

Aus der Universitäts-Asthma-Poliklinik der Freien Universität Berlin im Rudolf-Virchow-Krankenhaus (Direktor: Prof. Dr. H. Herxheimer), Deutschland.

DIE WIRKUNG VON BRADYKININ-AEROSOL AUF DIE ATMUNG DES MENSCHEN UND DES MEER- SCHWEINCHENS UND DER EINFLUSS VER- SCHIEDENER SUBSTANZEN AUF DEN EXPERI- MENTELLEN BRADYKININ-BRONCHOSPASMUS

Von

E. STRESEMANN

Intravenös injiziertes Bradykinin führt an der Meerschweinchenlunge im Konzett-Rössler Versuch zu Bronchokonstriktion (*Collier, Holgate, Schachter & Shorley*, 1960; *Konzett & Stürmer*, 1960; *Collier & Shorley*, 1960). Inhalation von Bradykinin-Aerosol ist bei gesunden Versuchspersonen ohne Wirkung auf die Lungenfunktion; bei Asthmatikern führt sie zu einer Senkung der Vitalkapazität (*Herxheimer & Stresemann*, 1961) bzw. zu einer Erhöhung des Atemwiderstandes (*Lecomte & Mitarb.*, 1962). Bei Meerschweinchen lässt sich durch Bradykinin-Inhalation kein experimentelles Asthma erzeugen (*Herxheimer & Stresemann*, 1961). Die zitierten, bisher nur in kurzer Form veröffentlichten Ergebnisse von *Herxheimer & Stresemann* (1961) beruhen auf einem Teil der nachfolgend beschriebenen Untersuchungen.

MATERIAL UND METHODE

Die Tierversuche wurden an Meerschweinchen im Gewicht von 300–400 g durchgeführt. Für die Inhalationsversuche wurden jeweils 2–3 Tiere unter eine auf Schaumgummi ruhende Glasglocke gesetzt, in die der Aerosol eingeleitet wurde (*Herxheimer*, 1952). Vernebelt wurde eine frisch angesetzte, wässrige 0,05 %–2,0 % Lösung von synthetischem Bradykinin. Das für Injektionen ver-

wendete synthetische Bradykinin wurde ebenfalls vor den Versuchen frisch in Aq. dest. gelöst. Bei den Untersuchungen über die Beeinflussung der durch intracardiale Injektionen ausgelösten Bradykinin-Wirkungen durch Phenazon wurde diese Substanz in 10% Lösung gleichzeitig mit Bradykinin intracardial oder 45' vor der Bradykinin-Injektion intramuskulär injiziert. Die Wirkungen des Bradykinin auf die Atmung wurden durch Beobachtung der Atemexkursionen der Tiere festgestellt, entsprechend dem Vorgehen beim experimentellen anaphylaktischen Meerschweinchenasthma (Herxheimer, 1952).

Die experimentellen Untersuchungen über die Bradykininwirkungen am Menschen erfolgten an einem geschlossenen Spirometersystem (Typ Benedict-Roth) mit Nebenschluss zur Einleitung eines Aerosols (Herxheimer, 1949). Gemessen wurde die Vitalkapazität (VK) vor und nach Inhalation einer 0,5% wässrigen Bradykinin-Lösung. Nach Feststellung der Ausgangs-VK (Mittelwert von mindestens 3, meist nicht mehr als $\pm 3\%$ differierenden VK-Bestimmungen) atmete die Versuchsperson den in einem Vernebler¹ erzeugten und durch den Nebenschluss des Spirometers eingeleiteten Bradykinin-Aerosol. Die Inhalationsdauer schwankte je nach der Empfindlichkeit der Pat. zwischen 20 und 100 Sek., jedoch wurden in einigen Fällen auch kürzere und längere Inhalationszeiten verwendet.

Die Untersuchungen wurden an 7 Gesunden und an 53 chronischen Bronchialasthmatikern durchgeführt, deren Asthma sich in einem "steady state" befand. Bei der Prüfung von Bradykinin-Antagonisten (Phenazon, Aminophenazon, Phenylbutazon, Acetylsalicylsäure, Atropin, Mepyramin und Flufenamsäure² erhielten die Versuchspersonen die betreffende Substanz oral 1 Stunde vor der Bradykinin-Inhalation. Es wurde ferner geprüft, ob die Inhalation eines Bradykinin-Aerosols zu Toleranz führt, wenn sie in kurzen Abständen oder in längeren Zeitintervallen wiederholt wird. Diese Untersuchungen wurden in zwei Versuchsreihen durchgeführt. In der ersten Reihe wurden die Inhalationen am gleichen Tage mehrmals wiederholt, und zwar gewöhnlich 25–30 Min. nachdem die Vitalkapazität wieder ihren Ausgangswert erreicht hatte. In der zweiten Reihe betrug das Intervall zwischen den einzelnen Inhalationen mehrere Tage bis Wochen. Sank z.B. die Vitalkapazität bei der ersten Inhalation um 10 % ab, bei der zweiten um 5 % und bei der dritten überhaupt nicht, so wurde Toleranz angenommen, ebenso wenn z.B. eine Senkung der VK von 10 % zunächst nach einer Inhalation von 30" Bradykinin, bei der zweiten Inhalation nur mit 78" und bei der dritten nur mit 200" Bradykinin zu erzielen war. An den Versuchstagen standen die Asthmatiker nicht unter dem Einfluss von bronchuserweiternden Medikamenten. Das in Wasser gelöste 0,5 % Bradykinin wurde zwischen den Versuchen gefroren aufbewahrt. Ein Wirkungsverlust wurde nicht beobachtet.

