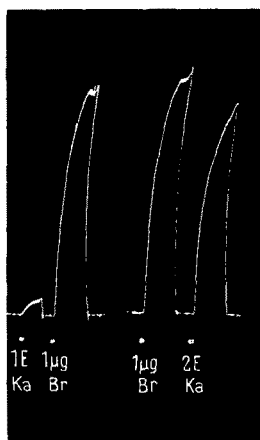


Bradykinin und Kallidin

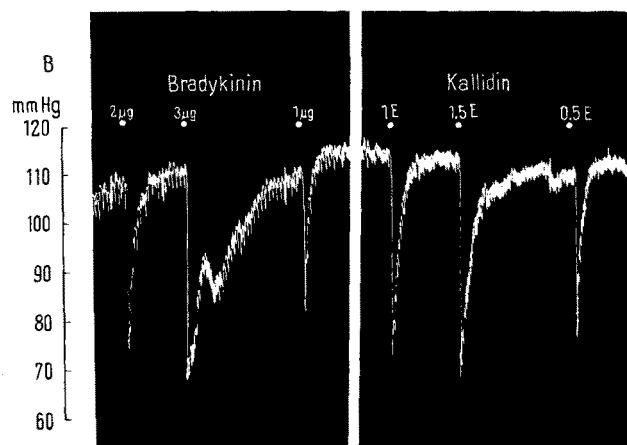
Das darmerregende und blutdrucksenkende «Bradykinin» entsteht bei der Inkubation von Serumglobulinen mit dem Speicheldrüsensekret mancher Schlangenarten, zum Beispiel mit Bothrops-, Crotalustoxin¹. «Kallidin»² ist der darmerregende und blutdrucksenkende Stoff, der sich aus der gleichen Bluteiweissfraktion bildet, wenn man sie mit Extrakten aus Speichel- und Bauchspeicheldrüsen, zum Beispiel von Rindern, Schweinen und Hunden inkubiert. Das kallidinbildende Prinzip wurde «Kallikrein» genannt und zuerst im Harn nachgewiesen³. Als «Padutin» (Bayer), aus Pancreas gewonnen, befindet es sich im Handel.

Wir haben aus Rinderblutplasma durch 1/2-Sättigung mit Ammonsulfat gewonnene, gefriergetrocknete Globuline – 3%ig in 0,9% NaCl/Natriumphosphat m/15 (pH 6,5) gelöst – mit Crotalustoxin bzw. mit Padutin inkubiert und die Inkubate durch Eingiessen in siedenden Alkohol inaktiviert. Die pharmakologische Wirksamkeit der im Vakuum bei 50°C eingengt, alkoholfreien Filtrate wurde am Meerschweinchenileum (kontrahierend), am Rattenduodenum (erschlassend) und am Kaninchenblutdruck (senkend) gegen synthetisches Bradykinin ausgetestet und miteinander verglichen.

A



B



Darmerregende und blutdrucksenkende Wirkung von Bradykinin und Kallidin. A Meerschweinchenileum in 20 ml Tyrode. 37°C. B Kaninchenblutdruck: 3,3 kg. Pentobarbitalnarkose (50 mg/kg i.p.). Blutdruck aus der Art. carotis, Injektionen in die V. femoralis. Br = synthet. Bradykinin (Fa. Sandoz). Ka = Kallidinpräparat (1 «Einheit» E soll am Rattenuerus gleich wirksam sein wie 1 µg Bradykinin. 1 ml = 1000 E).

In dem Versuchsbeispiel der Tabelle waren 0,2 ml des Crotalus-Inkubates («Bradykinin») an allen 3 Testobjekten so wirksam wie 1,5 µg synthetisches Bradykinin, während 0,2 ml des Padutin-Inkubates («Kallidin») – am Meerschweinchendarm zwar auch mit 1,5 µg synthetischem Bradykinin gleich wirksam – am Rattenduodenum und Kaninchenblutdruck mehr als doppelt so wirksam waren: 0,1 ml Padutin-Inkubat waren wirksamer als 0,2 ml Crotalustoxin-Inkubat bzw. 1,5 µg synthetisches Bradykinin.

«Kallidin» unterscheidet sich demnach pharmakologisch vor allem dadurch vom «Bradykinin», dass es relativ stärker blutdrucksenkend wirkt als dieses.

