann, Zur Kenntnis des Adrenalins (Suprarenins). Hofmeisters Beiträge, Bd. VI, S. 92, 1904, und Die Konstitution des Adrenalins. Hofmeisters Beiträge, Bd. VIII, S. 94, 1906.

Experimenteller Teil.**1. Versuche an Kaninchen.**

Datum	Körpergewicht in g	Futtermenge	Harnmenge in ccm	N-Gehalt des Harnes in g	Zucker- gehalt des Harnes in g	Bemerkungen
8. I./09	2000	30 g Hafer 120 » Kohl	265	0,81	0	—
9. I./09	1950	30 » Hafer 200 » Kohl	130	0,61	0	0,0001 g l-Suprarenin subkutan
10. I./09	1920	30 » Hafer 250 » Kohl	170	1,5	0	0,0002 g l-Suprarenin subkutan
11. I./09	1955	60 » Hafer 275 » Kohl	220	1,12	1,75	0,0004 g l-Suprarenin subkutan
12. I./09	1990	50 » Hafer 250 » Kohl	154	0,93	0	—
13. I./09	1950	50 » Hafer 250 » Kohl	225	1,15	0	0,0004 g d-Suprarenin subkutan
14. I./09	2000	50 » Hafer 250 » Kohl	105	0,95	0,54	0,0004 g l-Suprarenin subkutan
15. I./09	2000	50 » Hafer 250 » Kohl	145	1,23	0	—
16. I./09	2030	50 » Hafer 250 » Kohl	85	0,97	0,2	0,0008 g dl-Suprarenin
17. I./09	2000	50 » Hafer 250 » Kohl	186	1,34	0	—
18. I./09	2030	50 » Hafer 250 » Kohl	140	0,96	0	0,0008 g d-Suprarenin
19. I./09	2000	50 » Hafer 250 » Kohl	130	0,87	0	—
20. I./09	1960	50 » Hafer 250 » Kohl	200	1,19	0,59	0,0004 g l-Suprarenin

Zu diesen Versuchen ist zu bemerken, daß der Zucker-
gehalt des Urins zunächst qualitativ mit Hilfe der Trommer-
schen Probe festgestellt wurde. In jedem Falle wurde der Harn
noch außerdem polarisiert und nach Bertrand und Fehling
die quantitative Zuckerbestimmung durchgeführt und zwar auch
dann, wenn der qualitative Zuckernachweis negativ verlaufen

war. Die mit Hilfe der Polarisation gefundenen Werte waren alle etwas höher, als die in der obigen Tabelle angeführten. Alle mitgeteilten Zuckerwerte entsprechen den mit Hilfe der Bertrandschen Methode gefundenen. Das erhaltene Resultat ist ganz eindeutig. Erwähnen wollen wir noch, daß auch wir beobachteten, daß die intravenöse Zufuhr von l-Suprarenin selbst in Dosen, die bei subkutaner Eingabe zu Glukosurie führen, keine Zuckerausscheidung bewirkt.

2. Versuche an Froschaugen.

Die Versuche wurden in der Weise ausgeführt, daß ausgeschnittene, auf kleine Glastrichter gebrachte Froschaugen belichtet wurden. Die Pupillenweite wurde dann gemessen und nunmehr ein Tropfen Suprareninlösung¹⁾ aufgeträufelt. In jedem einzelnen Versuche verwendeten wir ein Augenpaar. Das eine Auge (B) diente zur Kontrolle. An Stelle der Suprareninlösung wurde diesem ein Tropfen physiologischer Kochsalzlösung zugefügt.

Versuch 1.

Auge A. Aufträufeln eines Tropfens einer Lösung von l-Suprarenin 1 : 10 000.

a)	Größte Länge der Pupille bei Beginn des Versuches	4	mm.
b)	» Breite » » » » » »	3	»
a)	» Länge » » nach 20 Minuten	5	»
b)	» Breite » » » 20 »	3 ¹ / ₄	»
a)	» Länge » » » 40 »	5	»
b)	» Breite » » » 40 »	4	»
a)	» Länge » » » 50 »	5	»
b)	» Breite » » » 50 »	5	»

Auge B. Kontrollauge.

a)	Größte Länge der Pupille bei Beginn des Versuches	3 ³ / ₄	mm.
b)	» Breite » » » » » »	2 ³ / ₄	»
a)	» Länge » » nach 20 Minuten	3 ³ / ₄	»
b)	» Breite » » » 20 »	2 ³ / ₄	»
a)	» Länge » » » 40 »	3 ³ / ₄	»
b)	» Breite » » » 40 »	2 ¹ / ₂	»
a)	» Länge » » » 50 »	3 ³ / ₄	»
b)	» Breite » » » 50 »	2 ¹ / ₄	»

¹⁾ Das Suprarenin wurde in allen Versuchen in der berechneten Menge Salzsäure gelöst.

