

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

V. Mitteilung.

Von

Emil Abderhalden, Karl Kautzsch und Franz Müller.

Mit einer Tafel.

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

(Der Redaktion zugegangen am 11. August 1909.)

Durch eine Reihe von Untersuchungen ist kürzlich gezeigt worden, daß l- und d-Suprarenin sich in ihrem Verhalten im Organismus quantitativ scharf unterscheiden. Von besonderem Interesse war die Feststellung, daß es gelingt, Mäuse durch wiederholte Einspritzungen von steigenden Dosen von d-Suprarenin an ganz bedeutende Mengen l-Suprarenin zu gewöhnen.¹⁾ Es war nun, wie in einer dieser Arbeiten bereits betont wurde, unsere Aufgabe, durch weitere Versuche festzustellen, worauf die Gewöhnung beruht. Erstens könnte das d-Suprarenin an denselben Stellen angreifen, von denen aus l-Suprarenin seine Wirkung entfaltet. Sind diese Angriffspunkte durch d-Suprarenin besetzt, so würde l-Suprarenin danach nicht mehr zur Geltung kommen. Es besteht jedoch zweitens die Möglichkeit, daß die d-Komponente allmählich in die l-Form übergeführt wird und so Gewöhnung an l-Suprarenin bewirkt. Drittens veranlaßt vielleicht die wiederholte Zufuhr von d-Suprarenin den Organismus zu Abwehrmaßregeln, indem z. B. ein mit d-Suprarenin

¹⁾ Emil Abderhalden und Slavu, Weitere Studien über das physiologische Verhalten von l-, d- und dl-Suprarenin. III. Mitteil. Diese Zeitschrift, Bd. LIX, S. 129, 1909, und Emil Abderhalden und Karl Kautzsch, IV. Mitteil. Ebenda, Bd. LXI, S. 119, 1909.

vorbehandeltes Tier l-Suprarenin rascher zerstört oder in anderer Weise unwirksam macht.

Was den dritten Punkt betrifft, so suchten wir zunächst festzustellen, ob das Serum von Mäusen, die an hohe Dosen von d- und l-Suprarenin gewöhnt sind, das Zustandekommen der Pupillenerweiterung am Froschauge beeinflußt. Es wurde Serum von normalen und von vorbehandelten Mäusen auf Frosch-
augen aufgetropft. Ein Einfluß auf die Pupillenweite war nicht bemerkbar. Hierauf mischten wir je einen Tropfen einer Lösung von l-Suprarenin 1:10000 mit einem Tropfen des Serums normaler oder mit d-Suprarenin vorbehandelter Tiere. Von diesem Gemisch wurde ein Tropfen auf enukleirte Frosch-
bulbi aufgetragen. In beiden Fällen erfolgte eine annähernd gleichstarke Pupillenerweiterung. Sie war im Durchschnitt bei den mit dem Serum vorbehandelter Tiere und l-Suprarenin benetzten Augen etwas geringer, jedoch war dieses Resultat weder regelmäßig, noch sehr ausgesprochen. Unter den gewählten Versuchsbedingungen ließ sich somit eine hemmende Wirkung des Serums von mit d-Suprarenin vorbehandelten Tieren auf die l-Suprarenin-Pupillenreaktion nicht feststellen.

Eine weitere Versuchsreihe verfolgte das schon früher (l. c.) beabsichtigte Ziel, festzustellen, ob Hunde, denen wiederholt größere Dosen von d-Suprarenin zugeführt worden sind, in gleicher Weise eine Steigerung des Blutdrucks nach Zufuhr von l-Suprarenin zeigen, wie normale Hunde. Gleichzeitig wurde geprüft, ob auch bei Hunden eine Gewöhnung eintritt. Der erste Versuch, den wir ausführten, hatte den Zweck, festzustellen, welche Dosen von d-Suprarenin ohne Lebensgefahr vertragen werden.

Versuch I: Hündin, 5000 g, erhielt am 5. VII. 5 Uhr abends 0,1 g d-Suprarenin (= 0,8 ccm) subcutan.

Der in den nächsten 24 Stunden abgesonderte Harn (175 ccm) enthielt keinen Zucker.

Am 7. VII. 5 Uhr abends erhält das Tier 0,2 g d-Suprarenin (= 1,6 ccm) subcutan. Nach etwa einer Stunde zeigen sich bedrohliche Symptome. Das Tier liegt auf der Seite. Es tritt Erbrechen ein. Am nächsten Tage erholt sich das Versuchstier wieder und erhält am 9. VII. nochmals 0,2 g d-Su-

prarenin (= 1,6 ccm). Am folgenden Tage wird das Tier in seinem Käfig tot aufgefunden. 0,2 g d-Suprarenin sind somit für derartige Versuche bereits eine zu hohe Dosis.

Versuch II: Hündin, 4850 g, erhält am 15. VII. abends 5 Uhr 0,05 g d-Suprarenin (= 3 ccm).

