

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

III. Mitteilung.

Von

Emil Abderhalden und Slavu (Bukarest).

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

(Der Redaktion zugegangen am 3. März 1909.)

In den beiden früheren Mitteilungen¹⁾ ist nachgewiesen worden, daß das in der Natur nicht vorkommende d-Suprarenin sich in seiner Wirkung auf den Blutdruck scharf von der l-Form unterscheidet, und daß ferner d-Suprarenin in Dosen, die bei Anwendung von l-Suprarenin Glukosurie hervorrufen, keine Zuckerausscheidung bewirkt. Ferner ließ sich ein deutlicher Unterschied beim Aufträufeln von l- und d-Suprarenin auf Frosch-
augen feststellen. Während ersteres eine starke Erweiterung der Pupille hervorruft, ist dies bei Anwendung von d-Suprarenin in viel beschränkterem Maße der Fall. Alle diese Beobachtungen deuten darauf hin, daß die Wirkung des Suprarenins von dessen Konfiguration abhängig ist, wenigstens ist kaum anzunehmen, daß physikalische Unterschiede — verschiedene Löslichkeit, verschiedene Diffusionsgeschwindigkeit — ausschlaggebend sind. Die Versuche mit dl-Suprarenin gaben eine volle Bestätigung der mit den einzelnen Komponenten gemachten Erfahrungen. Wir haben nun auch das Verhalten der Pigmentzellen der Haut des Frosches²⁾ gegenüber l-, d- und dl-Suprarenin

¹⁾ Emil Abderhalden und Franz Müller, Über das Verhalten des Blutdruckes nach intravenöser Einführung von l-, d- und dl-Suprarenin. Diese Zeitschrift, Bd. LVIII, S. 162, 1908. — Emil Abderhalden und Friedrich Thies, Weitere Studien über das physiologische Verhalten von l-, d- und dl-Suprarenin. II. Mitt. Diese Zeitschrift, Bd. LIX, S. 22, 1909.

²⁾ Vgl. hierzu Salomon Lieben, Über die Wirkung von Extrakten chromaffinen Gewebes (Adrenalin) auf die Pigmentzellen. Zentralblatt f. Physiol., Bd. XX, S. 108, 1908.

geprüft und gefunden, daß auch hier ein deutlicher Unterschied in der Wirkung der d- und l-Komponente besteht. Eine ausgesprochene Kontraktion der Pigmentzellen ließ sich nur bei Anwendung von l- und von dl-Suprarenin feststellen. Am schärfsten kommt der Unterschied im physiologischen Verhalten von d- und l-Suprarenin in den folgenden Versuchen zum Ausdruck. Injiziert man einer Maus von ca. 10—15 g Gewicht 0,1 mg l-Suprarenin subkutan, dann treten ausnahmslos schwere Erscheinungen auf. Die Wirkung ist eine ziemlich akute. Meist treten zunächst Krampferscheinungen auf. Bald zeigt sich Parese der hinteren Extremitäten. Häufig tritt nach wenigen Minuten der Tod ein, jedoch beobachtet man in vielen Fällen das Eintreten eines chronischen Stadiums. Die Tiere liegen stundenlang in tiefem Sopor. Fast ausnahmslos sterben schließlich die Tiere. Der ganze Zustand der Tiere läßt sich am besten durch Bestimmung der Körpertemperatur verfolgen. Sie sinkt rasch ab und zwar bis auf 20° und sogar noch tiefer, ohne daß die Tiere unmittelbar sterben. Bei Anwendung von dl-Suprarenin beobachtet man ganz ähnliche Erscheinungen und zwar entsprechend der Menge der angewandten l-Komponente. Das d-Suprarenin zeigt wenigstens quantitativ ein ganz anderes Verhalten als das l-Suprarenin. Es führt erst in größeren Dosen (z. B. 0,5 g) zum Tode. In Dosen, die bei Anwendung von l-Suprarenin rasch und sicher zum Tode führen, bewirkt d-Suprarenin ein nur geringes Absinken der Körpertemperatur. Stets erholen sich die Versuchstiere wieder. Aus der großen Zahl von Versuchen seien einige als Belege mitgeteilt.