¹ Lew-Lab Vernebler (Fa. Lewis Ltd., Leeds, England).

² N-(α , α , α -trifluoro-*m*-tolyl) anthranilsäure, eine von Fa. Parke, Davis & Co. entwickelte Substanz mit antipyretischen Eigenschaften (Winder & Mitarb., 1963).

ERGEBNISSE

Bradykinin-Aerosol führte in 31 Versuchen bei Meerschweinchen in keiner der verwendeten Konzentrationen zu Dyspnoe, auch wenn die Inhalation einer 2 % Lösung auf 800 Sek. ausgedehnt wurde. Die Tiere zeigten während und nach der Inhalation normales Verhalten. Die intraperitoneale Injektion von Bradykinin, die bei 7 Meerschweinchen in Dosen von 1 bis 3 mg/kg vorgenommen wurde, führte ebenfalls bei keinem Tier zu Dyspnoe. Die einzige Reaktion bestand darin, dass die Meerschweinchen während etwa $\frac{1}{2}$ Min. nach der intraperitonealen Injektion unruhig hüpfen, was durch einen örtlichen Schmerz nach der Bradykinin-Injektion ausgelöst worden sein könnte. Danach verhielten sich die Tiere wieder völlig unauffällig. Im Gegensatz hierzu führte die intracardiale Injektion bei allen Meerschweinchen zu asthmatischer Dyspnoe, wenn die Bradykinin-Dosis über 0,02 mg/kg lag. Unterhalb dieser Dosis trat Dyspnoe nur bei einem Teil der Tiere auf. (Table 1). Einzelne Tiere kollabierten unmittelbar im Anschluss an die intracardiale Injektion und wurden dyspnoisch bzw. apnoisch, richteten sich aber innerhalb von ca. 2 Min. wieder auf. Die Dyspnoe klang bei vielen Tieren erst nach

TABELLE 1

Die Wirkung von intracardialer Bradykinin-Injektion bei Meerschweinchen.

Bradykinin-Dosis mg/kg	Gesamtzahl der Tiere	Zahl der Tiere	
		mit Dyspnoe	ohne Reaktion
0,001	5	1	4
0,002	1	0	1
0,005	11	3	8
0,01	9	6	3
0,015	7	6	1
0,02	3	3	0
0,1	3	3	0
0,25	3	3	0
0,5	1	1	0
2,0	1	1	0

etwa 15 Min. wieder ab. Vermehrter Stuhl- oder Urinabgang wurde in dieser Zeit nicht beobachtet.

19 Meerschweinchen erhielten 0,25 mg bzw. 0,2 mg/kg Bradykinin intracardial, zusammen mit oder nach vorhergehender intramuskulärer Injektion von 0,025 g bis 0,2 g/kg Phenazon. In diesen Versuchen unterdrückte Phenazon die Dyspnoe der Tiere in 18 Fällen ganz oder weitgehend bei Verwendung einer Bradykinin-Dosis, die bei allen Kontrollen Dyspnoe erzeugt hatte (Table 2).

Bei 7 gesunden Versuchspersonen kam es auch nach über 5 Min. fortgesetzter Inhalation von 0,5 % Bradykinin-Aerosol nicht zu einer Abnahme der VK. Desgleichen bewirkte die innerhalb von ca. 10 Min. langsam durchgeführte intravenöse Injektion von 5 resp. 3 γ /kg Bradykinin bei 2 gesunden Versuchspersonen keine Änderung der VK und keine nennenswerte Änderung von Puls und Blutdruckwerten.

Bei 53 chronischen Asthmatikern führte die Bradykinin-Inhalation zu einem Abfall der VK von 14 % (Mittelwert),

TABELLE 2

Die Wirkung von Phenazon auf den durch intracardiale Injektion ausgelösten Bronchospasmus des Meerschweinchens. (s. Text).