16. VII. Harnmenge 118 ccm. Der Harn enthält Zucker und Spuren von Eiweiß.

17. VII. Harnmenge 210 ccm. Zuckerprobe +, Spuren von Eiweiß.

17. VII. abends 5 Uhr: 0,1 g d-Suprarenin (= 6 ccm). Das Tier erbricht bald nach der Einspritzung und verweigert die beiden nächsten Tage die Nahrung. Wasser wird reichlich aufgenommen.

18. und 19. VII. Kein Harn gelassen.

20. VII. 500 ccm Harn. Kein Zucker und kein Eiweiß.

21. VII. 70 » » » » » » »

21. VII. abends 6 Uhr: 0,1 g d-Suprarenin eingespritzt. Es zeigen sich wieder bedrohliche Schwächezustände. Das Tier erholt sich jedoch rasch und nimmt am 22. VII. wieder Nahrung auf.

22. VII. 315 ccm Harn. Kein Zucker und kein Eiweiß.

23. VII. 125 » » » » » » »

24. VII. 405 » » » » » » »

25. VII. 225 » » » » » » »

26. VII. abends 7 Uhr: 0,1 g d-Suprarenin. Das Versuchstier zeigt nur schnell vorübergehende Erscheinungen, die auf die Injektion zu beziehen sind. Es erholt sich rasch und nimmt Nahrung auf.

27. VII. Harnmenge 250 ccm. Kein Zucker und kein Eiweiß.

28. VII. » 83 » » » » » »

30. VII. » 120 » » » » » »

Am 30. VII. wurde das Versuchstier zur Bestimmung des Blutdruckes verwendet. Vgl. Kurve 1. Es wog jetzt 3905 g, hatte somit während der Gewöhnung an d-Suprarenin beträchtlich an Gewicht verloren. 0,0004 mg l-Suprarenin (immer Injektion von 1 ccm) bewirkte keine Blutdrucksteigerung, sie erfolgte jedoch prompt nach Einführung von 0,004 mg l-Suprarenin, d. h. 0,001 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Die Wirkung des

l-Suprarenins war somit durch die vorausgehenden Injektionen von d-Suprarenin (letzte Dose 3 Tage zuvor) nicht beeinflusst worden, wie ein Vergleich mit unseren früheren Resultaten¹⁾ zeigt.

Nachdem die Versuche soweit gediehen waren, erschien eine vorläufige Mitteilung von Alfred Fröhlich,²⁾ die sich auch mit dem Einfluß von d-Suprarenin auf nachfolgende Gaben von l-Suprarenin beschäftigt. Fröhlich kommt auf Grund von 5 Versuchen (3 Katzen und 2 Hunde) zum Schlusse, daß durch intravenöse Injektion von d-Suprarenin ein Zustand herbeigeführt werden kann, in dem der Blutdruck der Tiere auf bald nachfolgende Injektion von Milligrammdosen von l-Suprarenin, von käuflichem Suprarenin oder von Adrenalin (Parke, Davis u. Cie.) sich nicht mehr ändert. Wir benutzten zwei weitere Versuchstiere (III, IV) denen wir kurz vor der Ausführung des Blutdruckversuches 0,1 g d-Suprarenin gegeben hatten, dazu, um den Einfluß intravenöser Einspritzungen von d-Suprarenin auf nachfolgende Eingaben von l-Suprarenin festzustellen.³⁾ Es ergab sich, vgl. Kurve 2 und 3, daß eine Hemmung der Wirkung des l-Suprarenins nach Dosen von $\frac{1}{10}$ mg d-Suprarenin **nicht** eintritt. (Bei Versuch III wurde der Blutdruck mittels des Gad-Cowlschen Blutwellenschreibers aufgezeichnet. Die Eichung in mm Hg findet sich auf Kurve 2 mitangegeben.) Der Versuch III zeigt auch deutlich das verschiedene Verhalten von d- und l-Suprarenin. Erwähnt sei, daß das angewandte d-Suprarenin nicht ganz so rein war, wie die früher angewandten Präparate. $[\alpha]_{20}^D = + 49,02^\circ$. Das erklärt die etwas beträchtlichere Beeinflussung des Blutdruckes durch d-Suprarenin, als es beim früher verwandten Präparat¹⁾ der Fall war.

Das Versuchstier IV, ein 9450 g schwerer Hund, erhielt um

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. 185, 1908.

²⁾ Alfred Fröhlich, Eine neue physiologische Eigenschaft des d-Suprarenins. (Vorläufige Mitteilung.) Zentralbl. f. Physiol., Bd. XXIII, S. 254, 1909. (Ausgegeben am 10. VII. 09).

³⁾ Das Versuchstier III hatte 48 Stunden vor der Ausführung des Versuches bereits 0,1 g d-Suprarenin erhalten.

