

I. Anaphylaxieähnliche Reaktionen durch 2'-Oxy-8'-acylamino-naphtalin-1'-azobenzol-2,5-disulfosaures Natrium.

(Anaphylaxie unvorbehandelter Tiere auf chemisch bekannte Substanzen?).

von Hans Eduard Fierz-David, Werner Jadassohn und Elisabeth Pfanner.

(25. IX. 41.)

Die Hypothese, dass der anaphylaktische Schock dadurch zustande kommt, dass durch die Antigen-Antikörperreaktion Histamin, resp. eine histaminähnliche Substanz frei gemacht wird, steht heute im Vordergrund des Interesses. Die Zahl der Publikationen pro und contra nimmt von Monat zu Monat zu. 1927 haben *Kendall, Alexander* und *Holmes*¹⁾ einen Beitrag zu dieser Frage geliefert, als sie zeigten, dass es mit Formaldehyd gelingt, nicht nur die Histaminkontraktion, sondern auch den anaphylaktischen Schock zu unterdrücken. Ein weiterer Beitrag in dieser Richtung ist die 1939 erschienene Arbeit von *Ackermann* und *Wasmuth*²⁾. *Edlbacher, Jucker* und *Baur*³⁾ hatten schon 1937 gezeigt, dass

„Arginin, Histidin und Cystein eine intensiv hemmende Wirkung auf die durch Histamin herbeigeführte Darmkontraktion ausüben.“

Schon diese Autoren betonen, auf Versuchen von *Rothlin*⁴⁾ basierend, dass diese Hemmung scheinbar sehr spezifisch für die Histaminkontraktion sei, was von *Ackermann* und *Wasmuth*²⁾ bestätigt wurde. Diese zuletzt erwähnten Autoren haben festgestellt, dass die anaphylaktische

„Schockkontraktion in derselben spezifischen Weise wie die Histaminwirkung unterdrückt wird.“

Es muss also nach der Ansicht dieser Autoren das Histamin beim anaphylaktischen Schock eine Rolle spielen.

Entsprechend der Anschauung von *Dale* zerlegen die Autoren den Vorgang am anaphylaktischen Darm in zwei Phasen.

1. Phase: Antigen-Antikörperreaktion führt zur Ausschüttung des Histamins (Ausschüttungsphase);

2. Phase: Pharmakologische Wirkung des in der ersten Phase ausgeschütteten Histamins (Wirkungsphase), spezifisch zu unterdrücken durch Arginin.

¹⁾ A. J. Kendall, Alexander und Holmes, J. Infectious Dis. **41**, 137 (1927).

²⁾ D. Ackermann und W. Wasmuth, Z. physiol. Ch. **260**, 155 (1939).

³⁾ S. Edlbacher, P. Jucker und H. Baur, Z. physiol. Ch. **247**, 63 (1937).

⁴⁾ E. Rothlin, zitiert nach S. Edlbacher, P. Jucker und H. Baur.

Im Jahre 1939 haben wir¹⁾ festgestellt, dass es mit Substanzen vom Typus des 2'-oxy-8'-acylaminonaphthalin-1'-azobenzol-2,5-disulfosauren Natriums²⁾ regelmässig gelingt, Uteruskontraktionen beim unvorbehandelten Meerschweinchen auszulösen, vorausgesetzt, dass der Fettsäurerest der betreffenden Substanz mehr als 12 C-Atome enthält. Wir bezeichneten diese Reaktionen als anaphylaxieähnlich, weil durch wiederholte Gaben einer K-Substanz eine Reaktionsunfähigkeit des Uterus auf dieselbe entstand (Neutralisationsphänomen), trotzdem der Uterus an sich kontraktionsfähig blieb (Pituglandolkontrolle). Wir haben uns s. Z. nach ähnlichen Befunden in der Literatur umgesehen und festgestellt, dass *Kellaway*³⁾⁴⁾ mit Schlangengiften zu ganz entsprechenden Resultaten gekommen war; unsere Versuche sind eigentlich nichts anderes als eine Bestätigung der *Kellaway*'schen Schlangengift-Befunde mit chemisch bekannten Substanzen. *Kellaway*³⁾ hat 1929 betont, dass die Kontraktionen durch Schlangengift nicht auf Histamin zurückgeführt werden können, weil sie im Gegensatz zu Histamin eine Kontraktion des Rattenuterus herbeiführen. Später macht er aber trotzdem, auf Grund von Versuchen, die gezeigt haben, dass im Organismus durch Schlangengift Histamin frei gemacht wird, das Histamin für die Kontraktionen durch Schlangengift verantwortlich. Er schreibt:

„In the light of these observations there can be no doubt that histamine is liberated by snake venoms and we may be certain, that it plays a part in the varied symptomatology of snake venom poisoning, and that the contraction of the plain muscle and the initial fall of blood pressure which follows intravenous injection are due to the liberation of histamine.“

Die Untersuchungen von *Edlbacher*, *Jucker* und *Baur*⁵⁾ und *Ackermann* und *Wasmuth*⁶⁾ gaben uns nun die Möglichkeit zu untersuchen, ob die mit K-Substanzen hervorgerufenen Kontraktionen des Uterus auf Histamin beruhen können oder nicht. Wir haben vorerst festgestellt, dass sich mit genügend grossen Argininmengen die Histaminkontraktion des Uterus wie die des Darmes unterdrücken lässt. Wir haben auch die am Darm durchgeführten Untersuchungen von *Ackermann* und *Wasmuth*⁶⁾ bestätigt, indem es uns, allerdings nur mit grossen Arginindosen und nicht immer vollständig, gelang, die anaphylaktische Kontraktion des Uterus zu verhindern. Wir haben schliesslich die Versuche über die Spezifität der Argininsenkung

¹⁾ H. E. Fierz, W. Jadassohn und E. Pfanner, *Helv.* **22**, 1456 (1939).

²⁾ Wir bezeichnen diese von *Fierz* und *Kuster*, *Helv.* **22**, 82 (1939), hergestellten Substanzen in der Folge als K-Substanzen, mit einem Index, der die Länge des Fettsäurerestes angibt. (K₁₆ entspricht also 2'-oxy-8'-palmitylaminonaphthalin-1'-azobenzol-2,5-disulfosaurem Natrium.)

³⁾ C. H. Kellaway, *Brit. J. Exptl. Path.* **10**, 281 (1929).

⁴⁾ C. H. Kellaway, *Bull. Johns Hopkins Hosp.* **60**, 1—39 (1937).

⁵⁾ S. Edlbacher, P. Jucker und H. Baur, *Z. physiol. Ch.* **247**, 63 (1937).

⁶⁾ D. Ackermann und W. Wasmuth, *Z. physiol. Ch.* **260**, 155 (1939).

des Histamins noch erweitern können. Zu den kontraktionserzeugenden, durch Arginin nicht gehemmten Substanzen Acetylcholin und Cholin gehört nach unseren Versuchen auch das Pituglandol.