Phenazon-Dosis g/kg	Bradykinin-Dosis mg/kg	Gesamtzahl der Tiere	Zahl der Tiere	
			mit Dyspnoe	ohne Reaktion
0,025	0,2	5	3	2
0,05	0,2	8	2	6
0,1	0,25	3	0	3
0,2	0,25	3	0	3

TABELLE 3

Einfluss der Bradykinin-Inhalation auf die Vitalkapazität von 53 Bronchialasthmatikern.

Gesamtzahl der Versuche	Senkung der Vitalkapazität (Mittelwert)	Streuung der Einzelwerte	σ	P
307	14 %	0-47 %	8,7	< 0,0005

TABELLE 3a

Einfluss der Bradykinin-Inhalation auf die Vitalkapazität von 48 Bronchialasthmatikern mit einer Senkung der Vitalkapazität von 8 % und mehr nach Bradykinin-Inhalation.

Gesamtzahl der Versuche	Senkung der Vitalkapazität (Mittelwert)	Streuung der Einzelwerte	σ	P
220	17 %	8-47 %	7,6	$< 0,0005$

bei einer starken Streuung der Einzelwerte (0-47 %) ($P < 0,0005$) (Table 3). Eliminiert man aus diesem Resultat alle Werte bis zu 8 % in der vorsichtigen Annahme, dass eine Abnahme der VK bis zu 8 % möglicherweise in Einzelfällen noch im Bereich der spontanen Schwankungen dieser Untersuchungen liegt, so errechnet sich aus den übrigen 220 Versuchen ein VK-Abfall von 17 % ($P < 0,0005$) (Table 3a). Die für diese Senkungen der VK erforderlichen Bradykininmengen variierten erheblich; einige Patienten reagierten schon nach wenigen Sekunden der Inhalation mit starkem Bronchospasmus, einzelne andere vertrugen die Inhalation reaktionslos, während

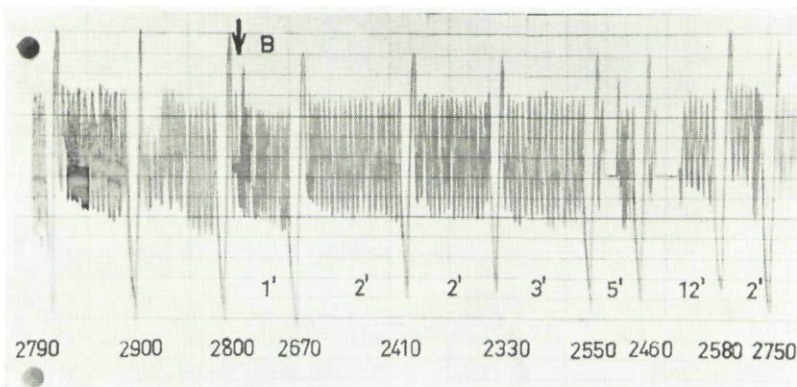


Abb. 1.

Vitalkapazität eines chronischen Asthmikers vor und nach Inhalation von 0,5 % Bradykinin während 20 sec.
 Vitalkapazitätsangaben in ccm. Bei ↓ Einatmung des Bradykinin-Aerosols.
 Messung der VK in den auf dem Spirogramm bezeichneten Abständen.

TABELLE

Die Wirkung verschiedener Substanzen auf den Bradykinin-

		Phenazon		Aminophenazon		
		Dosis in g	1,0	2,0	0,6 u. 1,2	1,5 u. 2,1
Bradykinin-induzierte VK-Senkung	{ vor Applikation der Substanz 1 Std. nach Applika- tion der Substanz	$\bar{x}$	22	16,2	16,2	18,6
		$\bar{x}$	16,2	13,8	13,5	13,1
		$\bar{x}-\bar{x}_1$	5,8	2,4	2,7	5,5
		n	6	6	14	13
		σ_{Δ}	8,3	6,1	6,1	7,6
		P	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01

Erläuterung: $\bar{x}$ und $\bar{x}_1$ = VK-Senkung in % des VK-Ausgangswertes.

σ_{Δ} = Standardabweichung von $\bar{x}-\bar{x}_1$.

sich bei der Mehrzahl der Kranken, nämlich in ca. 4/5 der Fälle, nach etwa 15–100 Sek. eine Senkung der VK zeigte, die in den meisten Fällen nach 5 Min. ihren Höhepunkt hatte und nach 20–25 Min. wieder völlig abgeklungen war. Mit 2 % Isopropylnoradrenalin-Inhalation konnte der Bradykinin-induzierte Bronchospasmus in allen Fällen innerhalb von ca. 1. Min. aufgehoben werden. (s. Abb. 1).