11 Uhr 52 Min. 0,0001 g l-Suprarenin (1 ccm), um 11 Uhr 58 Min. 0,01 g d-Suprarenin, um 12 Uhr 8 Min. 0,0001 g l-Suprarenin, um 12 Uhr 13 Min. 0,01 g d-Suprarenin, um 12 Uhr 22 Min. 0,0001 g l-Suprarenin. Nur die drei letzten Injektionen sind in der Kurve 3 wiedergegeben.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß durch Gewöhnung an größere Dosen von d-Suprarenin die Wirkung des l- und auch des d-Suprarenins auf den Blutdruck nicht merklich beeinflußt wird. Es gelang bei Hunden auch nicht, den Einfluß des l-Suprarenins durch unmittelbar vorausgehende Zufuhr von d-Suprarenin herabzumindern.

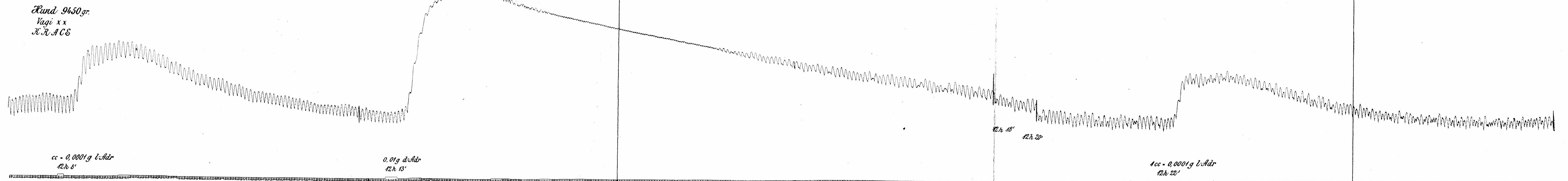
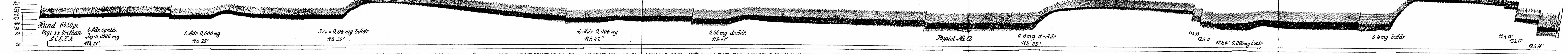
Es erscheint uns nach diesen Beobachtungen sehr fraglich, ob die Resultate Fröhlichs wirklich auf eine neue Eigenschaft des d-Suprarenins zurückzuführen sind. Wir neigen vielmehr zu der Ansicht, daß für den Ausfall der Versuche, bei denen d-Suprarenin unmittelbar vor l-Suprarenin injiziert wird, der Zustand des Herzens eine große Rolle spielt. So ist es uns gelungen, bei einer Katze (V) Beobachtungen zu machen, die denen Fröhlichs ganz entsprechen. Das gesunde, kräftige Versuchstier zeigte während der Versuche (nicht vorher) wiederholt aussetzenden Herzschlag. Es bestand also wohl «relative Herzschwäche bei gespannten Arterien» (Fröhlich). Fröhlich glaubt nicht an diese Ursache, obwohl er von seinen Versuchen angibt, daß das Herz meist (nicht immer?) gleichmäßig und kräftig bis zum Tode fortschlug.

Versuch V: Katze, 3200 g. Äther, künstliche Atmung, Urethan.

Vagi durchschnitten. Injektion: je 1 ccm.

| Dosis pro kg | Substanz | Blutdruck in mm Hg | Steigerung in mm Hg |
|--------------|--------------|--------------------|---------------------|
| 0,01 mg | l-Suprarenin | 122/160—132/180 | + 15 |
| 0,1 » | l- » | 120/154—174/220 | + 60 |
| 2,2 » | d- » | 104/144—160/200 | + 56 |
| 0,1 » | l- » | 114/152—140/168 | + 21 |
| 4,5 » | d- » | 108/148—132/160 | + 18 |
| 0,1 » | l- » | 112/146—116/148 | + 3 |
| 0,22 » | l- » | 110/144—112/146 | + 2 |
| 0,52 » | l- » | 104/142—112/146 | + 6 |
| 0,52 » | l- » | 100/140—100/140 | ± 0 |

*Abkürzung: mm Hg
des Gal.-Coul.-Blutwellenschreibers*



Selbst relativ gewaltige Dosen von l- und d-Suprarenin hatten also keinen irgendwie bedeutenden Einfluß auf den Blutdruck mehr.

Für die Frage nach dem Einfluß von d-Suprarenin auf die Wirkung von l-Suprarenin scheinen uns daher die Hunderversuche II—IV, bei denen die Pulse stets gleich hoch und regelmäßig blieben, beweisender zu sein. Dafür, daß d-Suprarenin nicht allein gerade die l-Suprareninwirkung beeinflusst, spricht auch, daß in unserem Versuch, wie in Versuch VIII von Fröhlich (dem allein ausführlich wiedergegebenen) die zweite Injektion von d-Suprarenin gegenüber der ersten gleichfalls ein bedeutend geringeres Steigen des Blutdrucks bewirkte.

Weder für die erste noch die dritte der 3 auf S. 174 erwähnten Erklärungsmöglichkeiten der Gewöhnung hat sich somit bisher ein Anhalt ergeben.

