

Über einige Versuche mit Rechtssuprarenin.

Von

Dr. N. Waterman.

(Der Redaktion zugegangen am 2. November 1909.)

Abderhalden und seine Mitarbeiter¹⁾ haben über interessante Unterschiede in physiologischer Wirkung zwischen rechts- und linksdrehendem Suprarenin berichtet. Sie fanden, daß die physiologische Wirkung von Rechtssuprarenin der von Linkssuprarenin wie eine stark verkleinerte Kopie ähnlich ist. Dies gilt von dieser Wirkung in allen Unterteilen (Blutdruckerhöhung, Pupillenerweiterung, glukosurische Wirkung usw.).

Von größerem Interesse aber noch war ihre Entdeckung, daß es gelingt, mittels vorhergehender Einspritzungen von Rechtssuprarenin eine bedeutende Resistenz Linkssuprarenin gegenüber herbeizuführen. Es war auch wohl früher bekannt, und ist auch manchen Forschern bei den verschiedenen Versuchen mit Adrenalin (= das natürliche, linksdrehende Nebennierepräparat) aufgefallen, daß auch vorherige Einspritzungen von Adrenalin die Tiere gegen diesen Stoff viel weniger empfindlich machen, aber diese Wirkung war nie so regelmäßig zu beobachten, da die viel stärkere toxische Einwirkung des Linkspräparates es unmöglich macht, mit größeren Dosen zu immunisieren. Daher kommt es wohl, daß die Frage der sogenannten Adrenalinimmunität²⁾ in der letzten Zeit relativ wenig studiert ist, und keine befriedigende Erklärung gefunden hat.

¹⁾ Abderhalden und Müller, Diese Zeitschrift, Bd. LVIII, 1908, S. 185.

Abderhalden u. Thies, Diese Zeitschrift, Bd. LIX, 1909, S. 22.

Abderhalden u. Slavu, Diese Zeitschrift, Bd. LIX, 1909, S. 129.

Abderhalden u. Kautsch, Diese Zeitschrift, Bd. LXI, 1909, S. 119.

²⁾ Herter u. Wakemann, Virchows Archiv, Bd. CLXIX, S. 479.

Noël Paton. Journ. of Physiology, Bd. XXIX, S. 286.

Ssaseljew, Zitiert nach A. J. Juschtschenko, Biochem. Zeitschrift, Bd. XV, S. 365, 1909.

Pollak, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol., Bd. LXI, S. 149.

Abderhalden und seine Mitarbeiter haben nun den Weg angegeben, dem Problem näher zu treten.

Sie spritzten Mäusen von 15–20 g Gewicht jeden oder jeden zweiten Tag subcutan Rechtssuprarenin ein, mit kleinen Dosen (0,0002–0,001 g) anfangend, bis zu großen Dosen (z. B. 0,004–0,005 g) ansteigend. Die tödliche Rechtssuprarenindose wechselt von 0,001–0,002 g., für eine Maus von oben genanntem Gewicht. Es zeigt sich nun, daß die Tiere nach diesen Einspritzungen imstande sind, Dosen von Linkssuprarenin zu ertragen, welche sonst immer den Tod verursachen. Gewöhnlich wird eine Maus sofort oder nach längerer Agone durch 0,0001 g Linkssuprarenin getötet. Die vorbehandelten Tiere ertragen Dosen von 0,0002–0,001 g.

Im allgemeinen kann ich die Resultate Abderhaldens bestätigen, wofür ich einige Beispiele angebe.¹⁾

Maus I. Gewicht 21 g, vorbehandelt mit 1, 2, 3, 4, 5 mg Rechtssuprarenin jeden Tag eingespritzt, erträgt am sechsten Tage 0,45 mg Linkssuprarenin. Eine Kontrollmaus (16 g) stirbt nach Einspritzung von 0,4 mg. Linkssuprarenin nach $\frac{3}{4}$ Stunden.

Maus II ebenso vorbehandelt, Gewicht 23 g. Erträgt 0,3 mg Linkssuprarenin. Kontrollmaus 20 g: bei derselben Dosis Tod nach $5\frac{1}{2}$ Stunden.