Bei der Prüfung der Wirkung verschiedener Pharmaka auf

TABELLE

Die Wirkung von verschiedenen antipyretischen Substanzen, von Mepyramin

	Phenazon			Aminophenazon			Phenylbutazon	
Dosis in g	0,5	1,0	2,0	0,6	1,5	1,8	0,4	1,0
$\bar{x}$	12	10	12	8	13	11	4	5
n	29	31	7	25	13	18	9	17
σ	8,4	8,5	4,1	3,8	4,9	7,4	3,3	3,2
P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,005	<0,001

Erläuterung: $\bar{x}$ = Mittelwert der VK-Steigerung in %.

4

Bronchospasmus von chronischen Bronchialasthmatikern.

Phenylbutazon	Acetylsalicylsäure	Flufenamsäure		Mepyramin	Atropin	
1,0	2,1	0,1	0,2	0,4	2,0	2,5
19	21	20	18	17,4	17,7	17,6
12,7	17	12	13	11,8	7,7	10,2
6,3	4,0	8,0	5,0	5,6	10,0	7,4
10	6	4	14	13	16	5
5	3	4,3	7,4	8,6	1,6	1,3
<0,005	<0,02	<0,025	<0,025	<0,02	<0,001	<0,01

den Bradykinin-induzierten Bronchospasmus des Asthmatikers hatte Atropin den stärksten abschwächenden Effekt. Die Senkung der VK nach Bradykinin war unter 2 mg Atropin um mehr als 50 % geringer als vor Einnahme dieses Medikamentes ($P < 0,001$) (Table 4). Ein solcher Einfluss auf den Bradykinin-Effekt war mit keiner der übrigen Substanzen zu erzielen. Phenylbutazon, Mepyramin, Acetylsalicylsäure sowie Aminophenazon und Flufenamsäure in hohen Dosen schwäch-

5

und von Atropin auf die Vitalkapazität von chronischen Asthmatikern.

Acetylsalicylsäure			Flufenamsäure			Mepyramin	Atropin	
0,9	1,5	2,1	0,05	0,1	0,2	0,4	2,0	2,5
14	10	7	7	9	10	7,7	12,2	19
8	5	10	13	4	21	13	16	5
4,7	7,7	6,1	8	2,2	7,4	7,2	8,8	10,3
<0,0005	<0,025	<0,005	<0,01	<0,01	<0,001	<0,005	<0,0005	<0,01

ten den VK-Abfall nach Bradykinin-Inhalation nur um etwa 20–30 % ab, z.T. mit einem geringen Grad statistischer Signifikanz; Phenazon war nicht signifikant wirksam (Table 4).

Unabhängig von der Feststellung des Bradykinin-Effektes ergab sich aus der Versuchsanordnung, dass Atropin in den verwendeten Dosen eine signifikante Steigerungswirkung auf die VK der Asthmatiker hatte. Unter 2,5 mg war dieser Effekt mit 19 % besonders ausgeprägt, doch ist dieses Ergebnis wegen der relativ kleinen Zahl von Probanden statistisch nicht so stark gesichert ($P < 0,01$), wie das mit 2,0 mg Atropin erzielte ($P < 0,0005$) (Table 5). Auch mit Mepyramin liess sich in diesem Versuchen die VK der Asthmatiker signifikant steigern. ($P < 0,005$). Das gleiche gilt für die verwendeten

TABELLE 6
Mehrmalige Bradykinin-Inhalation am gleichen Tage.
(Fall 1–19)

Pat.	Nr.	Datum	Bradykinin Aerosol in Sek.	Senkung der VK in %	Pat.	Nr.	Datum	Bradykinin Aerosol in Sek.	Senkung der VK in %
F	1	15. 5.61	10	24	Rei	4	11.10.61	15	9
			10	18				30	9
			10	15				30	9
			10	12				100	11
								100	4
El	2	28. 5.62	30	15	U	6	19. 6.62	20	16
			30	9				20	13
			30	0				20	11
T	3	26. 3.62	60	13	Dra	7	5. 3.62	10	15
			60	14				10	15
			60	7				10	11
			60	6					
Sp	5	23. 2.62			Ph.	8	14. 3.62	15	10
			20	14				15	7
			20	8				15	6
			20	8				15	5
			50	5				15	6

TABELLE 6

(Fortsetzung)

*Mehrmalige Bradykinin-Inhalation am gleichen Tage.**(Fall 1-19).*

Pat.	Nr.	Datum	Bradykinin Aerosol in Sek.	Senkung der VK in %	Pat.	Nr.	Datum	Bradykinin Aerosol in Sek.	Senkung der VK in %
Wi	9	25. 4.62	20	5	Dra	15	26. 2.62	20	18
			20	7				20	7
			20	7				20	16
Z	10	22. 2.62	50	10	Rei	16	26. 2.62	50	14
			50	9				50	14
			50	11				50	21
H	11	9. 4.62	15	18				50	13
			15	16	W.	17	3. 6.61	35	12
			15	12				35	27
			15	14				35	18
We	12	5. 3.62	45	24	Pa	18	25. 4. 62	20	7
			45	14				20	14
			45	14				20	19
			45	17					
Sch	13	27. 4.62	20	9	Ro	19*	9. 5.62	5	12
			20	3				5	12
			20	3				5	16
			20	5				5	19
								5	21
So	14	28. 5.61	10	13					
			10	7					
			10	10					

* inhalierte nur 0,125% Bradykinin
Aerosol.