Eine weibliche, 11,7 g schwere Maus erhält 0,0001 g l-Suprarenin subkutan.¹⁾ Die Körpertemperatur beträgt beim Beginn des Versuches 37,5°. Nach 23 Minuten ist sie auf 28°, nach 53 Minuten auf 22° gefallen. Sie bleibt während weiterer 150 Minuten auf 22° stehen. Das Tier stirbt nach dieser Zeit. Bemerkt sei, daß die Körpertemperatur bei allen Versuchen im Rektum gemessen wurde.

Ein männliches Tier von 10,7 g Gewicht erhält 0,0001 g

¹⁾ Bei allen Versuchen wurde das Suprarenin in $\frac{1}{2}$ ccm Flüssigkeit (berechnete Menge Salzsäure) gelöst injiziert.

d-Suprarenin. Die Körpertemperatur beträgt beim Beginn des Versuches $37,3^{\circ}$, nach 23 Minuten 37° , nach 54 Minuten 37° , nach 74 Minuten $36,8^{\circ}$, nach 159 Minuten $36,8^{\circ}$ und nach 200 Minuten 37° . Das Tier erholt sich vollständig.

Eine weitere, weibliche, 13,2 g schwere Maus erhält 0,005 g d-Suprarenin. Die Körpertemperatur beträgt beim Beginn des Versuches $37,1^{\circ}$, nach 38 Minuten 37° , nach 73 Minuten $36,8^{\circ}$, nach 103 Minuten 35° , nach 128 Minuten 35° und nach 218 Minuten ist sie wieder auf 37° gestiegen. Das Tier erholt sich.

Eine weibliche, 17,2 g schwere Maus erhält 0,01 g d-Suprarenin. Körpertemperatur beim Beginn des Versuches $38,1^{\circ}$, nach 45 Minuten $36,5^{\circ}$, nach 70 Minuten $34,5^{\circ}$, nach 100 Minuten 34° , nach 125 Minuten 34° , nach 215 Minuten 37° . Das Tier erholt sich.

Weibliche Maus. Körpergewicht 11,2 g. Injiziert 0,0001 g dl-Suprarenin. Körpertemperatur beim Beginn des Versuches 37° , nach 20 Minuten 30° , nach 35 Minuten 26° , nach 50 Minuten 26° , nach 80 Minuten 25° , nach 175 Minuten 25° , nach 180 Minuten 29° und nach 210 Minuten 35° . Das Tier erholt sich.

Männliche Maus. Körpergewicht 11,0 g. Injiziert 0,0002 g dl-Suprarenin. Körpertemperatur beim Beginn des Versuches $37,2^{\circ}$, nach 18 Minuten 28° , nach 33 Minuten 26° , nach 44 Minuten 24° , nach 70 Minuten 23° . Das Tier stirbt.

Männliche Maus. Körpergewicht 13,5 g. Injiziert 0,0001 g l-Suprarenin (aus Nebennieren dargestellt). Körpertemperatur beim Beginn des Versuches 33° , nach 20 Minuten 34° . Das Tier stirbt nach ca. 25 Minuten.

Weibliche Maus. Körpergewicht 13,6 g. Injiziert 0,0001 g l-Suprarenin (durch Spaltung von synthetischem dl-Suprarenin erhalten). Körpertemperatur beim Beginn des Versuches 38° , nach 18 Minuten 34° . Das Tier stirbt nach ca. 25 Minuten.

Weibliche Maus. Körpergewicht 12,3 g. Injiziert 0,0001 g d-Suprarenin. Körpertemperatur beim Beginn des Versuches 38° , nach 18 Minuten $37,5^{\circ}$, nach 28 Minuten $37,3^{\circ}$, nach 85 Minuten 37° , nach 120 Minuten 37° , nach 215 Minuten

36,5°, nach 315 Minuten 36,5°, nach 360 Minuten 37° und nach 390 Minuten 37°. Das Tier erholt sich.

