

Der Kininogenspiegel von Ratten und Kaninchen während der Gestation

Kürzlich haben wir zeigen können, dass Veränderungen des Kininogenspiegels im Plasma schwangerer Frauen schon in einem frühen Stadium der Schwangerschaft auftreten^{1,2}. Im 4. Monat der Schwangerschaft ist der Kininogengehalt fast auf das Doppelte erhöht; zum Ende der Schwangerschaft steigt er bis auf das Dreifache an. Bei der Geburt fällt der Kininogenspiegel signifikant ab, ohne jedoch normale Werte zu erreichen. Einen weiteren signifikanten Anstieg des Kininogenspiegels fanden wir am 2. Tag des Wochenbetts. Normale Kininogenwerte werden ca. 10 Tage nach der Entbindung gefunden. Mit diesen Ergebnissen haben die Befunde von ARMSTRONG et al.³, PERITI und GASPARRI⁴ sowie von MARTINEZ et al.⁵ eine Erweiterung erfahren.

Die physiologische Bedeutung des Kininogen/Kinin-Systems während der Schwangerschaft und der Geburt ist bisher unklar. Darum sind weitere Untersuchungen zu diesem Problem erst dann möglich, wenn im Tierversuch ähnliche schwangerschaftsbedingte Veränderungen des Plasmakininogens gefunden werden. Darüber liegen aber bisher keine Angaben vor.

Wir untersuchten daher bei trächtigen Ratten (Koloniezucht auf Wistargrundlage) und Kaninchen (verschiedene Rassen) den Kininogenspiegel im Plasma. Die Blutentnahme (0,5 ml) erfolgte in bestimmten zeitlichen Abständen (Figur) bei Ratten durch Herzpunktion, bei Kaninchen aus einer Ohrvene mit heparinisierten und silikonisierten Spritzen.

Zu den intra partum ermittelten Kininogenwerten zählten wir auch die Werte der Tiere, die geworfen hatten, wenn die Blutentnahme innerhalb 8 h nach dem Wurf erfolgte. Die Kininogenbestimmung führten wir nach der von DINIZ und CARVALHO⁶ angegebenen Methode durch (nähere Angaben bei²). Die Konzentration des Kininogens wurde in Kininäquivalenten (KE) angegeben. Diese entspricht dem durch Trypsin freigesetzten Kinin in $\mu\text{g/ml}$ Plasma. Als Standard diente uns synthetisches Bradykinin in Substanz⁷. Zur Kontrolle wurde das Kininogen von 33 bzw. 25 nichtträchtigen Ratten bzw. Kaninchen bestimmt. Weiterhin untersuchten wir über einen Zeitraum von 36 Tagen in Abständen von 6 Tagen den Kininogenspiegel bei nichtträchtigen Ratten (insgesamt 10) und Kaninchen (insgesamt 5). Der Signifikanzberechnung leg-

ten wir eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,05$ zugrunde.

Ergebnisse und Diskussion. Der Kininogengehalt weiblicher Ratten beträgt nach unseren Untersuchungen $3,6 \pm 0,2$ KE/ml Plasma, der von Kaninchen $7,2 \pm 0,5$ KE/ml Plasma. Bei diesen Tierarten schwankt der Kininogengehalt im angegebenen Untersuchungszeitraum; die dabei erhaltenen Mittelwerte unterscheiden sich aber nicht signifikant. Die unter den Bedingungen der Gestation erfolgten Veränderungen des Kininogenspiegels sind auf der Abbildung zu erkennen. Trächtige Ratten und Kaninchen haben einen erhöhten Kininogenspiegel, der im letzten Drittel der Gestation signifikant wird. Intra partum kommt es zum Abfall des Kininogenspiegels, der jedoch nicht signifikant ist. Die Ursache hierfür könnte auf die methodischen Bedingungen zurückgeführt werden (Blutentnahme z.T. bis zu 8 h nach dem Wurf). Die höchsten Kininogenwerte finden wir bei beiden Tierarten 1–2 Tage post partum. Die Normalisierung des Kininogenspiegels erfolgt bei Ratten eher als bei Kaninchen.

Bei Vergleich der Kininogenspiegel von Ratten und Kaninchen mit dem schwangerer Frauen werden bestimmte Ähnlichkeiten, aber auch gewisse Unterschiede deutlich. Das Ausmass des erhöhten Kininogenspiegels ist bei Schwangeren stärker ausgeprägt als bei diesen Spezies. Der intra partum beobachtete Abfall des Kininogens ist bei Ratten und Kaninchen im Gegensatz zu den Gebärenden nicht signifikant. Diese Differenzen können ihre Er-

¹ B. WIEGERSHAUSEN, I. PAEGELOW und H. WALTER, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac. exp. Path. 257, 76 (1967).

