

Einfluss von synthetischem Bradykinin und Kallidin auf die Chemorezeptoren der Gefäße der hinteren Extremität der Katze

Bei elektrischer Reizung des cranialen Teiles des N. ischiadicus¹ oder bei Einwirkung von Acetylcholin auf chemoreceptorische Endorgane der Gefäße von Darm, Milz und Hinterextremitäten kommt es zu einer reflektorischen Veränderung im Gesamtkreislauf²⁻⁴. Nach unseren Untersuchungen über die Beteiligung von Acetylcholin an der Bradykininwirkung an isolierten Organen⁵⁻⁷ war eine Beeinflussung von Chemorezeptoren durch Bradykinin zu erwarten.

Die Hinterextremität Urethan-narkotisierter Katzen wurde unter Schonung des N. ischiadicus vom Hauptkreislauf vollständig abgetrennt und mit einer O₂-gesättigten Tyrodelösung (37°C, Perfusionsdruck 20–50 mm Hg) von der A. femoralis aus durchströmt. Atmung, Blutdruck (A. carotis) und Einflussdruck wurden russkymographisch registriert. Die Applikation von synthetischem Bradykinin und Kallidin⁸ erfolgte in den arteriellen Zuführungsschlauch des perfundierten Systems (0,1 ml Injektionsvolumen).

Bradykinin und Kallidin (2 µg–8 µg/kg), in die A. femoralis injiziert, rufen am systemischen Blutdruck eine kurzzzeitige Blutdruckreaktion sowie eine Stimulation der Atmung hervor (Figur 1). In 5–10 min Intervallen kann dieser Reflex mehrmals wiederholt werden, zeigt jedoch im Verlauf des Versuches eine Abschwächung, die wir auf eine Tachyphylaxie zurückführen.

Im Gefäßgebiet der hinteren Extremität führen Bradykinin und Kallidin regelmässig und ausschliesslich zu einer ausgeprägten Steigerung des Einflussdruckes (Vasokonstriktion) (Figur 1). Ähnliche Befunde haben bereits GUTH et al.⁹ an der vollständig isolierten Hinterpfote der Katze erhalten. Die Gefässverengung durch Bradykinin und Kallidin ist anhaltender als der reflektorische Blutdruckanstieg im Gesamtkreislauf und kann bereits mit niederen Dosen (250 ng/kg) erzielt werden. Auch nach Erlöschen des Blutdruckreflexes bleibt die gefässkonstriktorische Wirkung an der hinteren Extremität nach Bradykinin und Kallidin noch stundenlang erhalten. Sie kann auch noch nach Verenden des Tieres gut ausgelöst werden. Im Gegensatz zum Blutdruckreflex des Gesamtkreislaufes ist die Gefässkonstriktion quantitativ erfassbar (Figur 2). Für Bradykinin und Kallidin ergeben sich keine Wirkungsunterschiede.

Der am systemischen Kreislauf beobachtete Reflex geht von afferenten Strukturen – wahrscheinlich den Chemorezeptoren im Gefäßgebiet der hinteren Extremitäten – aus. Er führt zu einer Erregung des Atemzentrums und stimuliert über das Vasomotorenzentrum besonders efferente Anteile des Sympathicus. Dabei kann es sich nicht um eine direkte Wirkung der beiden Peptide handeln, die eine Blutdrucksenkung auslösen würde; auch eine Erregung der Pressorezeptoren der Hinterextremität würde reflektorisch zu einer Senkung des Blutdrucks führen.

Die von HASHIMOTO et al.^{10,11} vorgelegten Befunde am Hund mit Bradykinin und Kallikrein sind mit den unseren wegen der unterschiedlichen Versuchsbedingungen nur bedingt zu vergleichen; diese Autoren erhielten neben den reflektorischen Veränderungen am Gesamtkreislauf ausschliesslich eine Senkung des Einflussdruckes (Vasodilatation) im peripheren Gefäßgebiet. Damit ist eine Beeinflussung pressorezeptorischer Anteile des Reflexbogens unwahrscheinlich.

