

Wir versuchten auch, „diazotiertes“ Salvarsan und diazotierte Amino-oxy-phenylarsinsäure mit Pferdeserum und Tyrosin zu kupeln. Es gelang jedoch nicht, nach der für Atoxyl, Sulfanilsäure und andere Verbindungen anwendbaren Methode, Azoproteine zu gewinnen. Die Kupplung wurde in sodaalkalischer und essigsaurer Lösung versucht, ferner mit Magnesia, Kalk und Baryt als säurebindenden Mitteln.

Die Untersuchungen wurden durch einen Beitrag aus der *Eidgenössischen Volkswirtschaftsstiftung E. T. H.* unterstützt.

Organisch-Technisches Laboratorium der E.T.H.

38. Anaphylaktisierung und Anaphylaxieauslösung durch eine chemisch bekannte Substanz. Oleyl-N-methyl-aurin

von H. E. Fierz, W. Jadassohn und A. Margot.

(11. II. 38.)

Bis vor kurzer Zeit stand man auf dem Standpunkt: ohne Eiweiss keine Anaphylaxie und keine anaphylaktoiden Erscheinungen. Wohl zeigten die Haptenuntersuchungen *Landsteiner's*¹⁾, dass für die Spezifität der anaphylaktischen Reaktion das Eiweiss nicht massgebend ist, wohl gelang es, ohne Eiweiss anaphylaktische Reaktionsfähigkeit aufzuheben (Neutralisation), aber zum Anaphylaktisieren und zum Schock-Auslösen erschien Eiweiss immer noch ein unbedingtes Erfordernis. Überall dort, wo es bei anaphylaktoiden Reaktionen den Anschein hatte, dass Eiweiss keine Rolle spiele, nahm man nach *Wolff-Eisner*²⁾ an, dass sich im Organismus Eiweissverbindungen bilden und dass diese Eiweissverbindungen für die anaphylaktoiden Phänomene verantwortlich zu machen seien. Dass die *Wolff-Eisner'sche* Hypothese zutreffen kann, haben die Tierversuche von *Klopstock* und *Selter*³⁾, *Landsteiner* und *Jacobs*⁴⁾, *Fierz*, *W. Jadassohn* und *Stoll*⁵⁾ bewiesen.

Was die Auslösung anaphylaktischer und anaphylaktoider Reaktionen anbetrifft, ist zu sagen, dass es eine Anzahl von Beobachtungen gibt, die dafür sprechen, dass Eiweiss kein unbedingtes Erfordernis ist. So gelang die Auslösung einer anaphylaktischen Reaktion mit eiweissfreien bzw. sehr eiweissarmen kohlehydrathaltigen

¹⁾ *Landsteiner*, The Specificity of Serological Reactions (Thomas, Baltimore 1936).

²⁾ *Wolff-Eisner*, Dermat. Zentr. **1907**, 10.

³⁾ *Klopstock* und *Selter*, Klin. Wochschr. **6**, 1662 (1927).

⁴⁾ *Landsteiner* und *Jacobs*, J. Expl. Med. **61**, 634 (1936).

⁵⁾ *Fierz*, *W. Jadassohn* und *Stoll*, J. Expl. Med. **65**, 339 (1937).

Fractionen von Mikroorganismenprodukten. (*Tomcsik* und *Kurotchkin*¹⁾, *Bacillus lactis aerogenes*, *Pneumobacillen*, Hefen; *Lancefield*²⁾, Streptokokken; *Kesten* und *Mott*³⁾, Hefen; *Enders*⁴⁾, Tuberkelbacillen; *W. Jadassohn*, *Schaaf* und Mitarbeiter⁵⁾, *Trichophytopilze*, *Brucellen*, Tuberkelbacillen; *Goebel* und *Avery*⁶⁾, *Pneumokokken*; *Avery* und *Tillett*⁷⁾, *Pneumokokken*; *Morgan*⁸⁾, *Pneumokokken*).

