

## Zur natürlichen Immunität des Kaninchens für Atropin<sup>1)</sup>.

Von H. C. van der Heyde.

(Aus dem physiol. Laboratorium der freien Universität in Amsterdam.)

(Mit 5 Abbildungen.)

Es ist schon seit lange bekannt, daß die Tiere dem Atropin gegenüber eine sehr verschiedene Empfindlichkeit zeigen. Im besonderen sind es Nager, die sehr große Mengen ertragen. Schon Heckel<sup>2)</sup> zeigte 1875, daß man Kaninchen und Känguruhs wochenlang mit den Blättern von sehr giftigen Belladonna-Arten füttern kann, ja selbst hat er Kaninchen von ihrer Jugend ab mit Belladonnablättern aufgezogen. Sehr verschiedene Hypothesen sind gemacht worden zur Erklärung dieser merkwürdigen Eigenschaft. L. Hermann hat 1874 in seinem Lehrbuch der experimentellen Toxicologie die Muskeln als den Ort der Zerstörung betrachtet, weil nach Unterbindung der Nieren das Alkaloid doch aus dem Blute verschwand. Die Versuche Calmette's<sup>3)</sup>, die zeigen sollten, daß die Leukozyten das Atropin zerstörten, sind von Ellinger<sup>4)</sup> als nicht kritisch ausgeführt erwiesen. In dem Jahre 1910 hat P. Fleischmann<sup>5)</sup> gezeigt, daß nach Unterbindung der beiden *A. carotis* und der Aorta das Alkaloid doch aus dem Blute verschwand. Er zog daraus die Schlußfolgerung, daß das Blut selbst der Ort der Zerstörung sei, und konnte diesen Befund auch *in vitro* bestätigen. Die Verschiedenheiten in der Zerstörungsfähigkeit von Kaninchen aus Bern und Berlin erklärte er durch die Tatsache, daß die Berner Tiere alle strumös waren.

Daß diese Auffassung falsch ist, haben Metzner und Hedinger<sup>6)</sup> in einer vergleichend-histologischen Untersuchung der *G. thyreoideae* von wenig und stark zerstörenden Kaninchen gezeigt.

Heffter<sup>7)</sup> wies in dem Urin des mit Atropin gefütterten Kanin-

1) Vorläufige Mitteilung über eine später in den Arch. Néerl. de Phys. ausführlich zu veröffentlichende preisgekrönte Antwort auf die Preisaufgabe der Medizinischen Fakultät in Amsterdam.

2) E. Heckel. Sur l'influence des Solanées vireuses en général et de la Belladonna en particulier sur les Rongeurs et les Marsupiaux. C. R. de l'Ac. LXXX. 1875. 1608.

3) Calmette. Sur le mécanisme de l'immunité contre les alcaloïdes. Jubelband 50. Soc. de Biol. 1899.

4) A. Ellinger. Zur Lehre von der natürlichen Immunität gegen Alkaloide. Zeitschr. f. Biol. 42. 228.

5) P. Fleischmann. Atropinentgiftung durch Blut. A. f. e. P. u. P. 62. 518. 1910. Ueber die Dauer der vaguslähmenden Atropinwirkung Centralbl. f. Phys. Bd. 24. 691. 1910.

6) R. Metzner u. E. Hedinger. Über die Beziehungen der Schilddrüse zur Atropinzerstörenden Kraft des Blutes. A. f. e. P. u. P. 69. 272. 1913.

7) A. Heffter. Über das Verhalten des Atropins im Organismus des Kaninchens II. Beitr. zur Atropinresistenz des Kaninchens. Bioch. Zeitschrift 40, 1912 I. Beitr. S. 36. II. Beitr. S. 48.

chens Tropin nach, das, wie bekannt, eines der Spaltungsprodukte des Atropins ist.

Schinz<sup>8)</sup> zeigte, daß man das Zerstörungsvermögen passiv übertragen kann.

In meinen eigenen Untersuchungen konnte ich zeigen, daß die Zerstörung im Blute sich in zwei Phasen abspielt. Sofort nach dem Eintritt des Alkaloids ins Blut wird es physikalisch gebunden. Man kann

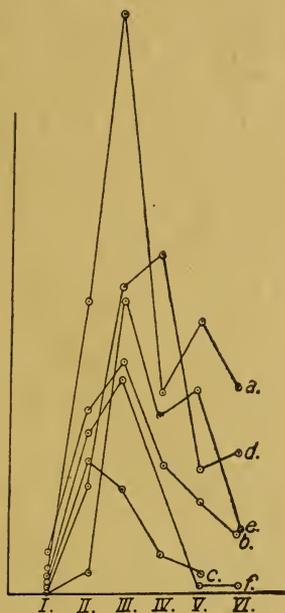


Abb. 1.

