

Zur Frage der Adrenalinimmunität.

Von

Dr. N. Waterman, Rotterdam.

(Der Redaktion zugegangen am 10. August 1911.)

In einem vor zwei Jahren erschienenen Artikel hatte ich angegeben,¹⁾ daß es, in Übertragung der Versuche Abderhaldens c. s. auf das Problem der Zuckerausscheidung, gelingt, Kaninchen durch Einführung von steigenden Gaben r-Suprarenins in den Zustand zu bringen, daß sie nicht mehr auf eine sonst immer glukosurisch wirkende Dosis l-Suprarenin (0,5 mg) mit Zuckerausscheidung antworten. Ich hatte dieses Resultat als einen Fall von Resistenzerhöhung aufgefaßt.

Nun konnte aber Pollak²⁾ in einer bemerkenswerten Arbeit zeigen, daß mit dem Versagen der Zuckerausscheidung, die er ebenfalls beobachtete, das Verhalten des Blutzuckers gar nicht in Übereinstimmung ist, indem das Versuchstier, welches auf Einführung von z. B. 0,5 mg l-Suprarenin nicht mehr mit Zuckerausscheidung antwortet, dennoch einen sehr deutlich erhöhten Blutzuckergehalt zeigt.

Pollak schließt deshalb aus seinen Versuchen, daß eine wirkliche Suprareninimmunität nicht besteht, und daß dieser Fall als ein Beispiel von erhöhter Zuckerresistenz der Niere zu deuten ist.

Nun macht dieser Befund die Deutung der anderweitigen Tatsachen, welche doch sicher konstatiert worden sind, z. B. die bedeutende Resistenzerhöhung von vorbehandelten Mäusen gegen die tödliche Dosis und das Blutdruckphänomen Fröhlich's,³⁾ nicht leichter. Denn man hatte sich dazu entschließen müssen (Fröhlich), die Tatsachen damit zu erklären, daß das

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. 63, S. 290.

²⁾ Diese Zeitschrift, Bd. 68, S. 69.

³⁾ Zentralbl. f. Physiologie, Bd. 23, Nr. 8, u. 25, Nr. 1.

r-Suprarenin etwa wirke wie ein Toxoid, im Sinne Ehrlichs, oder, daß es bei der geringen Giftigkeit des r-Suprarenins möglich ist, den Körper mit diesem Stoffe zu überladen, wodurch das giftige l-Suprarenin verhindert wird, seine Wirkung auszuüben, eine Ansicht, welche sich nicht wesentlich von der ersteren unterscheidet.

Nun wird aber von Pollak gefunden, daß das Linkspräparat auch noch nach fünf- und mehrtägiger Einspritzung steigender Mengen r-Suprarenin einen bedeutenden physiologischen Einfluß ausübt. Die soeben genannte Erklärung kann deshalb nicht, oder nur zum Teil richtig sein. Freilich besteht ein großer Unterschied zwischen dem akuten Überladungsversuch Fröhlichs z. B. und dem gewöhnlichen Immunierungsversuch, wie dieser z. B. von Pollak und mir angestellt worden ist. Es ist a priori einleuchtend, daß die Versuchstiere sich in beiden Fällen unter ganz verschiedenen Umständen befinden, sodaß eine Erklärung, welche für den einen Fall gilt, für den anderen nicht richtig zu sein braucht.

Bei der großen Wichtigkeit der Frage und der noch immer bestehenden Unklarheit habe ich sie nochmals aufgenommen und sie auf andere Weise zu lösen versucht. Der Versuchsplan gestaltete sich folgendermaßen:

Eine Serie Kaninchen wurde, wie zuvor, mit steigenden Gaben r-Suprarenin vorbehandelt,¹⁾ nachdem am Anfang des Versuches die Erhöhung der Blutzuckerkonzentration nach Einspritzung von 0,5 mg l-Suprarenin bestimmt worden war. Nach der Vorbehandlung wurde diese Bestimmung nochmals gemacht, ebenfalls nach 0,5 mg l-Suprarenin. Außerdem wurde zwei anderen Kaninchen wochenlang 0,5 mg l-Suprarenin täglich eingespritzt und bei diesen die Blutzuckererhöhung nach der Injektion mehrmals bestimmt.