Wir sind der Ansicht, dass die Auslösung des Reflexes durch Bradykinin und Kallidin durch einen cholinergi-

schen Mechanismus über den N. ischiadicus zustande kommt; eine Katecholaminausschüttung aus den Nebennieren^{12,13} ist dabei sehr wahrscheinlich beteiligt (Tachyphylaxie). Damit wird wiederum offenbar, dass Peptide vom Kinintyp Gewebe zur Freisetzung biologisch aktiver Substanzen veranlassen können. Die von uns beobachteten Vasokonstriktionen an der Hinterextremität der Katze könnte ebenfalls darauf hindeuten.

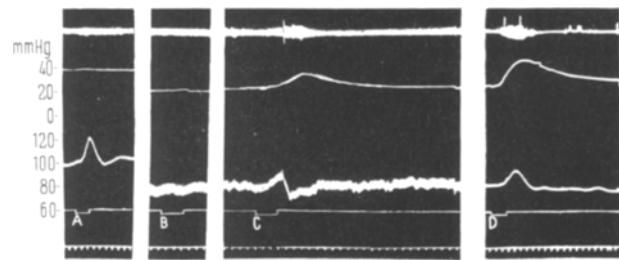


Fig. 1. Katze, Urethannarkose. Von oben nach unten: Atmung, Einflussdruck (isolierte Hinterpfote), Blutdruck, Signalschreibung, Zeitschreibung (10 sec). Bei A = 28 µg/kg Acetylcholin; B = physiol. Kochsalzlösung; C = 2 µg/kg Bradykinin; D = 8 µg/kg Kallidin.

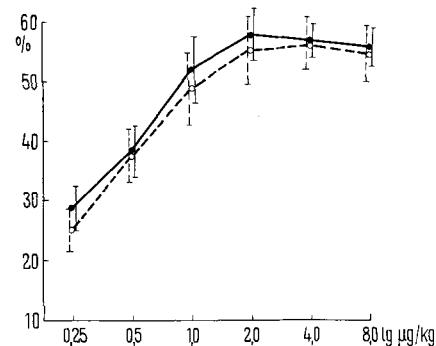


Fig. 2. Steigerung des Einflussdruckes an der isolierten Hinterpfote in %. ●—● Kallidin. ○—○ Bradykinin.

- ¹ R. HUNT, J. Physiol. 18, 381 (1895).
- ² W. N. TSCHERNIGOWSKI, 1., 2., 3. Mitteilung Physiol. J. USSR 29, 3, 15, 526 (1940).
- ³ H. MATTHIES, B. WIEGERSHAUSEN, G. OTTO und G. SCHOLZ, Arch. exp. Path. Pharmak. 229, 544 (1956).
- ⁴ B. WIEGERSHAUSEN, G. SCHOLZ und H. MATTHIES, Pharmazie 12, 323 (1957).
- ⁵ B. WIEGERSHAUSEN, G. STOPP und M. EICHSTÄDT, Acta biol. med. german. 12, 443 (1964).
- ⁶ B. WIEGERSHAUSEN und M. EICHSTÄDT, Acta biol. med. german. 10, 414 (1963).
- ⁷ B. WIEGERSHAUSEN und M. EICHSTÄDT, Acta biol. med. german. 11, 445 (1963).
- ⁸ Für die Überlassung von Bradykinin- und Kallidinsubstanz sagen wir Herrn Dr. E. SCHRODER, Schering-AG, Berlin-West, unseren verbindlichen Dank.
- ⁹ P. S. GUTH, G. CANO und J. JARAMILLO, Ann. N.Y. Acad. Sci. 104, 69 (1963).
- ¹⁰ K. HASHIMOTO und S. KUMAKURA, Exper. 20, 394 (1964).
- ¹¹ K. HASHIMOTO, S. KUMAKURA und N. TAIRA, Jap. J. Physiol. 14, 299 (1964).
- ¹² J. LECOMTE, J. TROQUET und A. DRESSE, Arch. int. Physiol. 69, 89 (1961).
- ¹³ W. FELDBERG und G. P. LEWIS, J. Physiol. 167, 46 P (1963); 171, 98 (1964).