Weibliche Maus. Körpergewicht 12,0 g. Injiziert 0,0001 g dl-Suprarenin. Körpertemperatur beim Beginn des Versuches 37,5°, nach 11 Minuten 32°, nach 48 Minuten 25°, nach 88 Minuten 20,5°. Nach 208 Minuten stirbt das Tier.

Weibliche Maus. Körpergewicht 10,9 g. Injiziert 0,0002 g dl-Suprarenin. Körpertemperatur beim Beginn des Versuches 37,5°, nach 15 Minuten 30°, nach 37 Minuten stirbt das Tier.

Alle Versuche, die wir ausgeführt haben, ergaben das schon erwähnte eindeutige Resultat, daß das d-Suprarenin in Dosen, die bei Verwendung von l-Suprarenin unter starker Herabsetzung der Körpertemperatur rasch zum Tode führen, nur eine geringe Senkung der Körpertemperatur verursacht und erst bei Anwendung recht großer Dosen zum Tode führt.

Die Versuche mit dl-Suprarenin stehen in Einklang mit den genannten Beobachtungen, nur schien uns zunächst die Wirkung der l-Komponente in etwas abgeschwächtem Grade zum Ausdruck zu kommen, wenn sie in der Racemform, d. h. gleichzeitig mit d-Suprarenin zusammen verabreicht wurde. Es schien, als ob das d-Suprarenin die Wirkung des l-Suprarenins abschwächen würde. Auf Grund dieser Erfahrungen injizierten wir Mäusen zunächst 0,0001 g l-Suprarenin und nach 5 Minuten 0,0001 g d-Suprarenin und auch umgekehrt die d-Komponente zuerst. Gleichzeitig erhielten andere Versuchstiere 0,0001 g l-Suprarenin. Die Resultate waren schwankend. Bald schien die vorhergehende Injektion von d-Suprarenin einen gewissen Schutz gegen die l-Komponente zu bilden, bald nicht. Wir haben diese Frage weiter verfolgt und, wie bereits erwähnt, gefunden, daß die Mäuse gegen l-Suprarenin zwar in einer Beziehung stets ganz gleich reagieren — starkes Absinken der Körpertemperatur und fast stets eintretender Tod nach Einspritzung von 0,0001 g l-Suprarenin — jedoch insofern einen großen Unterschied zeigen, als bald rasch der Tod eintritt, bald erst nach mehreren Stunden. Die Mäuse können viele Stunden lang bei einer Körpertemperatur von ca. 20° am Leben bleiben. Diese Unterschiede können einmal auf der verschieden raschen Resorption des l-Suprarenins je

nach der Injektionsstelle beruhen. Es ist jedoch auch denkbar, daß im Organismus selbst vorhandene Bedingungen ausschlaggebend sind. Wir dachten zunächst an die Möglichkeit der Abhängigkeit der akuten und chronischen Wirkung des l-Suprarenins vom Kohlenhydratgehalt der Versuchstiere. Wir haben Mäuse 48 Stunden vor dem Versuche ausschließlich mit Kohlenhydraten und andere mit Eiweiß gefüttert. Die Resultate wechselten.

Endlich haben wir Versuche über die Gewöhnung von Mäusen an l-Suprarenin gemacht, und zwar begannen wir mit Dosen von 0,00001 g l-Suprarenin. Es gelang, eine gewisse Resistenz gegen 0,0001 g l-Suprarenin zu erzeugen. Der Erfolg war jedoch unsicher. Offenbar folgten sich die Injektionen der einzelnen Dosen zu rasch (jeden Tag). Auffallenderweise glückte es mit Hilfe von d-Suprarenin, eine bedeutende Resistenz gegen l-Suprarenin herbeizuführen, wie die folgenden Versuche beweisen. Zwei Mäuse erhielten am ersten Tage 0,0001 g d-Suprarenin, am zweiten Tage 0,0002 g, am dritten 0,0003 g, am vierten 0,0005 g, am fünften 0,001 g, am sechsten 0,002 g, am achten 0,003 g, am neunten 0,003 g und am zehnten 0,004 g. Die so vorbereiteten Tiere dienten zu den folgenden Versuchen.