Versuch 2.

Auge A. 1 Tropfen l-Suprarenin (1:10000) aufgeträufelt.

a)	Größte Länge der Pupille bei Beginn des Versuches	$4\frac{1}{2}$ mm.
b)	» Breite » » » » » »	$2\frac{2}{3}$ »
a)	» Länge » » nach 30 Minuten	$5\frac{1}{2}$ »
b)	» Breite » » » 30 »	$4\frac{3}{4}$ »
a)	» Länge » » » 60 »	$5\frac{1}{2}$ »
b)	» Breite » » » 60 »	5,0 »

Das Kontrollauge zeigte folgende Werte:

a) Bei Beginn des Versuches a) $4\frac{1}{2}$ mm und b) $2\frac{2}{3}$ mm.

Nach 30 Minuten betragen die entsprechenden Werte $4\frac{1}{2}$ mm und $2\frac{2}{3}$ mm und nach 60 Minuten 4 mm und $2\frac{2}{3}$ mm.

Versuch 3.

Auge A. dl-Suprarenin (1:5000).

Auge B (Kontrolle).

a)	bei Beginn des Versuches	4 mm	4 mm
b)	» » » »	3 »	$2\frac{1}{2}$ »
a)	nach 30 Minuten	$4\frac{1}{2}$ »	$3\frac{1}{2}$ »
b)	» 30 »	$4\frac{1}{4}$ »	$2\frac{1}{2}$ »
a)	» 60 »	$4\frac{1}{2}$ »	$3\frac{1}{2}$ »
b)	» 60 »	$4\frac{1}{2}$ »	$2\frac{1}{2}$ »

Versuch 4.

Auge A. dl-Suprarenin (1:10000).

Auge B (Kontrolle).

a)	bei Beginn des Versuches	3 mm	$3\frac{1}{2}$ mm
b)	» » » »	2 »	2 »
a)	nach 30 Minuten	$4\frac{1}{2}$ »	$3\frac{1}{2}$ »
b)	» 30 »	3 »	3 »
a)	» 60 »	$4\frac{1}{3}$ »	$3\frac{1}{2}$ »
b)	» 60 »	$3\frac{2}{3}$ »	2 »

Versuch 5.

Auge A. d-Suprarenin (1:10000).

Auge B (Kontrolle).

a)	bei Beginn des Versuches	3 mm	3 mm
b)	» » » »	$1\frac{1}{2}$ »	$1\frac{3}{4}$ »
a)	nach 30 Minuten	3 »	3 »
b)	» 30 »	$1\frac{3}{4}$ »	$1\frac{1}{2}$ »
a)	» 60 »	3 »	3 »
b)	» 60 »	$1\frac{3}{4}$ »	$1\frac{1}{2}$ »

Versuch 6—10.

	Bei Beginn des Versuches	Nach 25 Minuten	Nach 45 Minuten	
	in mm	in mm	in mm	
Pupillenweite a)	4	4 $\frac{1}{2}$	5	Auge A. l-Suprarenin (1:10 000).
› b)	2 $\frac{2}{3}$	3 $\frac{1}{2}$	4 $\frac{1}{4}$	
› a)	3 $\frac{3}{4}$	3 $\frac{3}{4}$	3 $\frac{1}{2}$	Auge B (Kontrolle).
› b)	2 $\frac{1}{2}$	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	
› a)	3 $\frac{1}{2}$	4	4	Auge A. dl-Suprarenin (1:5000).
› b)	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{3}{4}$	3	
› a)	3 $\frac{1}{2}$	3 $\frac{1}{4}$	3 $\frac{1}{4}$	Auge B (Kontrolle).
› b)	2	2	2	
› a)	4	4 $\frac{1}{4}$	4 $\frac{1}{4}$	Auge A. dl-Suprarenin (1:10 000).
› b)	2 $\frac{1}{2}$	3	3 $\frac{1}{4}$	
› a)	4	3 $\frac{1}{2}$	3 $\frac{1}{2}$	Auge B (Kontrolle).
› b)	2	2	1 $\frac{3}{4}$	
› a)	3 $\frac{1}{4}$	3 $\frac{1}{4}$	3 $\frac{1}{2}$	Auge A. d-Suprarenin (1:5000).
› b)	2	2 $\frac{1}{2}$	2 $\frac{3}{4}$	
› a)	3	2 $\frac{1}{2}$	2 $\frac{1}{2}$	Auge B (Kontrolle).
› b)	2	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	
› a)	3	3	3	Auge A. d-Suprarenin (1:10 000).
› b)	2	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	
› a)	3 $\frac{1}{2}$	3 $\frac{1}{4}$	3	Auge B (Kontrolle).
› b)	2	2	2	

Die folgenden Abbildungen zeigen den Unterschied in der Wirkungsweise von l-, d- und dl-Suprarenin sehr deutlich.