Eine Bestätigung dieser Befunde mit Roh-Inkubaten gibt ein Versuch am Meerschweinchendarm und Kaninchenblutdruck mit einem von Herrn Prof. WERLE, München, aus Submaxillaris-Kallikrein und Rinderserum gewonnenen hochwirksamen Kallidinpräparat, von dem uns eine kleine Menge für einen Vergleichsversuch zur Verfügung stand (Figur). Mit den reinen Präparaten sind die Unterschiede noch grösser: am Meerschweinchendarm ist Kallidin (2 E) kaum halb so wirksam wie Bradykinin (1 µg), am Kaninchenblutdruck ist Kallidin (0,5, 1 und 1,5 E) mehr als doppelt so wirksam wie Bradykinin (1, 2 und 3 µg).

Aus soeben veröffentlichten Untersuchungen⁴ ersehen wir dass Kallidin sich chemisch von dem als Nonapeptid erkannten Bradykinin⁵ dadurch unterscheidet, dass es eine Aminosäure mehr enthält, also ein Dekapeptid ist.

Wirksamkeit von synthetischem Bradykinin und von Inkubaten von Rinderglobulinen mit Crotalustoxin bzw. Padutin an verschiedenen Testobjekten

Testobjekt	Bradykinin* synthetisch µg	Crotalustoxin Inkubat ml	Padutin Inkubat ml
Meerschweinchenileum	1,5	0,2	0,2
Rattenduodenum	1,5	0,2	< 0,1
Kaninchenblutdruck	1,5	0,2	< 0,1

* Wir danken der Firma SANDOZ A.G. für die Überlassung von Versuchsmengen.

Summary. Incubates of the venom of *Crotalus atrox* resp. Padutin-BAYER (Kallikrein) with globulines from ox plasma were bioassayed on the ileum of guineapigs, the duodenum of rats and the blood-pressure of rabbits and compared with the effects of synthetic bradykinin.

The Padutin-incubates ('Kallidin') in doses which on the guineapigs ileum were equieffective with synthetic bradykinin and Crotalus-incubates proved to be more than

¹ M. ROCHA E SILVA, W. T. BERALDO und G. ROSENFELD, Amer. J. Physiol. 156, 261 (1949).

² E. WERLE und U. BEREK, Biochem. Z. 320, 136 (1950).

³ E. K. FREY, H. KRAUT und E. WERLE, Kallikrein (F. Enke, Stuttgart 1950).

⁴ J. V. PIERCE und M. E. WEBSTER, Biochem. biophys. Res. Comm. 5, 353 (1961). – E. WERLE, I. TRAUTSCHOLD und G. LEYSATH, Z. physiol. Chem. 326, 174 (1961).

⁵ R. A. BOISSONNAS, St. GUTTMANN, P.-A. JAQUENOUD, H. KONZETT und E. STÜRNER, Exper. 16, 326 (1960).

twice as active on the rat's duodenum and on the blood-pressure of the rabbit.

These differences in biological activity between bradykinin and 'Kallidin' were even more pronounced in experiments with a highly purified preparation of Kallidin. The relative potency of Kallidin in lowering blood-pres-

sure was about 6 times stronger than that of bradykinin.