Maus III. Gewicht 15 g., vorbehandelt mit: 0,8, 1, 2, 3, 4, 5 mg Rechtssuprarenin. Eingespritzt mit 0,2 mg Linkssuprarenin, nach 3 Stunden nochmals mit 0,3 mg Linkssuprarenin. Das Tier bleibt munter. Kontrollmaus 15 g: nach 0,2 mg Linkssuprarenin Tod nach 3 Stunden.

Auffallender noch werden die Immunisierungsergebnisse, wenn man dieselben Versuche auf größere Versuchstiere überträgt. Man hat dabei dann folgende Vorteile: 1. daß man es umgehen kann, mit der tödlichen Linkssuprarenindosis zu arbeiten, wodurch vielen Tieren der Tod und namentlich die lange Agonie erspart bleibt. Denn bei größeren Tieren kann man die Wirkung des Linkssuprarenins in seine Komponenten

¹⁾ An dieser Stelle danke ich der Firma «Höchster Farbwerke» für ihre freundlichen Sendungen des Rechtssuprarenins, wodurch es mir möglich war, diese Experimente zu machen.

zerlegt und diese gesondert beobachten. (Und auch nicht tödliche Linkssuprarenindosen rufen diese Wirkungen sehr deutlich hervor.) 2. daß man Gelegenheit hat, den Immunisierungsprozeß längerer Zeit zu studieren, weil, da keine tödliche Dosen benützt wurden, die Gesundheit der Tiere keinen Schaden leidet.

Ich übertrag deshalb die Immunisierungsversuche von der Maus auf das Kaninchen und untersuchte, ob es auch bei dieser Tierart gelingt, eine Resistenzerhöhung gegen Linkssuprarenin herbeizuführen. Den Resistenzgrad prüfte ich nach der Empfindlichkeit der glukosurischen Wirkung des Linkssuprarenins. Die Tiere wurden in der gewöhnlichen Weise vorbehandelt. Kaninchen von 2 kg bekamen: 1. Tag 10 mg Rechtssuprarenin, 2. Tag 20, 3. Tag 30, 4. Tag 40, 5. Tag 50 mg Rechtssuprarenin. Die Tiere ertragen diese Dosen ausgezeichnet. Täglich wurde der Harn auf Zucker untersucht, jedesmal mit positivem Resultat. Die Untersuchung geschah mittels der Trommerschen Probe; lieferte diese ein positives Ergebnis, so wurde nach Fehling titriert.

Weiter muß ich hervorheben, daß die Kaninchen jeden Tag gewogen wurden, und daß vor allem auf reichliche Ernährung geachtet wurde. Diese letzte war gemischt und bestand aus Hafer, Brot und Gemüse (resp. 100, 100 u. 250 g). Die Tiere zeigten dann auch im allgemeinen eine Gewichtszunahme während der Versuchszeit.

Nachdem nun die Tiere mit dem Rechtssuprarenin vorbehandelt waren, wurde geprüft, ob sie gegen eine nachfolgende zuckertreibende Linkssuprarenindosis resistent waren. Es ist deshalb nötig, zu wissen, welche Linkssuprarenindosis gerade immer glukosurisch wirkt. In Übereinstimmung mit Abderhalden fand ich, daß Kaninchen von \pm 2 kg nach subcutaner Injektion von 0,4 mg frischem Linkssuprarenin immer deutliche Glykosurie bekommen.¹⁾ Die Menge des ausgeschiedenen

¹⁾ Es ist auffallend, daß die für Glykosurie nötige subcutan injizierte Linkssuprareninmenge beinahe immer viel höher angegeben wird. So berichtet Ritzmanu (Archiv f. exp. Path. u. Pharm., Bd. LXI) über einen Versuch, wo 2 mg Linkssuprarenin subcutan nahezu erfolglos waren. Ich kann diese Unterschiede nur dadurch erklären, daß nicht stets mit frischen Lösungen gearbeitet wird.

Zuckers ist natürlich wechselnd, beträgt aber im Durchschnitt 0,4—1,5 g pro 24 Stunden.