Antipyretika, die sämtlich einen signifikanten Steigerungseffekt auf die Vitalkapazität der Patienten hatten (Table 5).

Bei mehrfacher Wiederholung der Bradykinin-Inhalation am gleichen Tage (Table 6), die an 19 Patienten durchgeführt wurde, bestand in den Fällen 1-8 eine abnehmende Tendenz der Reagibilität gegen Bradykinin. Vergleicht man in diesen Fällen die Mittelwerte der VK-Senkungen nach der ersten und nach der letzten Bradykinin-Inhalation, so ist die

Abnahme der Reagibilität hochsignifikant ($P < 0,002$) (Tab. 6a). Dieses Ergebnis lässt sich aber bei gleicher Prüfung der VK-Senkungen des gesamten Kollektivs der 19 Patienten nicht finden; der Vergleich der Mittelwerte des 1. und des 3. Versuches lässt nur eine scheinbare geringe Abnahme der Reagibilität gegenüber Bradykinin erkennen. ($P > 0,1$) (Tab. 6b). Bei 11 Patienten besteht also sicher keine Abnahme der Reagibilität, bei drei von diesen (Fall 17–19) ist sogar möglicherweise eine Steigerung der Reagibilität eingetreten.

In der zweiten Versuchsreihe (Tab. 7), bei der das Intervall zwischen den Bradykinin-Inhalationen Tage bis Wochen betrug, war das Verhalten der Vp. noch unregelmässiger. In Fall 20 und 21, 25–27 bestand eine deutliche Abschwächung der VK-Senkung nach gleichen bzw. nach steigenden Dosen Bradykinin. Bei Vp. 24 trat am 25.4., die Vp. 25 am 4.5. und Vp. 26

TABELLE 6a.

VK-Senkung von Asthmatikern nach der ersten sowie nach der letzten einer Reihe kurzfristig wiederholter Bradykinin-Inhalationen bei 8 Fällen.

	VK nach der 1. Bradykinin-Inhalation	VK nach der 3. Bradykinin-Inhalation
$\bar{x}$	14,5	6,9
σ	4,3	3,9
P	für die Differenz der Mittelwerte $< 0,002$	

TABELLE 6b.

VK-Senkung nach der ersten sowie nach der dritten einer Reihe kurzfristig wiederholter Bradykinin-Inhalationen bei 18 Asthmatikern, einschliesslich der Fälle von Tabelle 6a.

	VK nach der 1. Bradykinin-Inhalation	VK nach der 3. Bradykinin-Inhalation
$\bar{x}$	13,1	10,8
σ	4,89	5,47
P	für die Differenz der Mittelwerte $> 0,1$	

Erläuterung: $\bar{x}$ = Mittelwert der VK-Senkung in % des Ausgangswertes.

TABELLE 7
Bradykinin-Inhalation in mehrtägigen bis mehrwöchigen Abständen.
(Fall 20-46)

Pat.	Nr.	Datum	Bradykinin Aerosol in Sek.	Senkung der VK in %	Pat.	Nr.	Datum	Bradykinin Aerosol in Sek.	Senkung der VK in %
W	20	1. 6.61	35	24			18. 5.61	30	12
		6. 6.61	35	9			25. 5.61	30	21
		7. 6.61	35	9			18.10.61	30	20
		12. 6.61	35	11			26.10.61	30	10
		13. 6.61	35	6			2.11.61	30	15
Wi	21	18.10.61	45	13			2.12.61	200	11
		25.10.61	45	10			9.12.61	250	8
		1.11.61	150	10			2. 2.62	250	3
		8.11.61	150	5			7. 2.62	130	11
Rau	22	11.10.61	15	8			4. 5.62	100	40
		12.10.61	130	9			7. 5.62	20	11
		16.10.61	430	14			25. 5.62	20	8
		7. 2.62	100	9	Pa	26	23.10.61	45	20
		27. 6.62	120	16			1.11.61	45	28
		3. 7.62	100	11			9.11.61	220	14
		5. 7.62	300	13			6.12.61	250	10
							13.12.61	300	18
Ko	23	16. 3.61	15	11			8. 2.62	300	15
		22. 3.61	30	41			14. 2.62	300	9
		29. 3.61	30	28			30. 4.62	15	6
		7. 4.61	30	44			29. 5.62	20	12
		8. 5.61	20	22			30. 5.62	20	9
		18.12.61	160	13			6. 6.62	30	12
		5. 2.62	160	9			13. 6.62	30	13
R	24	23. 3.61	20	13			16. 6.62	30	9
		5. 4.61	20	9			20. 6.62	30	5
		26. 4.61	80	28			25. 6.62	40	8
		3. 5.61	80	17			28. 6.62	50	12
		8. 5.61	80	26	K	27	10. 5.61	20	15
		23. 9.61	80	7			17. 5.61	20	9
		6.10.61	120	12			24. 5.61	20	15
		25. 4.62	30	39			27. 5.61	20	10
E	25	5. 5.61	20	21			1. 6.61	30	18
		10. 5.61	20	30			30. 9.61	25	11
		15. 5.61	20	14			14.10.61	50	11