Die Wirkung von Bradykinin und Kallidin an der hinteren Extremität zeigt keine signifikanten Differenzen, obgleich in der Literatur an anderen Versuchsmodellen mehrfach über quantitative Unterschiede berichtet wurde¹⁴⁻¹⁶. Als Ursache dafür möchten wir eine Umwandlung von Kallidin in Bradykinin ansehen. Eine Hydrolyse am N. terminalen Ende des Kallidins durch Abspaltung des Lysinrestes wäre, wie ERDÖS et al.¹⁷ zeigen konnten, auch unter unseren Versuchsbedingungen möglich, und die quantitativ und qualitativ gleiche Wirkung dieser beiden Peptide verständlich. Andere Peptide wie Angiotensin, Vasopressin und Oxytocin führen unter unseren Versuchsbedingungen zu keiner reflektorischen Reaktion am Gesamtkreislauf.

Summary. The hindlimb of cat was separated from the body, the sciatic nerve remaining intact. The separated hindlimb was perfused through the femoral artery with tyrode solution. Synthetic bradykinin and kallidin in-

jected into the femoral artery elicit vasoconstriction in the hindlimb, reflex on the systemic blood pressure, and stimulation of respiration. We assumed the cause of this reflex to be general sympathetic excitation through stimulation of chemoreceptor cells in the blood vessels of the hindlimb of the cat.

B. WIEGERSHAUSEN und A. REINCKE

Institut für Pharmakologie der Universität Rostock (DDR),

¹⁴ E. STÜRMER und B. BERDE, Arch. exp. Path. Pharmak. 243, 355 (1962).

¹⁵ R. A. BOISSONAS, ST. GUTTMANN, P. A. JAQUENOUD, H. KONZETT und E. STÜRMER, Exper. 16, 326 (1960).

¹⁶ V. GURIS, B. HEICKE und E. WESTERMANN, Arch. exp. Path. Pharmak. 247, 429 (1964).

¹⁷ E. G. ERDÖS, A. G. RENFREW, E. M. SLOANE und J. R. WOHLER, Ann. N.Y. Acad. Sci. 104, 222 (1963).

Die Aktivität der alkalischen Phosphatase im Rattenharn nach Mastzelldegranulierung

Im Harn verschiedener Versuchstiere liegt ebenso wie im Harn des Menschen eine alkalische Phosphatase-Aktivität (AP) vor¹⁻³. Unter normalen Bedingungen stammt die AP aus Epithelien der proximalen Tubulusanteile und gelangt bei der Zellmauerung in den Harn. Auf verschiedenen Arten verursachte Schädigungen der Nierentubuli bewirken eine deutliche Erhöhung der AP bei Mensch^{1,3-5}, Ratte⁶⁻⁸, Kaninchen⁶ und Hund⁶. Die AP des Harnes hängt aber nicht ausschliesslich mit renalen Prozessen zusammen; eine erhöhte AP-Ausscheidung findet sich zum Beispiel auch nach Unterbindung des Ductus choledochus bei der Katze⁹. Ferner wurde bei verschiedenen endokrinen Störungen über einen vermehrten AP-Gehalt des Menschenharnes berichtet¹⁰.