P. HOLTZ, B. HEICKE und S. BARCK

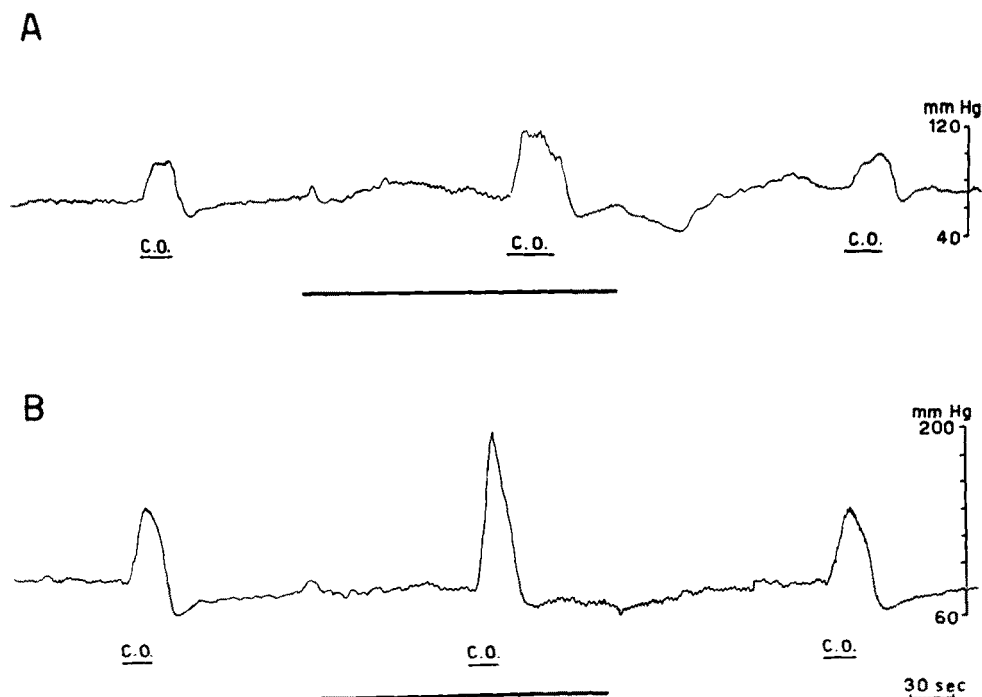
Pharmakologisches Institut der Universität Frankfurt a. M. (Deutschland), 27. Dezember 1961.

Tonic Reflex Regulation of the Cat's Blood Pressure through Vagal 'Non-Aortic' Afferents¹

It has been known for several years, particularly as a result of experiments on chronic neurogenic hypertension in the rabbit^{2,3}, that section of the cervical vagi, following previous carotid sinus and aortic denervation, brings about further increase of arterial pressure. This observation has variously been interpreted by different authors. NONIDEZ⁴ has suggested that the blood pressure increase results from severing baroreceptive afferents of aortic origin (accessory aortic fibers) which would take a devious course through the vagus trunk, thus avoiding the aortic nerve proper. In more recent times, growing evidence for baroreceptive afferents from atria, ventricles, and pulmonary vessels^{5,6} has made these receptive areas indicted for the reflex circulatory regulation exerted by vagal fibers.

The present experiments have been undertaken with three aims: (I) to get a better quantitative assessment of the pressor release phenomenon ensuing upon vagal interruption; (II) to establish its independence of concomitant respiratory changes; (III) to test whether it is related to section of accessory aortic fibers.

Methods. The experiments have been carried out on midcollicular decerebrate cats, and on a few intact animals under chloralose anesthesia. Arterial pressure, continuously measured from a femoral artery with a mercury manometer, and respiratory movements were recorded on a smoked drum kymograph. After blocking vagal efferent activity by intravenous administration of suitable doses of atropine, the left, and sometimes also the right, aortic nerves were separated from the vagal trunks. The right vago-sympathetic trunk was severed, and the rest of the experiment performed by working only on the aortic



Amplitude of the pressor response to carotid occlusion during cooling of the left cervical vagus (heavy line), with both aortic nerves intact (A) or severed (B). Decerebrate preparation with previous section of the right vago-sympathetic trunk: 75 µg/kg atropine i.v.

nerves and the left vagus. Other techniques are described under Results.

Results. Quantitative assessment of the pressor release phenomenon following upon vagal interruption was carried out using as a test either the amplitude of the pressor response to transient carotid occlusion or, in sino-carotid denervated animals, the basal arterial pressure level. The Figure (B) shows the remarkable increase in the height of the carotid occlusion pressor response during transitory blockade of left vagal conduction by local cooling. The

¹ This research has been sponsored in part by Wright Air Development Division of the Office of Aerospace Research, United States Air Force, through its European Office, with Contract No. AF 61 (052)-253, and by Consiglio Nazionale delle Ricerche.

² E. KOCH and K. MATTONET, *Z. ges. exp. Med.* 94, 105 (1934).

³ J. D. BOYD and G. P. McCULLAGH, *Quart. J. exp. Physiol.* 27, 293 (1938).

⁴ J. F. NONIDEZ, *Amer. J. Anat.* 37, 259 (1935).

⁵ D. M. AVIADO and C. F. SCHMIDT, *Physiol. Rev.* 35, 217 (1955).

⁶ C. HEYMANS and E. NEIL, *Reflexogenic Areas of the Cardiovascular System* (Churchill, London 1958).