TABELLE 7

(Fortsetzung)

Bradykinin-Inhalation in mehrtätigen bis mehrwöchigen Abständen.

Pat.	Nr.	Datum	Bradykinin Aerosol in Sek.	Senkung der VK in %	Pat.	Nr.	Datum	Bradykinin Aerosol in Sek.	Senkung der VK in %
		21.10.61	50	26	F	32	23. 3.61	10	29
		28.10.61	50	16			30. 3.61	10	26
		4.12.61	50	8			10. 4.61	10	28
		7.12.61	50	17			3. 5.61	10	30
		24. 2.62	50	11			4. 5.61	10	11
							5. 5.61	10	12
U	28	22. 3.61	15	13			9. 5.61	10	26
		29. 3.61	15	12			10. 5.61	10	22
		16. 5.61	45	12			13. 5.61	10	4
		10. 2.62	130	48			18. 5.61	10	18
		17. 4.62	90	28					
		4. 5.62	20	22	N	33	15. 3.61	15	33
		12. 6.62	20	12			22. 3.61	15	37
		13. 6.62	20	15			5. 4.61	15	29
		22. 6.62	20	19			9. 5.61	15	24
		27. 6.62	20	12					
		2. 7.62	20	18	G	34	22. 3.61	60	11
							29. 3.61	60	7
Z	29	12. 5.61	15	11			7. 4.61	60	15
		17. 5.61	25	13			12. 5.61	60	14
		24. 5.61	50	10					
		8.12.61	50	13					
		26. 2.62	50	26	Ke	35	17. 3.61	20	18
		19. 3.62	50	28			6. 4.61	20	13
							20. 4.61	20	25
P	30	15. 3.61	5	16					
		20. 3.61	5	13	Bu	36	18. 3.61	30	22
		27. 3.61	5	26			25. 3.61	30	21
		6. 4.61	20	29			8. 4.61	30	21
		21. 4.61	20	22			15. 4.61	30	10
		22. 4.61	20	28			22. 4.61	30	14
		26. 4.61	20	25			6. 5.61	30	31
							13. 5.61	30	8
H	31	17. 3.61	40	22			27. 5.61	30	24
		23. 3.61	40	10			23. 9.61	30	21
		5. 4.61	40	23			7.10.61	30	19
		12. 5.61	40	24			21.10.61	30	28

TABELLE 7
(Fortsetzung)*Bradykinin-Inhalation in mehrtägigen bis mehrwöchigen Abständen.*

Pat.	Nr.	Datum	Bradykinin Aerosol in Sek.	Senkung der VK in %	Pat.	Nr.	Datum	Bradykinin Aerosol in Sek.	Senkung der VK in %
M	37	11.10.61	15	25			20. 6.62	20	19
		13.10.61	15	16			22. 6.62	20	19
		19.10.61	15	23			2. 7.62	20	19
		23.11.61	15	22					
		15.12.61	15	20	L	43	6. 6.62	10	13
							7. 6.62	10	5
T	38	3.10.61	90	17			8. 6.62	30	14
		26. 3.62	60	13			12. 6.62	30	17
		28. 3.62	60	8			13. 6.62	30	24
		9. 4.62	60	21			18. 6.62	15	14
							22. 6.62	15	47
W	39	23.10.61	45	24					
		30.10.61	45	24	Ro	44	24. 1.62	20	28
		22. 1.62	45	24			29. 1.62	5	27
							3. 5.62	5*	18
Rei	40	16.10.61	15	16					
		19.10.61	15	14	Ki	45	18. 7.62	40	11
		6.12.61	15	20			19. 7.62	40	18
		14.12.61	15	12			20. 7.62	40	19
		19. 2.61	15	10			23. 7.62	40	20
							24. 7.62	30	26
St	41	9. 2.62	100	8					
		2. 5.62	130	0	Dra	46	26. 2.62	20	18
		4. 5.62	100	10			1. 3.62	20	16
							5. 3.62	10	15
Pe	42	1. 6.62	10	9			14. 3.62	10	24
		6. 6.62	10	21					
		13. 6.62	10	7					