Spritzt man nun aber mit Linkssuprarenin vorbehandelten Tieren mit derselben Zuckerdosis ein, so bleibt regelmäßig die Glukosurie aus. Man vergleiche hiermit die folgende Tabelle.

Datum	Gewicht kg	Harn- menge ccm	Zucker g	Dosis mg	Kontrolltier		
					Ge- wicht kg	Harn- menge ccm	Zucker g
I.							
Juli 15.	—	—	+	6 RS	—	—	—
» 16.	1,9	—	+	5 »	—	—	—
» 17.	2	—	+	16 »	—	—	—
» 18.	2,2	—	+	20 »	—	—	—
» 19.	2	—	+	40 »	—	—	—
» 20.	2,1	100	0,83	45 »	—	—	—
» 22.	2,1	70	0!	0,4 LS	2,8	—	0,77
» 23.	—	70	0!	0,45 »	—	—	—
» 24.	2,15	—	—	—	—	—	—
» 29.	2,1	35	0,19	0,4 »	2,8	120	0,4
Aug. 8.	2,3	120	1,3	0,4 »	—	—	—
II.							
Aug. 2.	2,2	75	+	10 RS	—	—	—
» 3.	2,2	—	—	20 »	—	—	—
» 4.	2,3	—	+	30 »	—	—	—
» 5.	2,35	40	+	40 »	—	—	—
» 6.	—	—	+	50 »	—	—	—
» 7.	2,15	95	0!	0,4 LS	1,8	75	0,62
» 8.	2,30	37	0!	0,5 »	—	—	—
Sept. 10.	2,1	110	0,15	0,4 »	2,7	115	0,41

Es zeigt sich deshalb, daß auch bei größeren Tieren das für Mäuse gefundene gültig ist, und daß, was für die tödliche gilt, sich auch bei der glukosurischen Wirkung bewährt.

Die Tabelle zeigt aber noch mehr; wir sehen nämlich, daß die immunisierende Wirkung des Rechtssuprarenins nicht

unbeschränkt lange fortdauert, sondern sich nach einiger Zeit einstellt, wodurch die zuckertreibende Linkssuprarenindosis wiederum ihre Wirkung entfalten kann. Es ist schwierig, diese Tatsache bei der Maus festzustellen, weil man große Mühe hat, Mäuse, welche früher mit großen Rechtssuprarenindosen vorbehandelt waren, im Leben zu erhalten,¹⁾ eine Wahrnehmung Abderhaldens, welche ich ebenfalls bestätigen kann. Anders bei unsern soeben mitgeteilten Versuchen: man sieht, daß die Toleranz gegen Linkssuprarenin langsam nachläßt. Bei Versuch I sehen wir schon nach 9 Tagen die glykosurische Dosis wirksam, obzwar in geringerer Menge, sodaß die ausgeschiedene Zuckermenge unter der durchschnittlichen bleibt (0,19 statt 0,4—1,5). Noch später hat die glykosurische Dosis ihre volle Wirkung (1,3 g).

Bei Versuch II dauert die erhöhte Resistenz länger, denn noch 35 Tage nach der letzten Rechtssuprarenineinspritzung besteht eine verminderte Empfindlichkeit (0,15 g).

Dies sind die Tatsachen, wie sie unsere Versuche zeigen. Eine Erklärung dieser interessanten Erscheinungen zu geben, behalten wir uns vor. Einige Anhaltspunkte dafür glauben wir bereits gefunden zu haben.

Jedenfalls wollen wir schon jetzt als unsere Überzeugung kundgeben, daß die Immunisierungsmöglichkeit gegen Linkssuprarenin mittels Rechtssuprarenin von großer Wichtigkeit sowohl für die Immunitätslehre als die allgemeine Pathologie sein wird.

31. Oktober 1909.

¹⁾ Es ist mir nur bei einer Maus gelungen, dieselbe längere Zeit (15 Tage) im Leben zu erhalten. Diese ertrug eine Einspritzung von 0,15 mg Linkssuprarenin nicht mehr (Tod nach 1³/₄ Stunde), obwohl sie mit 0,9, 1,2, 2, 2,5, 3, 3,5, 4 mg Dosis vorbehandelt war.