Hier sei auch noch die Auslösung urticarieller Reaktionen beim Menschen erwähnt, da wir ja mit immer grösser werdender Berechtigung urticarielle und anaphylaktische Antigen-Antikörperreaktionen identifizieren dürfen. Die Dialyserversuche von *W. Jadassohn* und *Schaaf*⁹⁾ u. a. sprechen trotz aller erhobenen Einwände dafür, dass bei urticarieller Überempfindlichkeit zur Auslösung der Reaktion Eiweiss nicht notwendig ist.

Sowohl bei den zuerst erwähnten Versuchen mit bakteriellen Produkten als bei den Urticariaversuchen handelt es sich, das muss betont werden, nicht um chemisch einheitliche und einwandfrei bekannte Substanzen. *Landsteiner* und *van der Scheer*¹⁰⁾ konnten hingegen mit chemisch bekannten Substanzen, einem Disazofarbstoff, d. i. p-Succinyl-aminophenyl-azo-resorcin-azo-succinyl-amino-phenyl (Formel vgl. S. 300) und dem entsprechenden Disazofarbstoff aus dem Suberylderivat, den anaphylaktischen Schock auslösen. Während es *Fierz*, *W. Jadassohn* und *Zürcher*¹¹⁾ im *Schultz-Dale*'schen Versuch bis jetzt nicht gelang, dieses mit dem klassischen Anaphylaxie-Experiment (Schock) gewonnene Resultat am isolierten Uterus des anaphylaktisierten Tieres zu bestätigen, ist dies *Landsteiner* und *van der Scheer*¹²⁾ jetzt gelungen. Worauf dieser Unterschied beruht, ist noch nicht festgestellt. Wir haben gefunden, dass das von *Landsteiner* verwendete p-Succinyl-aminophenyl-azo-resorcin-azo-p-succinyl-amino-phenyl in vitro mit R-Salz (2-Naphthol-3,6-disulfosäure) und auch mit H-Säure (1,8-Aminonaphthol-3,6-disulfosäure) umkuppeln kann, und dies liess uns vermuten, dass eine Umkuppelung in vivo mit dem Meerschweinchen-Eiweiss stattfinden könnte (eventuell mit dem

¹⁾ *Tomcsik* und *Kurotchkin*, *J. Expl. Med.* **47**, 379 (1928).

²⁾ *Lancefield*, *J. Expl. Med.* **47**, 843, 857 (1928).

³⁾ *Kesten* und *Mott*, *J. Expl. Med.* **53**, 803 (1931).

⁴⁾ *Enders*, *J. Expl. Med.* **50**, 777 (1929).

⁵⁾ *W. Jadassohn*, *Schaaf* und *Sulzberger*, *Klin. Wochschr.* **20**, 857 (1932); *W. Jadassohn*, *Riedmüller* und *Schaaf*, *Klin. Wochschr.* **24**, 879 (1934); *Bucher*, *W. Jadassohn* und *Schaaf*, *Z. Immunitätsf.* **76**, 241 (1932).

⁶⁾ *Goebel* und *Avery*, *J. Expl. Med.* **49**, 283 (1929).

⁷⁾ *Avery* und *Tillett*, *J. Expl. Med.* **49**, 251 (1929).

⁸⁾ *Morgan*, *Brit. J. Expl. Path.* **13**, 342 (1932).

⁹⁾ *W. Jadassohn* und *Schaaf*, *Z. Immunitätsf.* **79**, 407 (1933).

¹⁰⁾ *Landsteiner* und *van der Scheer*, *J. Expl. Med.* **56**, 399 (1932); **57**, 633 (1933).

¹¹⁾ *Fierz*, *W. Jadassohn* und *Zürcher*, *Helv.* **20**, 16 (1937).

¹²⁾ *Landsteiner* und *van der Scheer*, *J. Expl. Med.* **67**, 79 (1938).

Eiweiss des überlebenden Uterus). Wir wollen vor Beibringung von neuem Tatsachenmaterial auf die für und gegen diese Umkupplungsannahme sprechenden Momente nicht näher eingehen.