Daneben fand eine tägliche Zuckerbestimmung im Harn statt.

Hierbei ist noch folgendes zu bemerken: die Blutzuckerbestimmungen wurden mit der α -Naphtholmethode gemacht.²⁾

¹⁾ Das Präparat verdanke ich dem, wie immer, liebenswürdigen Entgegenkommen der «Höchster Farbwerke».

²⁾ Diese Zeitschrift, Bd. 72, S. 131.

Es liegt nämlich auf der Hand, daß bei diesen vergleichenden Untersuchungen nur von einer «klinischen» Methode die Rede sein kann, wenn man keine Komplikationen schaffen will. Das ist aber der Fall, wenn mehrere Blutentziehungen von 10—20% des Gesamtblutes vorgenommen werden. Für die Ausführung der Methode verweise ich auf meine erwähnte Mitteilung. Die Methode hat mich noch immer befriedigt und, wie ich glaube, zuverlässige Resultate gegeben, worauf auch die Konstanz der gefundenen Zahlen hinweist.

Die Blutzuckerbestimmungen erfolgten immer genau 1¹/₂ Stunden nach der Injektion (subkutan), damit vergleichbare Werte gefunden werden könnten. Ich lasse nunmehr die Resultate folgen (s. Tab.).

Aus diesen Tabellen ergeben sich folgende Schlußfolgerungen: Ad. I. Eine bestimmte regelmäßige Beziehung zwischen Blutzuckerwert und Harnzuckermenge läßt sich nicht feststellen. Das war schon bekannt und zu erwarten. Immerhin wird vor allem in Versuchen wie III ev. IV wohl zur Genüge erwiesen, welche eine große Rolle die Niere bei dieser Art Glykosurien spielt. Über die Ursache dieser Schwankungen in der Nierenfunktion läßt sich zurzeit m. E. nichts Bestimmtes aussagen.

Ad. II ergibt sich aus diesen Versuchen eine Bestätigung der Angaben Pollaks. Man kann deutlich bemerken (z. B. Versuch V), daß, obwohl nach der Vorbehandlung 0,5 mg l-Suprarenin keine Zuckerausscheidung mehr hervorruft, der Blutzuckergehalt nichtsdestoweniger merklich erhöht (0,221%) ist. Diese paradoxe Tatsache läßt sich noch mehrere Tage hintereinander feststellen.

Ad. III. Neben diesen Tatsachen ist aber noch etwas anderes zu bemerken. Bei einigen Tieren (nicht allen) fällt es nämlich auf, daß nach mehrtägiger Vorbehandlung mit r-Suprarenin der Blutzuckerwert nach 0,5 mg l-Suprarenin sehr viel niedriger ist, als nach der ersten Injektion. In Versuch I und II z. B. beträgt der Anfangswert resp. 0,357% und 0,435%, nach der Vorbehandlung aber ist er zwar noch sehr merklich erhöht, ist aber auf 0,203% und 0,275% herabgesunken. Dasselbe gilt für Versuch IV und V. Hier sinkt der