Maus 1. Körpergewicht 12,8 g. Geschlecht ♂. Körpertemperatur beim Beginn des Versuches 37°. Injiziert 0,0001 g l-Suprarenin. Körpertemperatur nach 20 Minuten 34,2°, nach 35 Minuten 33,5°, nach 60 Minuten 36,5°, nach 90 Minuten 37°, nach 150 Minuten 37,3°, nach 200 Minuten 37,3°. Das Versuchstier ist während des ganzen Versuches munter und frißt.

Kontrolltier 1. Körpergewicht 13 g. Geschlecht ♂. Körpertemperatur beim Beginn des Versuches 37,8°. Injiziert 0,0001 g l-Suprarenin. Körpertemperatur nach 20 Minuten 28,2°, nach 35 Minuten 24,5°, nach 60 Minuten 20,2°, nach 90 Minuten 20°. Das Tier stirbt.

Kontrolltier 2. Körpergewicht 12,5 g. Geschlecht ♂. Körpertemperatur 37°. Injiziert 0,0001 g l-Suprarenin. Körpertemperatur nach 17 Minuten 36°, nach 35 Minuten 28,1°, nach 50 Minuten 24,1°, nach 77 Minuten 22°, nach 150 Minuten 20°, nach 194 Minuten 20°. Das Tier stirbt.

Die Maus 1 erhält sofort im Anschluß an den obigen Versuch 0,0002 g l-Suprarenin. Körpertemperatur bei Beginn des Versuches 37,3°, nach 10 Minuten 33,5°, nach 25 Minuten 33,5°, nach 45 Minuten 33°, nach 70 Minuten 34,5°. Das Tier erholt sich rasch.

Kontrolltier: Körpergewicht 14,5 g. Geschlecht ♂. Körpertemperatur 38,1°. Injiziert 0,0002 g l-Suprarenin. Körpertemperatur nach 13 Minuten 30°, nach 28 Minuten 26°, nach 48 Minuten 23°, nach 88 Minuten 22°. Das Tier stirbt.

Maus 2 (mit d-Suprarenin vorbehandelt, wie Maus 1). Körpergewicht 10,5 g. Geschlecht ♂. Körpertemperatur 38°, Injiziert 0,0002 g l-Suprarenin. Körpertemperatur nach 15 Minuten 31°, nach 26 Minuten 28,5°, nach 46 Minuten 26,5°, nach 75 Minuten 26,5°. Das Versuchstier erholt sich vollständig.

Beide Mäuse waren nach zwei Tagen noch vollständig munter. Sie wurden dann zu anderen Versuchen verwendet. Die eine erhielt 0,0003 g l-Suprarenin, sie starb wenige Minuten nach der Injektion, während die andere, bei der eine größere Resistenz gegen Blausäure festgestellt worden war, auch gegen die erwähnte Dosis von l-Suprarenin noch recht resistent war.

Noch deutlicher kommt die größere Widerstandsfähigkeit der mit d-Suprarenin vorbehandelten Mäuse gegen l-Suprarenin bei den folgenden Versuchen zum Ausdruck:

Drei Mäuse (Maus 1, 2 und 3) erhielten am ersten Tage je 0,001 g d-Suprarenin, am zweiten 0,002 g, am dritten 0,003 g, am vierten 0,004 g und am fünften Tage 0,005 g.