Auf jeden Fall ergibt sich aus dem Angeführten, dass das Dogma der unbedingten Notwendigkeit von Eiweiss zur Auslösung von anaphylaktischen und anaphylaktoiden Reaktionen schwer erschüttert ist, wenn auch augenscheinlich dem Eiweiss unter Umständen für die Auslösung solcher Reaktionen eine grosse Bedeutung zukommt (z. B. Atoxyl-azo-naphthol löst nicht aus, wird das Naphthol durch Eiweiss ersetzt, so löst die Verbindung Anaphylaxie aus).

Viel weniger zahlreich sind Versuche, mit eiweissfreien Substanzen zu anaphylaktisieren. *Fierz, W. Jadassohn* und *Zürcher*¹⁾ haben mit dem p-Succinyl-aminophenyl-azo-resorcin-azo-p-succinyl-aminophenyl-Farbstoff von *Landsteiner* und *van der Scheer*²⁾ zu anaphylaktisieren versucht. Die Tiere erwiesen sich auch als anaphylaktisiert, aber es gelang nur mit dem entsprechenden Protein positiven *Schultz-Dale*'schen Versuch auszulösen und bei der Möglichkeit, dass dieser Farbstoff in vivo mit Eiweiss umkuppelt, sind diese Versuche für die hier interessierende Frage unbrauchbar. *W. Jadassohn, Schaaf* und Mitarbeiter³⁾ haben mit Trocken-Trichophytinen, Trocken-Tuberkulinen und Trocken-Brucellinen (hergestellt nach *Bloch, Labouchère* und *Schaaf*⁴⁾) nicht nur Anaphylaxie auslösen können, sondern sie konnten auch anaphylaktisieren. Die Annahme, dass in diesen Fällen noch Spuren von Eiweiss für die Anaphylaktisierung verantwortlich sind, ist nicht wahrscheinlich. Die Trocken-Mikrobine enthalten die wasserlöslichen aber alkoholunlöslichen Bestandteile aus den Mikroben bzw. ihren Stoffwechselprodukten. Sie ergeben eine sehr starke *Molisch*-Reaktion, enthalten also reichlich Kohlehydrate. Im Trocken-Trichophytin, das speziell untersucht wurde, lässt sich Eiweiss mit den gewöhnlichen Methoden nicht nachweisen, es gelingt dies erst mit einer speziell zu diesem Zweck sehr verfeinerten Sulfosalicylsäureprobe. *W. Jadassohn* und *Schaaf*⁵⁾ haben Trocken-Trichophytin der Gleitdialyse unterworfen. Das dialysierte Produkt löste auch noch anaphylaktische Reaktionen aus, dagegen ist es mit ihm nicht gelungen, zu anaphylaktisieren. Es verhält sich also wie die von *Goebel* und *Avery*⁶⁾ isolierten Präparate.

Wenn man nicht annehmen will, dass es die Ausschaltung der minimalen Spuren von Eiweiss ist, welche dazu führt, dass das dialy-

¹⁾ *Fierz, W. Jadassohn* und *Zürcher*, *Helv.* **20**, 16 (1937).

²⁾ *Landsteiner* und *van der Scheer*, *J. Expl. Med.* **56**, 399 (1932), **57**, 633 (1933).

³⁾ *W. Jadassohn, Schaaf* und *Sulzberger*, *Klin. Wochschr.* **20**, 857 (1932); *W. Jadassohn, Riedmüller* und *Schaaf*, *Klin. Wochschr.* **24**, 879 (1934); *Bucher, W. Jadassohn* und *Schaaf*, *Z. Immunitätsf.* **76**, 241 (1932).

⁴⁾ *Bloch, Labouchère* und *Schaaf*, *Arch. Dermat. Syph.* **148**, 413 (1925).

⁵⁾ *W. Jadassohn* und *Schaaf*, *Klin. Wochschr.* **30**, 1170 (1933).