Nachdem dies festgestellt war, haben wir nun versucht, wie sich die Reaktion auf K_{16} durch Arginin beeinflussen lässt. In zahlreichen Versuchen konnten wir, genügende Arginindosis vorausgesetzt, regelmässig die Kontraktion des Uterus auf K_{16} verhindern. Ist es richtig, dass die Argininhemmung für Histamin spezifisch ist, wie dies die weiter oben zitierten Autoren annehmen, so ist für K_{16} die Annahme, die *Kellaway*¹⁾ für seine Schlangengifte gemacht hat, bewiesen. K_{16} wirkt durch Mobilisierung von Histamin im Uterus. Die Neutralisation bei der Verwendung von K_{16} verhält sich genau wie diejenige bei der Anaphylaxie; speziell sei noch hervorgehoben, dass sie auch dann auftritt, wenn es gar nicht zur Uteruskontraktion kam, sondern wenn die Kontraktion durch Arginin verhindert wird. Zur Erklärung des Neutralisationsphänomens bestehen a priori 2 Möglichkeiten: Die Neutralisation könnte dadurch zustande kommen, dass durch die Mobilisation des Histamins durch K_{16} das Histamindepot des Muskels aufgebraucht wird. Selbstverständlich könnten dann erneute K_{16} -Gaben keine Histaminmobilisation, und daher auch keine Kontraktion mehr bedingen. Diese Annahme ist aber unhaltbar. Wie wir früher schon gezeigt hatten, reagiert der Uterus eines mit Eiklar anaphylaktisierten Tieres auch dann auf Eiklar, wenn die Reaktionsfähigkeit auf K_{16} durch wiederholte Gaben vollkommen erloschen war. (Ein solcher Uterus reagiert gelegentlich auch auf eine andere Substanz aus der Reihe der K-Substanzen). Diese, übrigens auch von *Kellaway*²⁾ für die Schlangengifte und von *M. Rocha E. Silva*³⁾ für Trypsin gemachte Feststellung lässt sich mit einem geleerten Histamindepot nicht vereinbaren. Die zweite Möglichkeit ist die, dass es sich bei der Reaktion auf K_{16} um echte Anaphylaxie handelt. Dann ist die Neutralisation durch Verbrauch des Antikörpers ohne weiteres erklärt. Dann ist auch erklärt, wieso mit einem andern Antigen Reaktionen wieder ausgelöst werden können. Es steht ja dann ein anderer Antikörper zur Verfügung. Was an dieser Annahme stört, ist die Tatsache, dass wir die Reaktionen am unvorbehandelten Tier auslösen können, dass wir also Normalantikörper annehmen müssen. Normalantikörper sind uns aber bei anderen immunbiologischen Reaktionen bekannt. In dieser Richtung, d. h. für echte Anaphylaxie, sprechen auch unsere⁴⁾ Versuche mit Oleyl-n-methyltaurin; auch hier gelang es, bei unvorbehandelten Tieren Re-

¹⁾ C. H. Kellaway, Bull. Johns Hopkins Hosp. **60**, 1—39 (1937).

²⁾ C. H. Kellaway, Brit. J. Exptl. Path. **10**, 281 (1929).

³⁾ M. Rocha E. Silva, J. Immunol. **40**, 399 (1941).

⁴⁾ H. E. Fierz, W. Jadassohn und A. Kleemann, Helv. **22**, 3 (1939).

aktionen auszulösen, aber viel seltener als bei mit dieser Substanz vorbehandelten Tieren.

Wenn wir diese Annahme nicht machen wollen, dann müssen wir, im Gegensatz zu *Edlbacher*, *Jucker* und *Baur*¹⁾ und vor allem *Ackermann* und *Wasmuth*²⁾, zugeben, dass die Argininhemmung für Histamin nicht spezifisch ist. Man kann dann annehmen, dass durch K_{16} und Schlangengift ein kontraktionsauslösender Stoff mobilisiert wird, der kein Histamin ist. Dann ist es verständlich, dass nach der K_{16} -Kontraktion eine anaphylaktische Kontraktion ausgelöst werden kann, aber eine solche Annahme stösst auf Schwierigkeiten. Wie will man erklären, dass gelegentlich nach Neutralisation mit einem Vertreter der K-Substanzen die Reaktion mit einem andern Vertreter aus der gleichen Klasse ausgelöst werden kann?

Es gibt unserer Ansicht nach nur zwei Möglichkeiten. Entweder die Histaminhypothese der anaphylaktischen Reaktion ist richtig, dann handelt es sich bei den durch K_{16} ausgelösten Reaktionen um echte anaphylaktische Reaktionen des unvorbehandelten Meerschweinchens, oder die Histaminhypothese ist falsch, dann muss man sich darauf beschränken, festzustellen, dass sich Histaminreaktion, anaphylaktische und K_{16} -Reaktion in gleicher Weise durch Arginin unterdrücken lassen. Dann bleibt aber das Neutralisationsphänomen bei den K-Substanzen vollkommen ungeklärt.

