

## Zur Frage der Adrenalingewöhnung.

Von

Dr. Leo Pollak.

(Aus dem pharmakologischen Institut zu Wien.)

(Der Redaktion zugegangen am 24. Juli 1910.)

In einer kürzlich erschienenen Arbeit hat Watermann<sup>1)</sup> Versuche mitgeteilt, aus denen hervorgeht, daß Kaninchen nach mehrtägiger Vorbehandlung mit großen Dosen r-Suprarenin auf sonst sicher wirksame Gaben von l-Suprarenin nicht mehr mit Glykosurie reagieren. So blieb ein Tier, welches in 5 aufeinander folgenden Tagen 10, 20, 30, 40 und 50 mg r-Suprarenin subcutan erhalten hatte und dabei stets Zucker ausschied, am 6. Tage auf 0,4 mg der l-Form zuckerfrei, obwohl nach den Erfahrungen des Verfassers und anderer Autoren diese Dosis sonst mit Sicherheit zu Glykosurie führt. Nach einigen Tagen wirkt dann die gleiche Menge l-Suprarenin wieder glykosurisch, doch bleibt die Größe der Zuckerausscheidung längere Zeit auffallend niedrig. Es schien sich also in diesen Versuchen um einen neuen Fall von «Immunisierung» gegen l-Suprarenin durch Vorbehandlung mit der r-Form zu handeln, ähnlich wie dies bereits früher Abderhalden<sup>2)</sup> und seine Mitarbeiter für die toxische Suprareninwirkung an Mäusen, Fröhlich<sup>3)</sup> im akuten Versuch für die Blutdruckwirkung an Katzen und Hunden zeigen konnte. Andererseits war schon früher von mehreren Autoren darauf hingewiesen worden, daß auch bei länger fort-

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. LXIII (1909), S. 290.

<sup>2)</sup> Abderhalden und Slavu, Diese Zeitschrift, Bd. LIX, S. 129 (1909). — Abderhalden und Kautzsch, Diese Zeitschrift, Bd. LXI, S. 119 (1909).

<sup>3)</sup> Zentralblatt für Physiologie, Bd. XXIII, Nr. 8.

gesetzten subcutanen Injektionen von I-Adrenalin die Glykosurie schließlich ausbleiben kann. In einer vor ca. Jahresfrist erschienenen Arbeit konnte ich<sup>1)</sup> dann zeigen, daß diese scheinbare Adrenalingewöhnung in Wahrheit nur auf einer Zunahme der Zuckerdichte der Nieren beruht. Die fortgesetzten Adrenalininjektionen erzeugen zwar noch immer eine beträchtliche Hyperglykämie, die Niere läßt aber trotz reichlicher Diurese den Zucker nicht mehr durch.

Da es sich in den Versuchen von Watermann um einen analogen Vorgang handeln konnte, anderseits die Frage des Schutzes («Immunität») gegen einen chemisch wohldefinierten Körper durch Vorbehandlung mit dem optischen Antipoden hohes theoretisches Interesse beansprucht, habe ich auf Anregung von Herrn Doc. Dr. Fröhlich diese Versuche neuerdings aufgenommen.

Zur Verwendung kam das r- und I-Suprarenin der Höchster Farbwerke als essigsäures Salz und zwar stets in Form subcutaner Injektionen. Für unzersetzte Lösungen wurde Sorge getragen; die Blutzuckerbestimmung geschah nach Pflüger-Allihn (Enteiweißung nach Schenck).

Aus Versuch I geht hervor, daß der durch Vorbehandlung mit r-Suprarenin (in der Anordnung von Watermann) erreichte Schutz gegen I-Suprarenin kein beträchtlicher ist. Während in den Versuchen von Abderhalden und Kautzsch die Mäuse gegen die 10—20fache Dose von I-Adrenalin bezüglich der toxischen Wirkung geschützt waren, tritt hier auf 0,7 mg I-Suprarenin noch Glykosurie ein; erst 0,5 mg ist unwirksam. (Der Schwellenwert für normale Kaninchen von  $\pm$  2 kg liegt nach Abderhalden, Watermann und meinen eigenen Erfahrungen bei 0,4—0,5 mg I-Suprarenin.) Jedenfalls kann man durch genügend lang fortgesetzte Vorbehandlung nur mit der I-Form unter Umständen bedeutend höhere Grade von Immunität erzielen. In Versuch II ist es überhaupt nicht zu einer Schutzwirkung gekommen und das gleiche zeigen die beiden Versuche III und IV.

<sup>1)</sup> Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. LXI. S. 162 (1909).

Versuch II.  
Kaninchen 2250 g; Rübe-Hafer.

Datum	Injektion	Harn Menge Zucker	Anmerkung
16./II.	r-Suprarenin 5 mg	ccm 60	+
17.	8 „	180	+
18.	10 „	140	Gewicht 2700 g
19. u. 20.	10 „	160	+
21.	15 „	?	+
22.	20 „	65	+
23.	40 „	180	+
24.	50 „	120	+
25.	l-Suprarenin 0,75 mg	40	+
26. u. 27.	0,75 „	80	Eine Stunde nach der Injektion Blutentnahme (30 ccm): 0,27% Blut- zucker
28.	0,75 „	200	(Gewicht 2250 g)
1./III.	0,5 „	90	+
2. u. 3.	0,5 „	170	+

Versuch I.  
Kaninchen 1750 g; Rüben-Haferfutter.