Maus 1. Weiblich. Körpergewicht 9,5 g. Körpertemperatur bei Beginn des Versuches 36,5°. 0,0002 g l-Suprarenin subkutan injiziert. Körpertemperatur nach 20 Minuten 32°, nach 57 Minuten 33°, nach 87 Minuten 35,3°, nach 117 Minuten 36,1°, nach 140 Minuten 36,4°. Das Tier erholt sich vollständig und erhält nunmehr 0,0006 g l-Suprarenin. Körpertemperatur bei Beginn des Versuches 36,6°, nach 20 Minuten 29°, nach 45 Minuten 28°, nach 106 Minuten 25°, nach 140 Minuten 25°, nach 160 Minuten 25° und nach 180 Minuten 25,7°. Am folgenden Tage ist das Versuchstier ganz munter.

Kontrollmaus (nicht vorbehandelt). Männlich. Körpergewicht 11 g. Körpertemperatur bei Beginn des Versuches 38° . 0,0002 mg l-Suprarenin subkutan. Körpertemperatur nach 20 Minuten $28,5^{\circ}$, nach 52 Minuten 24° , nach 80 Minuten 23° , nach 110 Minuten 22° , nach 170 Minuten stirbt das Tier.

Maus 2. Geschlecht ♂. Körpergewicht 10,5 g. Erhält **0,0004** g l-Suprarenin. Körpertemperatur bei Beginn des Versuches $36,6^{\circ}$, nach 16 Minuten $31,0^{\circ}$, nach 46 Minuten $28,5^{\circ}$, nach 76 Minuten 26° , nach 106 Minuten $25,5^{\circ}$, nach 136 Minuten 26° , nach 160 Minuten $26,4^{\circ}$. Das Versuchstier erholt sich.

Maus 3. Geschlecht ♂. Körpergewicht 9 g. Erhält **0,0005** g l-Suprarenin. Körpertemperatur bei Beginn des Versuches $36,8^{\circ}$, nach 20 Minuten 29° , nach 50 Minuten 27° , nach 80 Minuten 25° , nach 100 Minuten 24° , nach 160 Minuten 25° , nach 170 Minuten $25,5^{\circ}$. Das Tier erholt sich.

Maus 4. Männlich. Körpergewicht 10,45 g. Erhält **0,0008** g l-Suprarenin. Körpertemperatur bei Beginn des Versuches $35,5^{\circ}$, nach 20 Minuten 30° , nach 50 Minuten 27° , nach 75 Minuten 24° , nach 140 Minuten stirbt das Tier.

Bei einem weiteren Versuche erhielten drei Mäuse (A, B und C) am ersten Tage 0,001 g d-Suprarenin, am zweiten 0,002 g, am dritten 0,003 g, am vierten 0,004 g und am fünften 0,005 g.

Maus A. Geschlecht ♂. Körpergewicht 9,5 g. Erhält **0,0006** g l-Suprarenin subkutan. Körpertemperatur bei Beginn des Versuches 37° , nach 20 Minuten $33,2^{\circ}$, nach 40 Minuten $34,2^{\circ}$, nach 80 Minuten 35° , nach 120 Minuten $36,1^{\circ}$, nach 150 Minuten 37° . Das Tier bleibt ganz munter.

Maus B. Geschlecht ♂. Körpergewicht 11,0 g. Erhält **0,0008** g l-Suprarenin. Körpertemperatur bei Beginn des Versuches $37,5^{\circ}$, nach 20 Minuten 35° , nach 42 Minuten $34,4^{\circ}$, nach 80 Minuten 35° , nach 120 Minuten $35,5^{\circ}$, nach 150 Minuten $37,1^{\circ}$. Das Tier erholt sich vollständig.

Maus C. Geschlecht ♂. Körpergewicht 17,5 g. Erhält **0,0011** g l-Suprarenin. Körpertemperatur bei Beginn des Versuches $37,8^{\circ}$, nach 20 Minuten $34,1^{\circ}$, nach 40 Minuten $34,8^{\circ}$, nach 80 Minuten $35,5^{\circ}$, nach 120 Minuten $36,4^{\circ}$, nach 150 Minuten $37,5^{\circ}$. Das Tier erholt sich vollständig.