² B. WIEGERSHAUSEN, I. PAEGELOW, E. NEUMEYER und H. WALTER, Acta biol. med. germ. 19, 61 (1967).

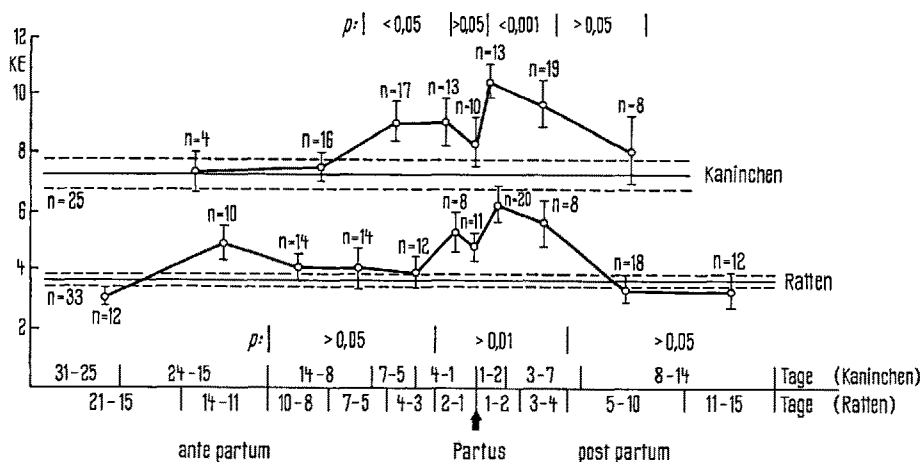
³ D. ARMSTRONG, C. A. KEELE und J. W. STEWARD, J. Physiol. 150, 20 (1960).

⁴ P. PERITI und F. GASPARRI, in *Hypotensive Peptides* (Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1966), p. 536.

⁵ A. R. MARTINEZ, I. F. CARVALHO und C. R. DINIZ, J. Obstet. Gynaec. Br. Commonw. 69, 1011 (1962).

⁶ C. R. DINIZ und I. F. CARVALHO, Ann. N.Y. Acad. Sci. 104, 77 (1963).

⁷ Für die freundliche Überlassung danken wir der Firma Parke, Davis & Co., Ann Arbor, Mich.



Kininogengehalt im Plasma von Ratten (unten, Mittelwerte aus insgesamt 162 Versuchen) und Kaninchen (oben, Mittelwerte aus insgesamt 125 Versuchen) während der Gestation und nach dem Wurf. Abszisse: Zeit in Tagen; Ordinate: Kininogengehalt in KE (μg Bradykinin/ml Plasma). p = Irrtumswahrscheinlichkeit, Signifikanzberechnung zum normalen Kininogenspiegel.

klärung im unterschiedlichen Geburtsvorgang bei Tier und Mensch, wie Dauer und Stärke der Wehen usw., finden. Die höchsten Kininogenwerte werden bei Schwangeren kurz vor der Geburt gefunden, bei den untersuchten Tieren aber erst post partum. Bemerkenswert erscheint auch, dass post partum das normale Niveau des Kininogenspiegels bei den Tieren sich langsamer einstellt als beim Menschen.

Grundsätzlich zeigt das Verhalten des Kininogenspiegels während der Schwangerschaft bei Mensch und Tier die gleiche Tendenz. Eine Beteiligung des Kininogen/Kinin-Systems bei der Schwangerschaft und der Geburt scheint ein allgemeines Phänomen zu sein. Für weitere Studien zur Bedeutung des Kininogen/Kinin-Systems sind diese Tierarten als Modelle geeignet.

Summary. The investigations concern the alterations of the plasma kininogen level of rats and rabbits during gestation. The results obtained with these animals are analogous to man. For this reason rats and rabbits are suitable models for further studies on the importance of the kininogen/kinin-system during pregnancy and delivery.