⁶⁾ *Goebel* und *Avery*, *J. Expl. Med.* **49**, 283 (1929).

sierte Trocken-Trichophytin nicht mehr anaphylaktisierte, so muss man annehmen, dass bei der Dialyse eine andere Substanz im Rückstand zurückbleibt, die für die Anaphylaktisierung mitverantwortlich ist. Die Untersuchungen von *Boivin* und *Mesrobeanu*¹⁾, ferner diejenigen von *Raistrick* und *Topley*²⁾ und *Chargaff* und *Schaefer*³⁾ geben einen Hinweis, zu welcher Gruppe von Substanzen dieser, die Anaphylaktisierung ermöglichende Stoff gehören könnte. Bei diesen Untersuchungen handelt es sich allerdings nicht um Anaphylaxieversuche, doch erwiesen sich die aus Bakterien hergestellten Substanzen dieser Autoren als Vollantigene in bezug auf Immunisierung, Präcipitin- und Agglutininbildung. Sie enthalten Kohlehydrate vom Typus der Glucuronsäure und Galakturonsäure u. a. Daneben findet man Phosphorsäure und Fettsäuren mit niedriger Jodzahl. Die Verbindungen sind sehr unbeständig. Bei schwach saurer Hydrolyse, z. B. mit verdünnter Essigsäure, sollen freie, feste, höhermolekulare Fettsäuren und verseifbare Verbindungen ausfallen⁴⁾. Dabei verlieren die Substanzen die Fähigkeit, als Vollantigene zu wirken, so dass man den Schluss ziehen kann, dass höhere Fettsäuren notwendig sind, um mit Polysacchariden das Vollantigen zu bilden. Welche Rolle die Phosphorsäure dabei spielt, kann nur vermutet werden; sie kann als löslichmachende Gruppe vorhanden sein. Dass die analytisch gefundenen Werte innerhalb ziemlich weiter Grenzen schwanken, wird bei der komplexen und instabilen Natur derartiger Verbindungen weiter nicht überraschen. Obschon *Heidelberger* und *Kendall*⁵⁾ gezeigt haben, dass das Molekulargewicht aktiver Kohlehydrate verhältnismässig hoch ist (es kann zwischen 1000 und 5600 variieren), so ergeben doch die Untersuchungen von *W. Jadassohn* und *Schaaf*⁶⁾, dass der anaphylaxie-auslösende Teil des Trichophytins dialysierbar ist. Man muss daraus den Schluss ziehen, dass das Molekulargewicht derartiger Verbindungen relativ klein sein kann. Es erhebt sich die Frage, ob durch blosse Abspaltung einer höheren „Fettsäure“ die anaphylaktisierende Wirkung verloren geht.

Es scheint daher erlaubt, sich ein Bild von einer eiweissfreien anaphylaktisierenden Substanz zu machen. Unter Berücksichtigung der *Landsteiner*'schen Feststellungen kann ein Modell einer solchen Substanz hergestellt werden. Es ist nötig, ein Hapten zu wählen, welches mit einer „Schiene“ verbunden ist, im vorliegenden Fall

¹⁾ *Boivin* und *Mesrobeanu*, C. r. Soc. biol. 1934—35, C. r. Acad. Sci. 1934, Arch. Roumain Path. **8**, 45 (1935).

²⁾ *Raistrick* und *Topley*, Brit. J. Expl. Path. **15**, 113 (1934).

³⁾ *Chargaff* und *Schaefer*, J. Biol. Chem. **109**, XIX (1935), Ann. Past. **54**, 708 (1935).

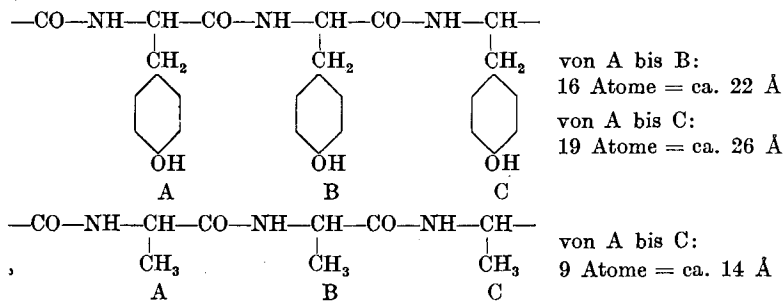
⁴⁾ Es mag zwar fraglich erscheinen, ob derartige Substanzen einfach freie Fettsäuren sind, da sie in der Wärme (Wasserbadtemperatur) fest sein sollen. Sie sind löslich in Äther.