Datum	Ge- wicht kg	Blut- zucker ‰	Harn- volumen	Zucker ‰	Gramm	Dosis mg
I. 26. IV.	3	0,357	—	—	—	0,5 hydrochlor l-Suprarenin
27.	—	—	240	0,89	2,13	10 r-Suprarenin
28.	—	—	100	5	5	15 „
29.	—	—	40	6,2	2,48	20 „
30.	—	—	175	2,1	3,67	25 „
1. V.	—	—	100	2,27	2,29	30 „
2.	3	0,203	65	1,7	1,10	0,5 l-Suprarenin
3.	—	—	69	1,69	1,11	—
II. 26. IV.	3,3	0,435	—	—	—	0,5 l-Suprarenin
27.	—	—	250	0,66	1,65	10 r-Suprarenin
28.	—	—	310	3,1	9,61	15 „
29.	—	—	100	2,1	2,1	20 „
30.	—	—	80	3,3	2,64	25 „
1. V.	—	—	110	1,9	2,09	30 „
2.	3,1	0,275	80	2,3	1,84	0,5 l-Suprarenin
3.	—	—	14	1,43	0,201	—
III. 16. III.	2,3	0,389	75	1	0,75	0,5 l-Suprarenin
17.	—	—	0	—	—	desgl.
18.	—	—	50	1,25	0,62	„
19.	—	—	120	1,12	1,34	„
20.	2,6	0,292	200	0,82	1,64	„
21.	—	—	—	—	—	„
22.	—	—	100	0,71	0,71	„
23.	—	—	130	3,33	4,32	„
24.	—	—	nicht untersucht	—	—	„
25.	—	—	180	1,67	3	„
26.	—	—	5	2	—	„
27.	2,8	—	220	0,83	1,82	„
28.	—	0,433	200	1	2	„
29.	—	—	50	0,73	0,36	„
30.	—	—	160	0,74	1,18	„
31.	—	—	250	1,4	3,5	„

Datum	Gewicht kg	Blutzucker %	Harn- volumen	Zucker %	Gramm	Dosis mg
III. 1. IV.	—	—	100	1,2	1,2	0,5 l-Suprarenin
2.	2,8	0,36	12	1,25	0,15	desgl.
3.	—	—	95	1,4	1,33	.
			152	0,29	0,46	.
IV. 16. III.	2,4	0,455	360	0,16	0,57	0,5 l-Suprarenin
17.	—	—	30	0,42	0,12	desgl.
18.	—	—	120	0,45	0,54	.
19.	—	—	300	0,64	1,92	.
20.	2,5	0,441	50	4	2	.
21.	—	—	120	Spuren	—	.
22.	—	—	90	1	0,9	.
23.	—	—	100	4,07	4,07	.
24.	—	—	210	0,86	1,8	.
25.	—	—	300	0,75	2,2	.
26.	—	—	275	0,62	1,7	.
27.	2,6	—	100	0	0	.
28.	—	0,218	50	0,48	0,24	.
29.	—	—	250	0,98	2,45	.
30.	—	—	210	0,78	1,63	.
31.	—	—	290	1,2	3,48	.
1. IV.	—	—	80	1,3	1,04	.
2.	2,45	0,186	200	0,95	1,9	.
3.	—	—	100	0,09	0,09	.
V. 1. VI.	2,8	normal 0,0746	—	—	—	Temp. hoch 20°
2.	—	0,371	—	—	—	0,5 l-Suprarenin
3.	—	—	190	1,66	3,15	10 r-Suprarenin
4.	—	—	210	1,45	3,54	20 .
5.	—	—	100	0	0	25 .
6.	2,5	—	70	1,43	1,0	35 .
7.	—	—	30	0	0	45 .
8.	—	0,221	—	—	—	0,5 l-Suprarenin
9.	—	—	200	0	0	.

Datum	Gewicht kg	Blutzucker ‰	Harnvolumen	Zucker ‰	Gramm	Dosis mg
V. 10. VI.	—	—	70	0	0	0,5 l-Suprarenin
11.	—	—	—	—	—	—
12.	2.2	0.221	150	0	0	0,5 l-Suprarenin
13.	—	—	60	0	0	—
VI. 1. VI.	2.5	0.116	—	—	—	—
2.	—	0.299	40	2,87	1,14	0,5 l-Suprarenin
3.	—	—	55	1,85	1,11	10 r-Suprarenin
4.	—	—	25	Spuren	—	20 „
5.	—	—	40	0	0	25 „
6.	2,2	—	70	1,08	0,75	35 „
7.	—	—	45	Spuren	—	45 „
8.	—	0,282	50	0	0	0,5 l-Suprarenin
9.	—	—	—	—	—	—
10.	—	—	—	—	—	0,5 l-Suprarenin
11.	—	—	100	0	0	—
12.	2.2	0.164	28	2.0	0,56	0,5 l-Suprarenin