* inhalierte 0,125% Bradykinin

am 30.4. nach einer Pause von 2–6 Monaten wieder eine viel grössere Empfindlichkeit gegenüber Bradykinin auf, sodass eine etwa vorher erworbene Toleranz in der langen Pause verloren gegangen zu sein scheint. Bei Vp. 26 kam es aber danach, zwischen dem 30.4. und 28.6., abermals, und zwar diesmal spontan, zu verringerter Bradykinin-Empfindlichkeit. Im Gegensatz hierzu reagierte Vp 23 nach einer Pause von 7

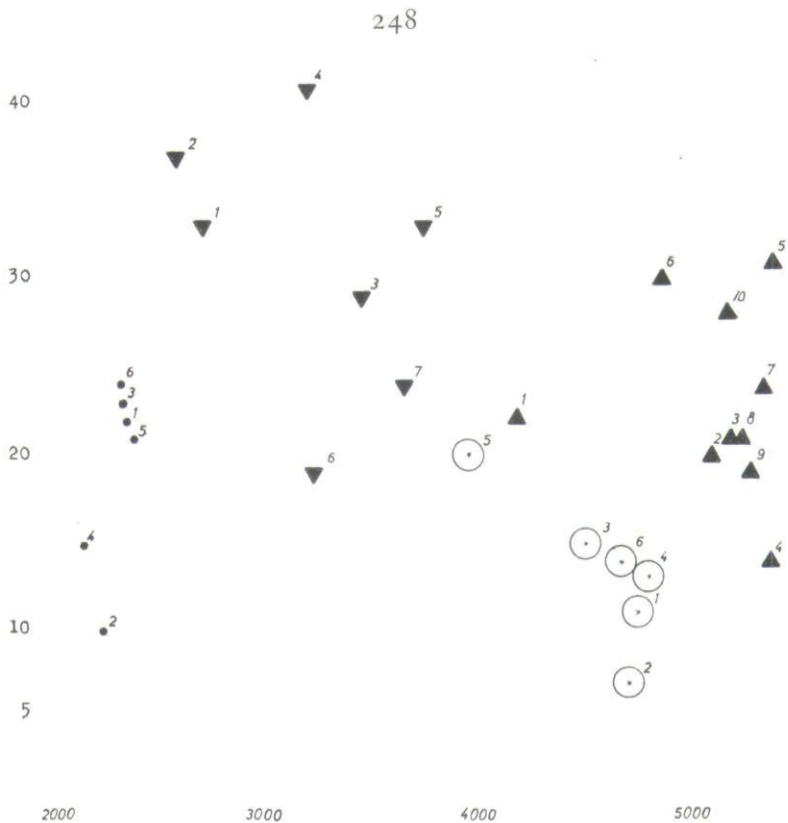


Abb. 2.

Beziehung zwischen dem Ausgangswert der VK und dem Abfall der VK nach Bradykinin-Inhalation bei 4 chron. Asthmatikern.

Abszisse: Ausgangs-VK in ccm.

Ordinate: Reduktion der VK unter Bradykinin-Inhalation in %. Die Ziffern an den Symbolen für die einzelnen Kranken bedeuten die Reihenfolge der Versuche. Bradykinin-Inhalationsdauer für den gleichen Pat. für alle Versuche identisch.

Monaten viel weniger stark auf Bradykinin als vorher. Die anderen Vp. 27-46 zeigten keine wesentlichen Veränderungen ihrer Reaktion. Nur einzelne Werte fallen aus einer mehr oder weniger gleichmässigen Reihe von VK-Senkungen in den Fällen 27, 32, 36 und 41-43 heraus. In dieser Versuchsreihe lässt sich also eine Abschwächung der Bradykininwirkung nur bei 5 von 27 Patienten vermuten.

Eine Abhängigkeit der Bradykininwirkung vom Befinden der Patienten, gemessen an der VK, liess sich nicht feststellen. Dies hätte in vielen Fällen eine Erklärung für die beobachteten Wirkungsunterschiede geben können. In Abb. 2 ist die Reihenfolge von mehreren in Abständen von Tagen wiederholten Bradykinin-Inhalationen bei 4 Asthmatikern dargestellt und die VK der Pat. vor dem Versuch in Beziehung zu dem Grad der VK-Senkung nach Bradykinin-Inhalation gesetzt.

In einem der dargestellten Fälle war die niedrigste Ausgangs-VK mit dem prozentual stärksten Abfall nach Bradykinin-Inhalation verbunden; im Gegensatz hierzu war in einem anderen Fall die höchste Ausgangs-VK des Patienten von 5380 ccm mit der stärksten bei ihm ausgelösten Reduktion der VK von 31 % nach Bradykinin verbunden. Es bestand ferner bei diesen Kranken keine Beziehung zwischen den beobachteten Empfindlichkeitsschwankungen und der numerischen Folge der Inhalationen.

