

wird auf photoelektrische Grundlage gestellt und in Verbindung mit der modifizierten Destillationsmethode nach *Willard* und *Winter* eine Arbeitsvorschrift mit Eichkurve aufgestellt.

Der *Direktion der Aluminium-Industrie A.-G.*, Lausanne-Ouchy, spreche ich für die Bewilligung zur Publikation dieser Arbeit den verbindlichsten Dank aus.

Neuhausen am Rheinfall, den 15. Juli 1942.

Laboratorium der Aluminiumwerke Neuhausen A.G.

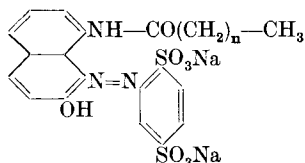
118. Die Bedeutung der Molekellänge bei durch 2'-Oxy-8'-acylamino-naphthalin-1'-azobenzol-2, 5-disulfosaures Natrium ausgelösten anaphylaxieähnlichen Reaktionen

von *Werner Jadassohn*, *Hans Eduard Fierz-David* und *Arnold Huber*.

(22. VII. 42.)

Bei Überlegungen über die Bedeutung des Eiweisses bei der Anaphylaktisierung und Anaphylaxieauslösung kamen wir¹⁾ 1938 auf den Gedanken, Versuche mit Oleyl-N-methyl-aurin auszuführen, weil bei dieser Substanz die Länge der Molekel der Länge einer Periode des Eiweisses entspricht. Bei mit Oleyl-N-methyl-aurin vorbehandelten Tieren gelang es, im *Schultz-Dale*'schen Versuch mit der zur Vorbehandlung verwendeten Substanz Reaktionen auszulösen. Wir glaubten s. Z. berechtigt zu sein, diese Reaktionen als anaphylaktische anzusprechen, denn erstens hatten wir bei unvorbehandelten Tieren keine Reaktion auslösen können, und zweitens konnten wir durch mehrfache Oleyl-N-methyl-aurin-Gabe Reaktionsunfähigkeit des Uterus auf diese, und nur auf diese Substanz erzielen. (Typisches Neutralisationsphänomen.)

Gegen diese Deutung stellten sich später schwerwiegende Bedenken ein, nachdem wir gezeigt hatten, dass Oleyl-N-methyl-aurin bei Normaltieren, allerdings seltener als bei vorbehandelten, eine neutralisierbare Kontraktion des überlebenden Uterus hervorrief. Noch stärker wurden unsere Bedenken, als wir zeigen konnten, dass bestimmte Substanzen vom Typus des 2'-Oxy-8'-acylamino-naphthalin-1'-azobenzol-2,5-disulfosauren Natriums



¹⁾ *Fierz*, *W. Jadassohn* und *Margot*, *Helv.* **21**, 293 (1938); *Fierz*, *W. Jadassohn* und *Kleemann*, *Helv.* **22**, 3 (1938).

(wir bezeichnen diese Substanzen¹⁾ als K-Substanzen) ganz regelmässig den Uterus des unvorbehandelten Meerschweinchens zur Kontraktion bringen, und dass diese Kontraktion neutralisierbar ist²⁾. Auch jetzt noch stehen wir auf dem Standpunkt, dass die Frage, ob es sich bei diesen Reaktionen des unvorbehandelten Meerschweinchens um anaphylaktische Reaktionen (bedingt durch Normalantikörper) handelt, oder ob nur anaphylaxieähnliche Reaktionen vorliegen, noch nicht definitiv entschieden ist. Immerhin haben wir doch gewichtige Gründe anführen können, die für unsere erste Annahme, dass es sich um echte anaphylaktische Reaktionen handelt, sprechen. Hier ist besonders zu erwähnen, dass sich die K-Substanz-Reaktion genau so wie die anaphylaktische durch Arginin unterdrücken lässt und dass nachher, trotzdem eine Kontraktion nicht stattgefunden hat, „Neutralisation“ erzielt ist. Nach Untersuchungen von *Ackermann* und *Wasmuth*³⁾ ist ein solches Verhalten ein Beweis für die anaphylaktische Natur einer Reaktion.