B. WIEGERSHAUSEN, B. KLAUSCH,
G. HENNIGHAUSEN und R. SOSAT

*Institut für Pharmakologie und Toxikologie der
Universität Rostock (DDR), 20. Juni 1968.*

Effect of Age on the Ascorbic Acid Content of the Liver of *Calotes versicolor*

The important roles that ascorbic acid plays in the aging of rat has been reported earlier¹⁻⁴. It was considered of interest to study the role of ascorbic acid in aging of poikilotherms and to compare the changes with that of mammal. The lizard (garden lizards) *Calotes versicolor* was chosen since it is the terrestrial poikilotherm nearest to the mammal. MOURHOUSE and GURERRANT⁵ reported that ascorbic acid concentration in the liver of rat increases rapidly during the first 3 weeks of extrauterine life, declines sharply during the next 5 weeks and then remains relatively constant. In rat the liver synthesizes the ascorbic acids. In amphibians, reptiles and birds (except Passeriformes) the kidney synthesizes the ascorbic acids (ROY and GUHA⁶). The metabolic function of liver is, however, similar in higher vertebrates. This paper deals with the estimation of ascorbic acid content in the liver of *C. versicolor* of various ages and the comparison of the changes with those of rat.

The male lizards, collected locally during April-November, were weighed and their body length from snout to cloaca was recorded. After killing by neck dislocation, the liver was soaked in filter paper, cleaned off adherent tissues and was immediately transferred to an ice-cooled watch-glass. The ascorbic acid was extracted twice by grinding approximately 0.5 g of liver in 7.5 ml of cold 6% trichloroacetic acid (TCA) in a pre-cooled mortar and pestle. The supernatant obtained by centrifugation at 3000 rpm in a Clay Adams centrifuge, was filtered and used

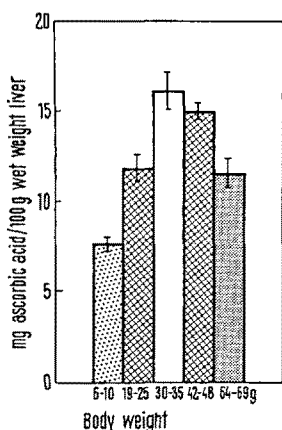
for ascorbic acid estimation by 2,4-dinitrophenyl hydrazine method of ROE⁷. Bromine was used to oxidize ascorbic acid and incubation was done at 57°C for 45 min⁸. The optical density was measured at 540 nm in a U.V.I. Spec. Hilger model H 700/303. The concentration of ascorbic acid in the unknown sample was determined from a standard linear curve.

The concentration of ascorbic acid rises sharply up to the stage when the lizard weighs 30-35 g (Figure). Thereafter the decline starts slowly and the change is gradual. The concentration of ascorbic acid in the liver partly depends on the rate of synthesis in the kidney. In lizard the liver is not a synthesizing organ whereas in rat it is. The changes found therefore, are not exactly similar. Also the requirement of ascorbic acid in the rat is higher than that of lizard, as is evident from the ascorbic acid concentration. In rat liver, the decline in ascorbic acid concentration is sharp, whereas in lizard liver the change is gradual. Some of the changes indicate that the age-related changes in poikilotherms differ from that of homeotherms. Ascorbic acid may play a differential role in the aging of these 2 groups of animals.⁹

Zusammenfassung. Eine altersabhängige Konzentrationsänderung der Ascorbinsäure in der Leber von *Calotes versicolor* wurde festgestellt: Auf einen allmählichen Konzentrationsanstieg erfolgt eine entsprechende Abnahme. Vergleiche mit der Rattenleber wurden durchgeführt.

M. K. MOHANTY and B. K. PATNAIK

*Zoology Department, Ravenshaw College, Cuttack-3 and
Regional College of Education, Bhubaneswar, Orissa
(India), 20 May 1968.*



- 1 M. S. KANUNGO and B. K. PATNAIK, *Biochem. J.* **90**, 637 (1964).
- 2 B. K. PATNAIK and M. S. KANUNGO, *Gerontologia* **10**, 155 (1965).
- 3 B. K. PATNAIK and M. S. KANUNGO, *Biochem. J.* **100**, 59 (1966).
- 4 B. K. PATNAIK, *Enzymologia* **33**, 47 (1967).
- 5 A. L. MOURHOUSE and N. B. GURERRANT, *J. Nutr.* **46**, 551 (1952).
- 6 R. N. ROY and B. C. GUHA, *Nature* **182**, 392 (1958).
- 7 J. H. ROE, *Meth. Biochem. Analysis* **1**, 115 (1954).
- 8 C. P. TEWARY and V. C. PANDEY, *Indian J. Biochem.* **1**, 171 (1964).
- 9 We are indebted to Prof. B. K. BEHURA for providing us with laboratory and other necessary facilities. Furthermore, we owe our gratitude to Prof. M. K. ROUT, Chemistry Dept. for allowing us to use the spectrophotometer.