⁵⁾ *Heidelberger* und *Kendall*, J. Biol. Chem. **96**, 541 (1932).

⁶⁾ *W. Jadassohn* und *Schaaf*, Klin. Wochschr. **30**, 1170 (1933).

mit einer höheren Fettsäure. Andererseits muss ein derartiges künstlich hergestelltes Vollantigen leicht löslich und gegen Calciumsalze unempfindlich (nicht fällbar) sein. Ferner muss man von einem derartigen Gebilde verlangen, dass es beständig gegen chemische Einflüsse sei. Ob das Hapten nun ein Polysaccharid oder irgend eine andere chemisch definierte Verbindung sei, ist nach den Ergebnissen *Landsteiner's* irrelevant. Des weitern ergibt sich folgende wichtige Frage: Besteht eine Beziehung zwischen der chemischen Konstitution der Eiweissmolekel und einer höheren Fettsäure, die als „Schiene“ an die Stelle des hochmolekularen Eiweisses treten kann?

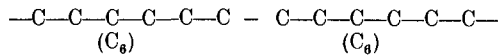
Die Aufklärung der Konstitution der Eiweisskörper ist in den letzten Jahren sehr gefördert worden. Wir wissen, dass das Molekulargewicht der Eiweissmolekeln in den meisten Fällen 34500 oder ein Vielfaches davon beträgt (1, 2, 3 und 6 mal). Ferner ist es sehr wahrscheinlich, dass die Eiweisskörper nicht regellos aus Polypeptidketten aufgebaut sind, sondern dass sich die Aminosäuren in den Makromolekeln regelmässig (periodisch) wiederholen (wir verweisen in diesem Zusammenhang auf die Publikation von *Grassmann*¹⁾). Es ist ferner gefunden worden, dass sich in der langen Polypeptidkette sehr oft die gleichen Aminosäuren folgen. Es fragt sich nun, ob die in der Eiweissmolekel vorhandenen Perioden, bzw. deren Länge in einem kausalen Zusammenhang mit der Molekellänge jener Verbindungen stehen, welche Anaphylaxie erzeugen können. Wenn man die Ergebnisse der jüngsten Eiweissforschung in Berücksichtigung zieht und sich vorstellt, dass in einer Eiweissmolekel z. B. die Tyrosinmolekel oder die Glycinmolekel sich mehrmals hintereinander regelmässig folgen, so kann man ohne weiteres zeigen, dass die Periodenlänge vom einen Ende zum andern Ende der Periode eine ganz bestimmte Dimension hat. Wir bezeichnen als Länge einer Periode die Distanz, die man auf Grund der chemischen Formel, wie unten angeben, abzählen kann:



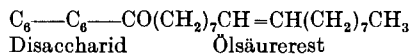
Es sei zugegeben, dass eine derartige Voraussetzung vorerst willkürlich erscheint, aber sie diene als Grundlage unserer chemischen Überlegungen.

¹⁾ *Grassmann*, Z. angew. Ch. 1937, 65.