In früheren Untersuchungen konnte eine Zunahme der Aminosäure-Arylamidase-Aktivität (sogenannte 'Leucinaminopeptidase', LAP) im Rattenharn als Folge anaphylaktoider Reaktionen festgestellt werden. Die Aktivität der LAP stieg auf das Sechsfache des Ausgangswertes an^{11,12}. Es erhob sich bei diesem Befund die Frage, ob die vermehrte Enzymausscheidung auf schockbedingten Veränderungen der Nieren oder auf einer Freisetzung von Enzymen aus Bindegewebszellen, insbesondere aus Mastzellen, beruht. Beim Zugrundegehen von Nierenepithelien erfolgt nicht nur eine Freisetzung von LAP, sondern es wird auch die in den gleichen Zellen enthaltene AP freigesetzt. Deshalb wurde das Verhalten der AP des Rattenharnes nach anaphylaktoiden Reaktionen untersucht.

Material und Methoden. Männliche Albinoratten von 200 g Körpergewicht erhielten zur Erzielung vergleichbarer Harnmengen täglich 10,0 g Wasser mit der Schlundsonde verabreicht. Die 24 h-Harnportionen wurden in Stoffwechselkäfigen gesammelt. Die Bestimmung der AP erfolgte nach der üblichen Methode: $5 \cdot 10^{-3} M$ Natrium-*p*-nitrophenylphosphat in 0,05 M Glycinpuffer pH 10,5 wurden in Anwesenheit von 0,0005 M MgCl₂ 30 min bei 37°C mit 0,1 ml zentrifugiertem und durch 3 h

gegen Leitungswasser dialysiertem Rattenharn inkubiert. Nach Zusatz von 10,0 ml 0,01 M Natronlauge zur Beendigung der enzymatischen Reaktion wird das gebildete Nitrophenol photometrisch (405 nm) gegen einen Kontrollwert, bei dem der Zusatz des Harnes erst nach Zugabe der Natronlauge erfolgte, bestimmt. Die in 1 l Harn enthaltene Enzymmenge, die in 1 h bei 37°C 1 mMol Nitrophenol freisetzt, wird als 1 mMol-Einheit definiert. Nach Bestimmung der Normalwerte bei 80 Tieren erhielten 30 Tiere je 2,0 mg Compound 48/80/kg Körpergewicht

Alkalische-Phosphatase-Aktivität
des Harnes in Bessey-Lowry-
Einheiten (mM U)

	pro ml Harn	im 24 h-Harn
Normale Ratten (80 Tiere)	$2,0 \pm 0,4$	$32,7 \pm 15,4$
Ratten nach intraperitonealer Verabreichung von 2,0 mg/kg Compound 48/80 (30 Tiere)	$7,8 \pm 5,0$ $P < 0,0001$	$116,7 \pm 57,3$ $P < 0,0001$

¹ H. BERGMANN und F. TRUSS, Med. Welt. 1964, 1760.

² A. PASTERNAK, Scand. J. clin. lab. Invest. 16, 145 (1964).

³ E. AMADOR, TH. S. ZIMMERMANN und W. E. C. WACKER, J. Am. med. Ass. 185, 769 (1963).

⁴ E. AMADOR, TH. S. ZIMMERMANN und W. E. C. WACKER, J. Am. med. Ass. 185, 953 (1963).

⁵ E. AMADOR, L. E. DORFMAN und W. E. C. WACKER, Ann. int. Med. 62, 30 (1965).

⁶ C. BREEDIS, C. M. FLOYD und J. FURTH, Arch. Path., Chicago 36, 402 (1943).

⁷ A. W. ASSCHER und S. G. ANSON, Lancet 1960 i, 1109.

⁸ J. H. LUNDETH, Arch. Path., Chicago 70, 591 (1960).

⁹ C. A. FLOOR, E. B. GUTMAN und A. B. GUTMAN, Am. J. Physiol. 120, 696 (1937).

¹⁰ G. NAVA und L. SZASZ, Folia endocrinol. 3, 437 (1950).

¹¹ W. RAAB und E. KAISER, Exper., im Druck.

¹² W. RAAB, Allergie und Asthma, im Druck.