- a. Nur 5 mgr Pilocarpin injiziert.
- b. 5 mgr Pilocarpin und 0,1 mgr Atropin.
- c. 5 mgr Pilocarpin und 0,2 mgr Atropin.
- d. 5 mgr Pilocarpin und 1 cc Serum.
- e. 5 mgr Pilocarpin und 0,5 mgr Atropin mit Kaninchenserum versetzt.
- f. Derselbe Versuch mit Katzenserum.

dies sehr leicht zeigen mit Hilfe der Ultrafiltration. Filtriert man eine Mischung von Kaninchenblut und Atropinlösung durch ein sogenanntes Ultrafilter, so findet man, daß schon in dem ersten Kubikzentimeter, der durchs Filter gegangen ist, ungefähr 75% verschwunden sind. Diese Bindung ist also nahezu momentan und geht völlig parallel mit der physiologischen Unwirksamkeit. Ich konnte dies in folgender Weise zeigen: Bekanntlich üben Pilocarpin und Atropin eine antagonistische Wirkung auf die Speicheldrüsen aus. Nach dem Vorgange Cushny's habe ich also einen Speichelfistelhund benutzt zur physio-

8) Rudolf Schinz. Zur angeborenen und erworbenen Atropinresistenz des Kaninchens. A. f. e. P. u. P. 81. 193. 1917.

logischen Kontrolle der obenstehenden Resultate. Auch hier konnte ich zeigen, daß nach einer halben Stunde von 0,5 mgr. nicht weniger als 0,35 mgr., also 75 %, zerstört ist (Abb. 1). Die physikalische Bindung geht also der physiologischen Unwirksamkeit völlig parallel.

Nachdem das Alkaloid in dieser Weise gebunden ist, muß es jetzt weiter eliminiert werden. Ein großer Teil wird natürlich im Urin abgetrennt. Das übrige muß natürlich in irgend einer Weise verschwinden, und ich konnte, entgegen den Angaben von Schinz, zeigen, daß das Serum, auch *in vitro*, Atropin zu zerstören imstande ist. Diese Tatsache erwies ich in folgender Weise: 1 Kubikzentimeter Serum wurde mit 1 ccm Atropinlösung (5:1000) und einigen Körnern Thymol in den Brutschrank gesetzt. Nach 24 Stunden wurde die Flüssigkeit mit spiritus fortior übergossen, und der Eiweißniederschlag durch Zentrifugieren entfernt. Der Niederschlag wird hierauf wiederholt mit Alkohol ausgezogen, sämtliche Alkoholreste zusammengefügt und trocken gedampft; darauf wird der Rückstand in Wasser aufgenommen und bis auf einige Kubikzentimeter eingengt. In dieser Flüssigkeit wird, nachdem sie durchs Mikrofilter filtriert ist, mit Mayer's Reagenz ( $KJHgJ_2$ ) die Menge des Alkaloids bestimmt. Kontrollversuche erwiesen diese Methode als einwandfrei. In dieser Weise stellte es sich heraus, daß ungefähr 60—70 % des hineingebrachten Alkaloids nach 24 Stunden verschwunden war.

Ich habe diesen Zerstörungsprozeß auch weiter verfolgen können, indem ich die nach 1, 2, 3 u. s. w. Stunden verschwundene Menge bestimmte. Dabei stellte es sich heraus, daß diese Reaktion den gewöhnlichen Verlauf der fermentativen Prozesse hat. Ich konnte dies auch rechnerisch kontrollieren (Abb. 2).

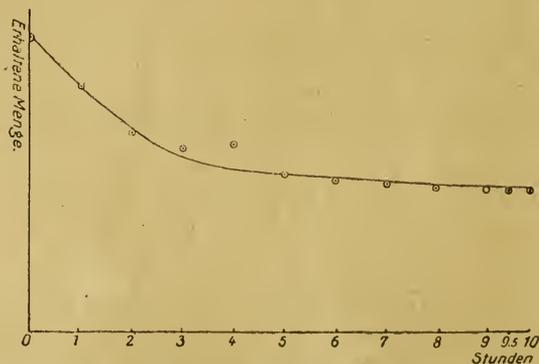


Abb. 2. Chemische Zerstörung im Serum.

Viele Umstände weisen außerdem darauf hin, daß man mit einem Ferment zu tun hat, und schon Metzner hat sich in dieser Richtung ausgesprochen. Der wirksame Stoff, den man Alzidin nennen könnte, ist hitzeunbeständig. Erwärmt man Kaninchenserum auf 58—60°, so

verschwindet das Zerstörungsvermögen (Metzner). Der Stoff ist nicht dialysabel, ist nicht löslich in Alkohol und Äther und befindet sich beim Aunsalzen in der Albuminfraktion (Metzner und Fleischmann). Außerdem konnte ich beim Studium des Einflusses der Temperatur auf die Reaktion ein Maximum der Zerstörungsfähigkeit zeigen.