Blutzuckerwert von 0,455‰ und 0,371‰ auf 0,186‰ und 0,221‰ nach der letzten Einspritzung. Das sind bedeutende Unterschiede von 40‰ und mehr. In anderen Versuchen (z. B. III und einigen anderen nicht publizierten) ist aber von einem solchen Unterschiede nichts zu bemerken. Es bestehen hier offenbar starke individuelle Unterschiede. Einen Untersuchungsfehler glaube ich ausschließen zu können. Dieser könnte nur in der Methode der Blutzuckerbestimmung gelegen sein. Diese zeigt aber bei nicht vorbehandelten Tieren solche übereinstimmenden Werte,¹⁾ die auch mit den auf andere Weise bestimmten übereinkommen, daß daran doch kaum zu denken ist.

Nehmen wir deshalb diese Versuchsergebnisse an, dann

¹⁾ Der Blutzuckerwert schwankt im allgemeinen zwischen ca. 0,3 bis 0,4‰, d. h. es findet eine Erhöhung der Konzentration von 200‰ und mehr statt. Man darf also nicht vergessen, daß 0,5 mg l-Suprarenin einen sehr starken diabetischen Zustand bewirkt, wenn es auch für das Zustandekommen der Glykosurie einen Schwellenwert darstellt.

müssen wir schließen, daß neben der scheinbaren Adrenalin-unempfindlichkeit (Pollak) bei manchen Tieren auch noch eine wirkliche «Immunität» zu erzielen ist und daß es notwendig ist, in jedem speziellen Falle diese beiden Momente auseinander zu halten.

Für die Erklärung dieser erworbenen verringerten Empfindlichkeit kann die Annahme Fröhlichs, welche für den akuten Versuch sehr plausibel erscheint, nicht zutreffen. Es geht aus unseren Experimenten mit Sicherheit hervor, daß in allen Fällen das I-Suprarenin noch seine Wirkung ausüben kann, daß von Rezeptorenbesetzung deshalb hier nicht die Rede sein kann. Die verminderte Wirksamkeit muß also auf andere Weise erklärt werden. Dabei kann nur an zwei Momente gedacht werden, die aber vielleicht doch gemeinsames haben.

I. Es wäre möglich, daß sich eine feine chemische Änderung im Protoplasma des für das Suprarenin empfindlichen Substrates (Sympathicus[?] «Myoneuraljunction») vollzogen habe, wonach eine verminderte Affinität für das Gift entstände. Dafür spricht vielleicht die Beobachtung, daß gerade diejenigen Tiere, welche nach der ersten Injektion am stärksten reagieren, die verminderte Empfindlichkeit nach der Vorbehandlung am besten zeigen, und daß bei den Tieren, welche mit ziemlich niedrigem Zuckergehalt auf die erste Einspritzung antworten, das Phänomen gar nicht oder nur im beschränkten Maße beobachtet wird. Es wäre gegen diese Auffassung anzuführen, daß es nicht einzu-sehen wäre, warum diese Affinitätsänderung, welche doch für den Organismus von schwerwiegender Bedeutung wäre, weiter so symptomlos vorüberginge.