Nicht alle K-Substanzen lösen am Meerschweincheneruterus Reaktionen aus, sondern nur die, deren Fettsäurerest mehr als 12 C-Atome besitzt. Nachdem eine K-Substanz gegeben wurde, ist der Uterus häufig nicht nur für diese, sondern auch für einen anderen Vertreter aus der Reihe der K-Substanzen neutralisiert.

Auch Substanzen mit weniger als 13 C-Atomen im Fettsäurerest, also Substanzen, die keine Kontraktion erzeugen, bewirken gelegentlich Reaktionsunfähigkeit des Uterus auf Substanzen mit mehr als 12 C-Atomen.

Diesem Phänomen sind wir jetzt weiter nachgegangen und zwar haben wir sämtliche Vertreter der K-Serie mit weniger als 13 C-Atomen im Fettsäurerest untersucht. Es wurde nur auf Neutralisation gegen nachfolgende K_{16} -Applikation⁴⁾ geprüft. Die Versuchsbedingungen zur Erreichung einer Neutralisation wurden hierbei insofern günstiger gestaltet als in den früheren Versuchen, als wir mit einer möglichst geringen K_{16} -Dosis gearbeitet haben und die K-Substanzen mit Fettsäurerest unter C_{13} während 3 mal 5 Minuten auf das Uterushorn einwirken liessen. Das Resultat gibt Tabelle I.

Aus der Tabelle ergibt sich, dass die Neutralisationswirkung der K-Substanzen mit weniger als 13 C-Atomen im Fettsäurerest von der Länge dieses Fettsäurerestes abhängt. Substanzen mit kurzem Fettsäurerest neutralisieren fast nie, solche mit längerem neutralisieren anscheinend regelmässig.

¹⁾ *Fierz* und *Kuster*, *Helv.* **22**, 82 (1938).

²⁾ *Fierz*, *W. Jadassohn* und *Pfanner*, *Helv.* **22**, 1456 (1939); **24**, 5 (1941).

³⁾ *Ackermann* und *Wasmuth*, *Z. physiol. Ch.* **259**, 28 (1939).

⁴⁾ Der Index gibt die Länge des Fettsäurerestes an. (K_{16} entspricht also 2'-Oxy-8'-palmityl-aminonaphthalin-1'-azobenzol-2,5-disulfosäurem Natrium.)

Tabelle I.

1. Gabe	Reakt. d. Uterus	2. Gabe	Reakt. d. Uterus	1. Gabe	Reakt. d. Uterus	2. Gabe	Reakt. d. Uterus
K ₃	—	K ₁₆	+	K ₈	—	K ₁₆	—
K ₃	—	K ₁₆	+	K ₈	—	K ₁₆	+
K ₃	—	K ₁₆	+	K ₈	—	K ₁₆	—
K ₄	—	K ₁₆	+	K ₉	—	K ₁₆	—
K ₄	—	K ₁₆	+	K ₉	—	K ₁₆	—
K ₄	—	K ₁₆	+	K ₉	—	K ₁₆	—
K ₅	—	K ₁₆	+	K ₁₀	—	K ₁₆	—
K ₅	—	K ₁₆	+	K ₁₀	—	K ₁₆	—
K ₅	—	K ₁₆	+	K ₁₀	—	K ₁₆	—
K ₆	—	K ₁₆	+	K ₁₁	—	K ₁₆	—
K ₆	—	K ₁₆	+	K ₁₁	—	K ₁₆	—
K ₆	—	K ₁₆	—	K ₁₁	—	K ₁₆	—
K ₇	—	K ₁₆	—	K ₁₂	—	K ₁₆	—
K ₇	—	K ₁₆	—	K ₁₂	—	K ₁₆	—

Dosis von K₃—K₁₂ (1. Gabe): 5 mg auf 50 cm³ Badeflüssigkeit, 3mal hintereinander während 5 Minuten appliziert.

Dosis von K₁₆ (2. Gabe): 1,25—2 mg. Bei negativem Reaktionsausfall wurde am andern Horn festgestellt, dass diese Dosis eine Kontraktion auslöst.

+ = neutralisierbare Kontraktion.

— = keine Kontraktion.