Kontrolltier (nicht vorbehandelt). Geschlecht ♂. Körpergewicht 14,0 g. Erhält 0,0006 g l-Suprarenin. Körpertemperatur beim Beginne des Versuches 37,5°. Nach 3 Minuten ist das Tier gestorben.

Es ist fraglich, wie diese Beobachtungen zu erklären sind. Auffallend ist, daß es gelingt, durch Einführung des an und für sich wenig giftigen d-Suprarenins eine bedeutende Resistenz gegen die l-Komponente zu erzeugen. Es wäre verfrüht, eine gewisse Analogie mit den Erfahrungen, die mit den sogenannten toxoiden Substanzen gemacht worden sind, anzudeuten. Möglich ist es, daß das d-Suprarenin ganz allmählich in die l-Komponente übergeführt wird. Schließlich muß vor allen Dingen an die Möglichkeit gedacht werden, daß der relative Schutz gegen das l-Suprarenin auf vermehrter Bildung von Stoffen beruht, die seine Wirkung aufheben. Es wäre z. B. an das Cholin zu denken, das nach den Angaben von Lohmann¹⁾ in mancher Beziehung dem Suprarenin antagonistisch wirken soll. Modrakowski²⁾ hat allerdings dieser Auffassung widersprochen. Vorläufige Versuche nach dieser Richtung haben keine Entscheidung gebracht. In manchen Fällen gelang es, durch Injektion von Cholin einen gewissen Schutz gegen die Wirkung des l-Suprarenins zu erzeugen. In anderen Fällen war ein Einfluß nicht bemerkbar. Es wäre auch denkbar, daß der verschiedene Gehalt der einzelnen Tiere an Cholin die Ursache des oben erwähnten verschiedenen Verhaltens gegen l-Suprarenin ist. Die weitere Verfolgung der gewonnenen Resultate wird uns vielleicht in den Stand setzen, die Beziehungen des Cholins zum Suprarenin genauer aufzuklären. Es liegt auch die Möglichkeit vor, daß durch die Injektionen von d-Suprarenin der Organismus befähigt wird, sich des l-Suprarenins auf irgend eine Art rascher zu entledigen.

¹⁾ A. Lohmann, Cholin, die den Blutdruck erniedrigende Substanz der Nebenniere. Pflügers Archiv, Bd. CXVIII, S. 215. 1907. Über die Verteilung des blutdruckherabsetzenden Cholins in der Nebenniere. Zentralbl. f. Physiol., Bd. XXI, Nr. 5, 1907. Über die antagonistische Wirkung der in den Nebennieren enthaltenen Substanzen Suprarenin und Cholin. Pflügers Archiv, Bd. CXXII, S. 203. 1908.

²⁾ Georg Modrakowski, Über die physiologische Wirkung des Cholins. Pflügers Archiv, Bd. CXXIV, S. 601. 1908.

Hervorgehoben sei noch ganz besonders, daß wir bei all diesen Versuchen nur Suprareninlösungen verwendet haben, die unmittelbar vor der Ausführung der Versuche zur Anwendung gelangten. Die Lösungen verändern sich offenbar rasch. Sie färben sich auch bald rot am Lichte.

Zum Schluß sei als feststehendes Resultat noch einmal hervorgehoben, daß das d-Suprarenin in Dosen, die bei Verwendung von l-Suprarenin, nachdem die Körpertemperatur sehr tief gesunken ist, rasch und sicher zum Tode führen, nur eine geringe Senkung der Körpertemperatur bewirkt. Die Versuchstiere erholen sich selbst nach recht großen Dosen von d-Suprarenin stets vollkommen. Die Pigmentzellen der Haut des Frosches kontrahieren sich nach Injektion von l-Suprarenin in den Lymphsack. Dieser Erfolg ist viel weniger ausgesprochen, wenn d-Suprarenin injiziert wird. Die übrigen oben mitgeteilten Beobachtungen werden weiter verfolgt und gestatten zurzeit noch keine bestimmten Schlüsse.