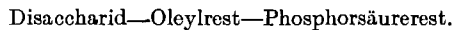
Die anaphylaktisierenden kohlehydrathaltigen Präparate können als chemische Verbindungen aufgefasst werden, in denen ein Hapten und eine „Schiene“ vorhanden sind. Die Schiene wäre eine höhere Fettsäure, das Hapten das Kohlehydrat. Diese Kohlehydrate scheinen aus Disaccharidmolekeln aufgebaut zu sein, die man also schematisch wie folgt schreiben darf:



An dieses Hapten ist die „Schiene“, d. h. die höhere Fettsäure angehängt. Ein derartiges hypothetisches Anaphylaktogen hätte demnach folgende schematische Formel:



Damit eine solche Molekel die nötige Wasserlöslichkeit besitzt, ist noch eine Gruppe von Säurecharakter (eventuell eine basische Gruppe) notwendig. In den natürlichen Polysacchariden ist Phosphorsäure nachgewiesen, so dass man das hypothetische Anaphylaktogen wie folgt schreiben kann:

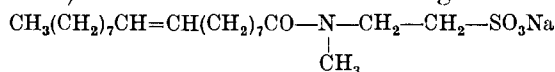


Es ist leicht, die ungefähre Länge einer derartigen hypothetischen Molekel abzuschätzen, unter der Annahme, dass die Distanz von Atomzentrum zu Atomzentrum ungefähr 1,4 Å beträgt. Bei der oben angegebenen Verbindung sieht man ohne weiteres, dass die Länge rund $(6 + 6 + 18 + 3) \times 1,4$ oder rund 46 Å beträgt. Dabei ist zu bemerken, dass der Ölsäurerest allein rund 25 Å misst.

Das Hapten ist nach *Landsteiner* spezifisch, und es liegen keine Beobachtungen vor, dass die Grösse des Haptens überhaupt eine Rolle bei der Anaphylaxie spielt. Da wir oben angenommen haben, dass unter Umständen die Länge der Perioden, die in der Eiweissmolekel vorhanden sind, in Beziehung zur „Schiene Wirkung“ stehe, dachten wir, dass es vielleicht genüge, wenn die Länge einer künstlichen Schiene nur die Länge einer Periode besitze, oder, wie oben angeführt, ungefähr 25 Å. Der Ölsäurerest erfüllt nun diese Forderung.

Auf Grund dieser vielleicht gewagten Überlegungen haben wir uns gefragt, ob es nicht möglich sei, eine bekannte Substanz zu wählen, welche neben dem Hapten noch eine Säuregruppe und die Ölsäureschiene besitze und die infolge dieser Konstitution befähigt sei, als Anaphylaktogen zu fungieren. Eine derartige Substanz musste überdies gegen chemische Einflüsse relativ beständig sein, damit die Gefahr der Umsetzung mit dem Eiweiss *in vivo* ausgeschlossen ist (Umkupplung).

Unter den zahlreichen sich bietenden Möglichkeiten wählten wir das leicht wasserlösliche Oleyl-N-methyl-taurin untenstehender Formel, welches alle Voraussetzungen erfüllt.



Man erkennt ohne weiteres, dass die „Schiene“ durch den Ölsäurerest und das Hapten durch die N-Methyl-aurin-Gruppe repräsentiert wird. Die in den Kohlehydratprodukten nachgewiesene Phosphorsäuregruppe wird hier durch die wasserlöslichmachende Sulfogruppe vertreten.

Wir haben Meerschweinchen mit diesem Taurinderivat sensibilisiert, und in allen Fällen waren die Tiere nach der Sensibilisierungszeit auf das gleiche Taurinderivat anaphylaktisch (*Schultz-Dale'scher Versuch!*).

Das verwendete Oleyl-N-methyl-aurin ist ein aus Alkohol umkrystallisiertes reines Produkt vom Schmelzpunkt 184°. Trotzdem sich mit chemischen Reaktionen darin kein Eiweiss nachweisen lässt (Biuretreaktion, Ninhydrinreaktion, Sulfosalicylsäurereaktion; die Substanz verhindert diese Reaktionen nicht), und trotzdem uns die *I. G. Farbenindustrie* bestätigte, dass das Produkt keinerlei Eiweiss enthalten kann, unterwarfen wir eine 5-proz. Lösung der Gleitdialyse in einem Dialysator nach *Thoms*¹⁾, unter Verwendung des Dialysierpapieres *Schleicher & Schüll* No. 446:9. Die Membran wurde nach Beendigung des Versuches mit Nachtblau geprüft.