Wir kommen zu folgendem Schluss: Die K-Substanzen, die Schlangengifte und Trypsin lösen an der glatten Muskulatur des unvorbehandelten Meerschweinchens in vitro Kontraktionen aus, die sich dadurch auszeichnen, dass sie trotz erhaltener Reaktionsfähigkeit des Muskels bei wiederholter Applikation nicht mehr ausgelöst werden können. Ein mit einer K-Substanz desensibilisierter Muskel eines mit einem gewöhnlichen Antigen (Eiklar, Pferdeserum) vorbehandelten Tieres ist imstande, eine anaphylaktische Kontraktion zu geben. Die Reaktion auf K-Substanz wird genau so wie die Histamin- und die anaphylaktische Reaktion durch Arginin gehemmt. Bei der Anaphylaxie erweist sich das Schockorgan bei mehrfacher Anaphylaktogengabe als unempfindlich (neutralisiert), auch wenn es wegen Argininzugabe zu keiner Kontraktion kam. Genau den gleichen Befund haben wir bei den K-Reaktionen festgestellt. Wenn die Histaminhypothese der Anaphylaxie richtig ist, so scheinen uns unsere Feststellungen zu beweisen, dass die K-Reaktionen des Uterus unvorbehandelter Tiere echte anaphylaktische Reaktionen sind. Das gilt wohl auch für die Schlangengiftreaktionen *Kellaway's*³⁾ und die Trypsinreaktionen von *M. Rocha E. Silva*⁴⁾ und auch für die Oleyl-n-methyltaurinreaktionen

¹⁾ S. *Edlbacher*, P. *Jucker* und H. *Baur*, Z. physiol. Ch. **247**, 63 (1937).

²⁾ D. *Ackermann* und W. *Wasmuth*, Z. physiol. Ch. **260**, 155 (1939).

³⁾ C. H. *Kellaway*, Bull. Johns Hopkins Hosp. **60**, 1—39 (1937).

⁴⁾ M. *Rocha E. Silva*, J. Immunol. **40**, 399 (1941).

von *H. E. Fierz*, *W. Jadassohn*, *Margot*¹⁾ und *Kleemann*²⁾). Ist die Histaminhypothese der Anaphylaxie unrichtig, so zeigen unsere Versuche zum mindesten neue weitgehende Analogien zwischen den Reaktionen des glatten Muskels auf die erwähnten Substanzen und der echten Anaphylaxie.

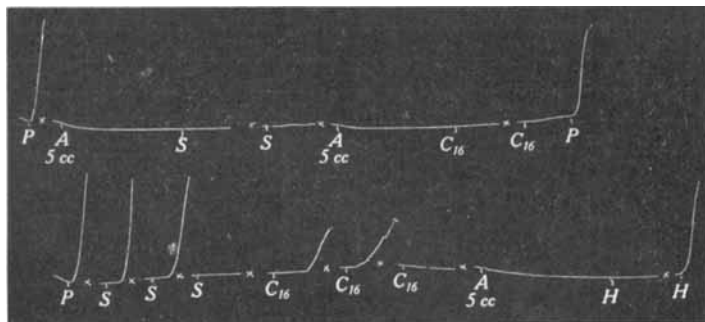


Fig. 1.

Mee 532.

vorbehandelt mit 1 cm³ Pferdeserum (1 : 10)S = 1 cm³ Pferdeserum (1 : 10)

A = Argininlösung (1 mol., neutr.)

H = 0,1 mg Histamin

P = 1 cm³ Pituglandol (1 : 250)C₁₆ = 5 mg 2'-Oxy-8'-palmitylaminonaphtalin-1'-azobenzol-2,5 disulfosaures Natrium

x = Spülen

Organisch-technisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

II. Über 1,3,5,-Nitro-sulfo-benzoylchlorid und seine Verwendung zur Synthese von Poly-amiden

(2. Mitteilung über Sulfo-carbonsäuren)³⁾

von Paul Ruggli und Franz Grün.

(8. X. 41.)

Seit einiger Zeit beschäftigt uns die Frage, welchen Einfluss eine stufenweise Vergrößerung der Molekel einer wasserlöslichen Substanz auf ihre Eigenschaften hat. In der Regel bewirkt eine Vergrößerung der Molekel ein Absinken der Löslichkeit; deshalb sollte eine Substanzreihe geschaffen werden, bei der jeder Teil bzw. jeder

¹⁾ *H. E. Fierz*, *W. Jadassohn* und *A. Margot*, *Helv.* **21**, 280 (1938).

²⁾ *H. E. Fierz*, *W. Jadassohn* und *A. Kleemann*, *Helv.* **22**, 3 (1939).

³⁾ 1. Mitteilung *Helv.* **24**, 197 (1941).