Hierauf wäre zu antworten, daß in unseren Experimenten die Affinitätsverminderung nicht so hochgradig war (etwa 40%), daß sie mit dem Leben unerträglich wäre, und daß wir die feineren Schädigungen, die unzweifelhaft bestehen müssen, nur durch eingehende Untersuchungen und nicht nur aus dem äußeren Verhalten (Freßlust, Gewicht, Harnbeschaffenheit) beurteilen können. In dieser Beziehung ist die Tatsache doch wichtig, daß Mäuse, welche auf die zuerst von Abderhalden l. c. beschriebene Weise gegen die mehrfach tödliche Dosis immun

gemacht worden sind, nur wenige Tage danach am Leben zu erhalten sind. Die maximale Dauer betrug bei meinen eigenen Versuchen + 10 Tage. Hier sind doch wohl grobe, unheilbare Abweichungen entstanden.¹⁾

II. Noch aber ist eine andere, sehr verwandte, vielleicht im Grunde identische Erklärung möglich, nämlich diese, daß man an eine Lähmung dieses Teiles des autonomen Nervensystems denkt, das vorher durch das Rechtssuprarenin gezeitigt wurde. Erlandsen²⁾ z. B. hat doch die Beobachtung machen können, daß die Blutzuckerwerte 12—24 Stunden nach einer Suprarenininjektion auffallend niedrig sind. In einem Falle betrug der Blutzuckergehalt z. B. 0,02—0,05% = $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ des normalen. Wir könnten deshalb in unserem Falle, wo eine Reihe von Suprarenineinspritzungen vorgenommen werden, auch mit einer Lähmung zu tun haben, einer Lähmung, deren Effekt sich eben im Anschluß an Behandlung mit eigenen Körpergiften (Hormonen) um so leichter beobachten läßt, weil vermutlich gerade antagonistische Substanzen immerwährend im Körper geformt werden. In diesem Sinne wäre es besser, statt von Lähmung, von Gleichgewichtsstörung zu reden. Es bestehen hier ähnliche Zustände, wie ich sie bei meinen Pilocarpinstudien³⁾ beschrieben habe.

Die niedrigen Blutzuckerwerte nach 0,5 mg l-Suprarenin könnte also ihre Erklärung in einer Erniedrigung des Blutzuckerniveaus finden, indem die relative Blutzuckersteigerung dieselbe bliebe. Das verschiedene individuelle Verhalten fände dann in einer besonderen Überempfindlichkeit einzelner Individuen eine Erklärung, in dem Sinne, daß es bei empfindlicheren Tieren eher zu einer Lähmung käme als bei unempfindlichen. Nur darf man nicht vergessen, daß mit dieser Erklärung doch eigentlich schon auch eine erworbene Resistenzerhöhung stillschweigend angenommen wird. Denn die Annahme eines Sinkens des Blut-

¹⁾ Vielleicht sind die Erscheinungen, welche ein so behandeltes Tier darbietet (Müdigkeit, Parese), im Sinne eines Darniederliegens der Funktion des chromaffinen Systems zu deuten.

²⁾ Biochemische Zeitschrift. Bd. 24, S. 1.

³⁾ Diese Zeitschrift. loc. cit.

zuckerniveaus setzt doch die Annahme voraus, daß auf die normale in den Organismus abgeschiedene Suprareninmenge nicht mehr in demselben Maße reagiert wird.

Zusammenfassend müssen wir in dem Problem der sogenannten Adrenalinimmunität verschiedene Momente scharf unterscheiden.

a) Das Moment der von Fröhlich besonders hervorgehobenen Rezeptorenbesetzung.

b) Die Immunität bei der, wie ich sie nennen möchte, physiologischen Immunisierung. Bei dieser ist zuerst die scheinbare Immunität im Sinne Pollaks auszuschneiden. Es bleibt dann in manchen Fällen, nach schwankenden individuellen Umständen die wirkliche Resistenzerhöhung, welche auf die zwei oben beschriebenen Weisen betrachtet werden kann.

Bei der Wichtigkeit dieses Forschungsgebietes tut es dringend not, noch tiefer auf alle diese Fragen einzugehen. Nur weitere Versuche können hier eine befriedigende Lösung bringen. Ich publiziere aber meine Versuche schon jetzt, weil in der Literatur (vgl. z. B. Frank, Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 103, S. 397, 1911) die Sache als ganz und gar erledigt angesehen wird.