Die beistehende schematische Abb. 3 stellt den Verlauf beider sich im Serum abspielenden Vorgänge dar. *a* ist die Kurve der physikalischen Bindung; diese verläuft nahezu momentan und hat in kurzer Zeit ein Maximum (75%) erreicht. *b* stellt die chemische Zerstörung dar, sie nimmt langsam zu und ist weniger vollständig als die Bindung.

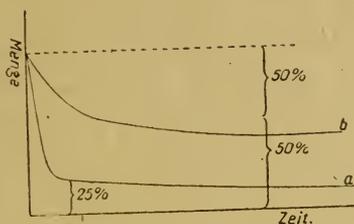


Abb. 3. Im Text erklärt.

Fleischmann war der Ansicht, daß diese merkwürdige Eigenschaft des Kaninchenserums der Grund der natürlichen Immunität des Kaninchens sei. Diese Auffassung stützt sich nur auf einige beiläufig angestellte Versuche auf Katzenaugen und mit Vaguserregung. Es schien mir vor allem notwendig, diese Versuche zu wiederholen und auf andere Tierarten auszubreiten. Dabei stellte es sich heraus, daß keineswegs die Zahlen der doses toleratae, wie sie Willberg<sup>9)</sup> festgestellt hat, mit den von mir mit der chemischen Methode erhaltenen Zahlen parallel gehen; im Gegenteil, es zeigte sich ein auffallender Widerstreit. Nebenstehende Tabelle I gibt einige Zahlen zur Vergleichung.

Tabelle I.

Willberg <sup>10)</sup>	Tier	Chemische Zerstörnng.
404	Huhn	35 %
377	Ratte	74 %
242	Kaninchen	ungef. 65 %
215	Meerschw.	45 %
75	Katze	63 %

Wie man sieht, ist die chemische Zerstörungsfähigkeit des Blutes keineswegs ein zureichender Grund für die natürliche Immunität der

9) M. A. Willberg. Die natürliche Resistenz einiger Tiere dem Atropin gegenüber. Bioch. Zeitschr. 66. 389. 1914.

10) Diese Zahlen geben an, wieviel die betreffende Tierart resistenter ist als der Mensch.

Tiere für Atropin, um so mehr, als auch Hühnereiweiß sich imstande zeigte, das Alkaloid zu zerstören. Weil aber die von Fleischmann entdeckte Inaktivierung des Atropins sich bezieht auf die physikalische Bindung, die, wie ich schon angab, mit der physiologischen Unwirksamkeit identisch ist, habe ich auch hier vergleichende Versuche angestellt. Auch Katzenserum und Hühnereiweiß habe ich also ultrafiltriert und an dem Speichelfistelhund geprüft. Die Kurven für Kaninchenserum, Hühnereiweiß und Katzenserum, die ich bei der Ultrafiltration erhielt, sind nahezu identisch. Auch physiologisch zeigt sich zwischen den drei eine große Ähnlichkeit.

Die von Fleischmann festgestellte Eigenschaft des Kaninchenserums ist also von ihrem Entdecker überschätzt worden. Es handelt sich wahrscheinlich um irgend einen verwickelten kolloidchemischen und fermentativen Vorgang, der keineswegs ausschließlich dem Kaninchenserum eigen ist.

Wie erklären wir dann die höhere Unempfindlichkeit des Kaninchens für Atropin? Erstens ist zu beachten, daß man bei diesen Tieren eine viel größere Menge des Alkaloids im Urin zurückfindet. Cloetta findet bei der empfindlichen Katze 4%, 5%, 15%, 8% und 1%, beim Kaninchen 18%, 17%, 15% und 10% zurück. Die meisten Autoren aber fanden 50% beim Kaninchen. Hieraus folgt erstens, daß die empfindliche Katze eine größere Zerstörungsfähigkeit besitzt, denn, was nicht ausgeschieden ist, ist vernichtet. Zweitens aber, daß die Ausscheidung per urinam eine der wichtigsten Schutzvorrichtungen des Kaninchenorganismus ist. Drittens zeigte schon Cloetta, daß Organe von Katzen 40% und 25%, von Hunden 70% und 50%, von Kaninchen 91%, 50%, 100% und 97% zerstören. Auch ich konnte zeigen, daß Organpreßsäfte von Kaninchen bei weitem mehr zerstören als die der Katze. Auch in diesem Falle ist also wahrscheinlich die natürliche Immunität eine zelluläre, und wird man der Zelle die höhere Unempfindlichkeit zuschreiben müssen.

Amsterdam, 11. Juni 1920.

11) M. Cloetta. Über das Verhalten des Atropins bei verschiedenen empfindlichen Tierarten. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Supplbd. 1908. 119.

# ZOBODAT - [www.zobodat.at](http://www.zobodat.at)

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Biologisches Zentralblatt](#)

Jahr/Year: 1921

Band/Volume: [41](#)

Autor(en)/Author(s): Heyde H. C. van der

Artikel/Article: [Zur natu<sup>l</sup>rlichen Immunität des Kaninchens fu<sup>l</sup>r Atropin.  
188-192](#)