Zur Anaphylaktisierung verwendeten wir sowohl dialysiertes als auch nicht dialysiertes Taurinderivat. Im ersten Fall benützten wir direkt das Dialysat (nach Gehaltsbestimmung durch Eindampfen im Vakuum bei Zimmertemperatur und nach Zugabe von 7⁰/₁₀₀ Kochsalz). Wir anaphylaktisierten Meerschweinchen (220—300 g Gewicht) zum Teil durch zweimalige intraperitoneale Injektion von 1 und 2 cm³ 0,5-, 0,07- und 0,05-proz. Lösungen, im Abstand von 4 Tagen, zum Teil durch nur einmalige Injektion der genannten Dosen. Der *Schultz-Dale'sche Versuch* wurde bei zweimaliger Sensibilisierung frühestens am 18. Tage nach der ersten Injektion ausgeführt, bei einmaliger Sensibilisierung am 10. und 12. Tag. Bei den mit dialysiertem Oleyl-N-methyl-aurin anaphylaktisierten Tieren lösten wir sowohl mit dialysiertem als auch mit nicht dialysiertem Produkt aus. Als positiv wurde ein Versuch nur gewertet, wenn mit der Auslösung auch Neutralisation erfolgte.

5 mg Oleyl-N-methyl-aurin bewirkten am Uterus un behandelter Tiere keine Kontraktion.

Von 20 Tieren, die in der genannten Weise vorbehandelt wurden, reagierten bei Auslösung mit 5 mg Taurinderivat 18 Tiere positiv (vgl. Fig. 1 und 2), 2 Versuche waren unbrauchbar, da keine Neutralisation eintrat. Der Versuch, bei 2 Tieren nur mit 1 mg bzw. 2 mg auszulösen, verlief negativ.

Es folgt aus diesen Versuchen, dass Eiweiss zur Anaphylaktisierung keine unbedingte Notwendigkeit ist,

¹⁾ *Thoms*, B. 50, 1235 (1917); 51, 42 (1918), vgl. auch *W. Jadassohn* und *Schaaf*, Z. Immunitätsf. 79, 409 (1933).

und dass unsere Überlegungen einer Prüfung im Tierversuch standgehalten haben.

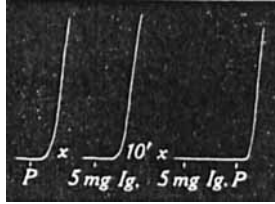


Fig. 1. Meerschweinchen Nr. 73.

2 Mal intraperitoneal vorbehandelt mit 1 cm³ Oleyl-N-methyl-taurinlösung 0,5-proz. am 1. und 5. Tag.

Schultz-Dale'scher Versuch am 24. Tag nach der 1. Injektion.

Ig = 5 cm³ Oleyl-N-methyl-taurin (Lösung 1⁰/₁₀₀).

P = Pituglandol.

x = Spülen.

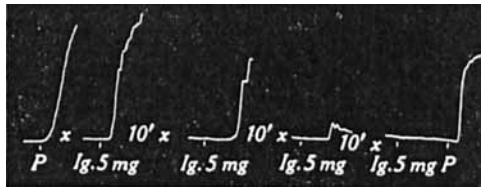


Fig. 2. Meerschweinchen Nr. 81.

1 Mal intraperitoneal vorbehandelt mit 1 cm³ Oleyl-N-methyl-taurinlösung 0,05-proz

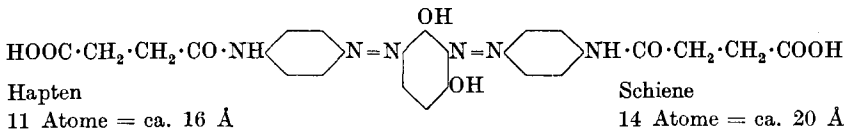
Schultz-Dale'scher Versuch am 12. Tag nach der Injektion.

Ig = 5 cm³ Oleyl-N-methyltaurin (Lösung 1⁰/₁₀₀).