Datum	Injektion	Harn Menge Zucker	Anmerkung
16./II.	r-Suprarenin 5 mg	ccm 65	+
17.	8 „	55	+
18.	10 „	40	+
19. u. 20.	10 „	90	+
21.	15 „	?	+
22.	20 „	75	+
23.	40 „	?	+
24.	50 „	60	+
25.	l-Suprarenin 1 mg	50	+(1%)
26. u. 27.	0,75 „	120	+
28./II.	0,7 „	75	+
1./III.	0,5 „	45	0
2.	0,5 „	65	0

Tier stirbt.

Gewicht 1850 g

### Versuch III.

Kaninchen 2400 g; Hafer, Rübe.

Datum	Injektion	Zucker	Anmerkung
4./III.	r-Suprarenin 10 mg	+	
5.	20 „	+	
6.	30 „	+	
7.	40 „	+	
8.	50 „	+	
	<b>l-Suprarenin</b>		
9.	0.4 mg	+	70 Minuten nach der Injektion Blutentnahme (28 cem). Blutzucker: <b>0,36 %</b> . Harnmenge: 210 cem
10.	0.4 „	+	Harnmenge 240 cem
11.	0.4 „	0	
12.	0.4 „	0	

### Versuch IV.

Kaninchen 2150 g; Hafer, Rübe.

Datum	Injektion	Harn Menge	Zucker
4./III.	r-Suprarenin 10 mg	—	+
5.	20 „	—	+
6.	30 „	—	+
7.	40 „	—	+
8.	50 „	—	+
	<b>l-Suprarenin</b>		
9.	0.4 mg	140	+(1,2 %)
10.	0.4 „	130	+(1,6 %)
11.	0.4 „	—	+
12.	—	—	0

Die Blutzuckerbestimmungen in Versuch II und III ergaben beträchtliche Hyperglykämie: 0,27% und 0,36%. Demgegenüber könnte der niedrige Prozentgehalt der entsprechenden Harnportionen (0,5% resp. 0,23%) auffällig erscheinen, wenn es überhaupt gestattet ist, zwischen dem Zuckergehalt des Harns und der (nur in einem Zeitpunkte untersuchten) Blutzuckerhöhe bestimmte Beziehungen zu postulieren.

Die aus diesen Versuchen hervorgehende Unsicherheit in der Erzielung einer Suprareningewöhnung trotz genau gleicher Versuchsanordnung entspricht ganz den Erfahrungen, die ich früher bei meinen Versuchen über Gewöhnung an I-Suprarenin sammeln konnte. Manche Tiere scheiden bereits nach ein bis zwei Wochen hindurch fortgesetzten Injektionen selbst auf größere Adrenalindosen keinen Zucker mehr aus, während andere, gleichgefütterte selbst bei zwei Monate durchgeführter «Immunisierung» dauernd auf kleine Adrenalingaben mit Glykosurie reagieren. Sprach schon dieser Umstand für den gleichen Entstehungsmechanismus der Gewöhnung, so geht derselbe mit Gewißheit aus dem Versuch V hervor.

## Versuch V.

Datum	Injektion	Zucker	Datum	Injektion	Zucker	Anmerkung
	<b>r-Suprarenin</b>			<b>r-Suprarenin</b>		
25. IV.	10 mg	+	3./V.	45 mg	+	
26.	20 »	+	4.	50 »	+	
27.	30 »	+	5.	50 »	+	
28.	30 »	+		<b>l-Suprarenin</b>		
29.	35 »	+	6.	0,5 mg	0	1 Stunde nach der Injektion Blutentnahme: 20,5 ccm Blut mit 0,25% Blutzucker. —
30.	40 »	+				Harnmenge: 50 ccm.
1. V.	40 »	+				
2.	40 »	+				

Auf 0,5 mg l-Suprarenin keine Glykosurie bei deutlicher Hyperglykämie (0,25%) und ausreichender Diurese. Also auch hier Zunahme der Zuckerdichte der Nieren, keine Unterempfindlichkeit gegenüber Suprarenin. Daß die beobachtete Hyper-

glykämie in diesem Falle nicht als Nachwirkung der großen Dosis r-Suprarenin vom Tage vorher zu deuten ist, ließ sich experimentell leicht feststellen. Auch nach 50 mg r-Suprarenin ist die Hyperglykämie im Verlaufe von 24 Stunden vollkommen abgeklungen.

Schließlich ergibt sich noch die Frage, warum erst bei der Injektion der linksdrehenden Form sich die Zunahme der Zuckerdichtigkeit der Nieren bemerklich macht. Dies ist lediglich eine Frage der Dosierung. 50 mg r-Suprarenin führen trotz der schwächeren Wirksamkeit der r-Form zu bedeutend stärkerer Hyperglykämie als 0,5 mg l-Suprarenin. In einem Falle fand ich nach 50 mg r-Suprarenin 0,4% Blutzucker, gegenüber 0,25% nach 0,5 mg l-Adrenalin. Die Zuckerdichte der Nieren ist eben, wie zu erwarten stand, nur eine relative, auf welchen Umstand auch die erwähnte Unsicherheit bei der Gewöhnung zurückzuführen sein dürfte.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß man durch längere Vorbehandlung mit r-Suprarenin ebensowenig einen wirklichen Schutz gegen die zuckertreibende Wirkung des l-Suprarenin erzielen kann wie dies bei Vorbehandlung mit der l-Form selbst der Fall ist.

---