Auf Grund der früheren und jetzigen Untersuchungen lässt sich folgendes feststellen: Die Wirkung der K-Substanzen auf den Uterus des unvorbehandelten Meerschweinchens hängt von der Molekellänge, speziell von der Länge des Fettsäurerestes ab. Enthält derselbe mehr als 12 C-Atome, so bewirkt die Substanz Uteruskontraktion und Neutralisation. Ist der Fettsäurerest kürzer als 13, aber länger als 6 C-Atome, so tritt keine Kontraktion des Uterus ein, wohl aber Neutralisation auf nachfolgende K₁₆-Gabe. Ist die Molekel noch kürzer, so erfolgt auch keine Neutralisation auf nachfolgende K₁₆-Applikation. Die Bedeutung der Molekellänge für die Wirkung der K-Substanzen scheint uns aus diesen Versuchen sehr klar hervorzugehen.

Vergleichen wir diese Resultate mit denjenigen, die mit den bekannten *Landsteiner*'schen¹⁾ Azokörpern bei entsprechend vorbehandelten Tieren im *Schultz-Dale*'schen Versuch erzielt wurden (*W. Jadassohn* und *Schaaf*²⁾)³⁾ und *Landsteiner* und *van der Scheer*⁴⁾),

¹⁾ *Landsteiner*, The specificity of serological reactions. Verlag Charles C. Thomas, Baltimore, Maryland (1936).

²⁾ *Jadassohn W.* und *Schaaf*, Arch. Dermat. Syph. **170**, Heft 1 (1934).

³⁾ Die im *Schultz-Dale*'schen Versuch erzielten Resultate entsprechen den von *Landsteiner* im klassischen Anaphylaxieexperiment festgestellten Befunden.

⁴⁾ *Landsteiner* und *van der Scheer*, J. exptl. Med. **56**, 399 (1932); **57**, 633 (1933); **67**, 79 (1938).

so können wir folgendes feststellen: Hier wie dort finden wir Substanzen, die nicht auf den Uterus wirken, ferner Substanzen, die keine Kontraktion, aber Neutralisation auf das zur Vorbehandlung verwendete Azoprotein bewirken und 3. Substanzen, die am Uterus neutralisierbare Kontraktionen auslösen. Die erste Gruppe enthält die Vertreter mit den kürzesten Molekeln (z. B. Atoxyl und K_{1-6}). Die zweite Gruppe enthält Substanzen mit etwas längeren Molekeln (z. B. Atoxyl-azonaphthol und K_{7-12}). Die dritte Gruppe besitzt die längsten Molekeln (z. B. Bis-p-succinansäure-azoresorcin und K_{13-18}).

Für die durch die K-Substanzen erzeugten Wirkungen ist der Einfluss der Molekellänge aus unseren Versuchen klar ersichtlich. Diese scheint auch bei den *Landsteiner'schen* Azokörpern eine wesentliche Rolle zu spielen. Dadurch erscheint uns eine weitere Analogie zwischen den Reaktionen auf K-Substanzen und der echten Anaphylaxie nachgewiesen.

Zusammenfassung.

Es gelingt mit K_{13-18} ¹⁾ am Uterus unvorbehandelter Meer-schweinchen regelmässig Kontraktionen auszulösen.

K-Substanzen mit einem Fettsäurerest, der weniger als 13, aber mehr als 6 C-Atome besitzt, lösen keine Kontraktionen aus, neutralisieren aber fast regelmässig auf nachfolgende K_{16} -Gabe.

Bei K-Substanzen mit noch kürzerem Fettsäurerest lässt sich nach unserer Versuchsanordnung kein Effekt, d. h. weder Kontraktion noch Neutralisation auf nachfolgende K_{16} -Gabe nachweisen.

Die Bedeutung der Molekellänge für die Wirkung der K-Substanzen auf den Uterus geht aus diesen Versuchen klar hervor. Auch bei den *Landsteiner'schen* Azokörpern scheint die Molekellänge eine wesentliche Rolle zu spielen. Hieraus ergibt sich eine weitere Analogie zwischen K-Substanz-Reaktion und echter Anaphylaxie.

Aus dem chem. techn. Laboratorium der E.T.H. Zürich.

¹⁾ K = 2'-Oxy-8'-acylamino-naphthalin-1'-azobenzol-2,5-disulfosaures Natrium. Der Index gibt die Anzahl C-Atome des Fettsäurerestes.