P = Pituglandol.

x = Spülen.

Man kann also mit verhältnismässig einfachen Verbindungen anaphylaktisieren. Ob die Überlegungen, die zu diesem Ergebnis geführt haben, in allen Fällen zutreffend sind, können nur weitere Versuche zeigen. Insbesondere ist es nötig, festzustellen, wie lang der Fettsäurerest sein muss, damit eine Anaphylaktisierung mit einer bekannten Substanz erzielt wird. In diesem Zusammenhang weisen wir auf den Disazofarbstoff von *Landsteiner* und *van der Scheer*¹⁾ hin, mit welchem diese beiden Autoren Anaphylaxie auslösen konnten. Bemerkenswert erscheint uns, dass niedrigere Homologe, Malonyl- und Oxalylderivate, keine Schockwirkung zeigten, während dies z. B. beim nachstehenden Farbstoff der Fall war:



¹⁾ *Landsteiner* und *van der Scheer*, J. Expl. Med. **56**, 399 (1932); **57**, 633 (1933).

Man sieht, dass diese Verbindung eine relativ lange Molekel darstellt, welche ungefähr in die Grössenordnung des Oleyl-N-methyl-aurins fällt. Es wäre höchst interessant festzustellen, ob dieser Disazofarbstoff tatsächlich anaphylaktisiert, doch besteht hier die oben angeführte Schwierigkeit (Möglichkeit einer Umkupplung). Ferner müssen weitere Versuche zeigen, ob bei der „Schiene“ die Gruppierung CO—NH ein Erfordernis ist.

Schlussbetrachtung.

Es wurde auf Grund der Beobachtungen, die mit kohlehydrathaltigen Mikrobenprodukten durchgeführt wurden, die Hypothese aufgestellt, dass diese Stoffe deswegen anaphylaktisieren, weil sie ein Hapten (Kohlehydrat) enthalten, welches mit einer höheren Fettsäure als „Schiene“ versehen ist. Die Fettsäure würde die Eiweisschiene ersetzen, von der man bis jetzt annahm, dass sie zur Anaphylaktisierung unerlässlich sei. Wenn diese Annahme zutrifft, so müsste z. B. Oleyl-N-methyl-aurin anaphylaktisieren. Das ist tatsächlich der Fall.

Es ist möglich, dass die Ölsäure das Eiweiss als „Schiene“ deswegen ersetzen kann, weil ihre Molekellänge der Länge der Perioden im Eiweiss entspricht. (25 Å.)

Das Hauptresultat dieser Untersuchungen ist aber die Auffindung einer chemisch vollkommen bekannten Substanz, die anaphylaktisiert und Anaphylaxie auslöst. Dadurch, dass die „Schiene“ in dieser Substanz bekannt ist, können jetzt immunbiologische Untersuchungen vorgenommen werden, bei denen die bekannte „Schiene“ in chemisch bekannter Weise verändert wird, was nicht möglich ist, wenn die „Schiene“ Eiweiss ist. Da augenscheinlich Bakterienprodukte analoge „Schienen“ besitzen, so dürften solche Resultate nicht nur für die reine Anaphylaxieforschung, sondern auch für die Immunitätsreaktionen mit solchen Bakterienprodukten als Modellreaktionen von Interesse sein.

Zusammenfassung.

Durch intraperitoneale Injektionen von Oleyl-N-methyl-aurin kann man Meerschweinchen anaphylaktisieren. Bei so vorbehandelten Tieren lassen sich mit Oleyl-N-methyl-aurin regelmässig anaphylaktische Reaktionen auslösen (*Schultz-Dale'sche Versuche*).

Die vorliegende Arbeit wurde von der *Eidgenössischen Volkswirtschaftsstiftung E. T. H.*, der Firma *Sandoz* in Basel und der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel unterstützt. Die chemischen Präparate wurden uns in verdankenswerter Weise von der *I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft*, Frankfurt a/M., zur Verfügung gestellt.

Organisch-Technisches Laboratorium der E. T. H.