DISKUSSION

Collier, Holgate, Schachter & Shorley (1959, 1960) sowie *Konzett & Stürmer* (1960) haben eine bronchokonstriktorische Wirkung von Bradykinin am Meerschweinchen experimentell nachgewiesen. Dieses Polypeptid gehört zu den wirksamsten körpereigenen Substanzen (*Elliott, Horton & Lewis*, 1960; *Cerletti, Konzett & Stürmer*, 1961) und steht in seiner Vorstufe als Bradykininogen, aus dem es durch Einwirkung von esteratisch-proteolytischen Fermenten gebildet werden kann, wahrscheinlich jeder Körperzelle zur Verfügung (*Lewis* 1960).

Im Gegensatz zu der bronchokonstriktorischen Wirkung des Bradykinin am Meerschweinchen im Konzett-Rössler Versuch (*Collier & Mitarb.*, 1959, 1960, *Konzett & Mitarb.*, 1960) und auf die nach Betupfen der Pleura mit Bradykinin auslösbare Lungenstarre (*Collier*, 1963), liess sich in den vorliegenden Untersuchungen weder durch die Inhalation von Bradykinin, auch in hoher Konzentration, noch durch intra-

peritoneale Injektionen Bronchialspasmus bei Meerschweinchen hervorrufen. Letztere Beobachtung ist von *Collier & Shorley* (1961) bestätigt worden. Diese Feststellungen könnten durch das vermehrte Auftreten von Peptidasen im Bereich der Bronchialschleimhaut und des Peritoneums erklärt werden, jedoch ist das reichliche Vorkommen von Kininasen bisher nur im Serum von Meerschweinchen nachgewiesen worden (*Schachter*, 1960).

Der Antagonismus von analgetisch-antipyretischen Substanzen vom Typ der Pyrazole, von Acetylsalicylsäure und Flufenamsäure gegenüber Bradykinin an der Meerschweinchenlunge im Konzett-Rössler Versuch ist durch *Collier, Holgate, Schachter & Shorley* (1960), *Collier & Shorley* (1960), *Bhoola, Collier, Schachter & Shorley* (1962) beschrieben worden. In den Untersuchungen von *Collier* (1963) unterdrückte eine Dosis von 8 mg/kg Aminophenazon und Phenazon die minimale am Bronchus wirksame Dosis Bradykinin; dies dürfte in Parallele zu unserer Feststellung stehen, dass am Meerschweinchen 100 und 200 mg/kg Phenazon gegenüber der 10-fachen Bradykinin-Dosis antagonistisch wirksam waren, welche bei allen Kontrolltieren Asthma auslöste. Nach *Collier* (1963) handelt es sich bei diesen Wirkungen um einen spezifischen und in gewissem Umfang kompetitiven Antagonismus. *Collier* (1963) hält es für möglich, dass Bradykinin eine Rolle bei der Auslösung des anaphylaktischen Bronchospasmus des Meerschweinchens spielt, was durch den experimentellen Nachweis einer Freisetzung von Bradykinin in der Lunge des anaphylaktischen Meerschweinchens (*Brocklehurst & Lahiri*, 1962) wahrscheinlich gemacht wird.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen am Meerschweinchen, löste die Inhalation von Bradykinin bei Asthmatikern Bronchospasmus aus. Gesunde Versuchspersonen reagieren nicht mit Bronchospasmus, wie auch die Untersuchungen von *Lecomte & Mitarb.* (1962) bestätigt haben. Die Reaktion der Asthmatiker auf die Bradykinin-Inhalation war nur bei wenigen Patienten nicht auslösbar und kann daher als ein Zeichen besonderer Empfindlichkeit des Bronchialsystems dieser Kran-

ken gegen Bradykinin gewertet werden. Ob diese Empfindlichkeit nur den Bronchialasthmatiker kennzeichnet, oder ob sie auch bei anderen Erkrankungen angetroffen wird, wissen wir bisher nicht. Es liess sich feststellen, dass der Verlauf der Bradykinin-Reaktion am Bronchialsystem der Asthmatiker verglichen mit der Reaktion nach der Histamin-Inhalation deutlich verzögert war. Nach Einatmung eines Histamin-Aerosols stellt sich bei Asthmatikern in sehr vielen Fällen ein prompter Bronchospasmus ein, der nicht selten noch während der Inhalation so heftig ist, dass die Verneblung von Histamin abgebrochen werden muss. Dies war in unseren Untersuchungen bei der Bradykinin-Inhalation fast nie der Fall, da der Bronchospasmus nach Beendigung der Inhalation, meist erst innerhalb von 5 Min., seinen Höhepunkt erreichte. Der zeitliche Verlauf der Bradykinin-Reaktion am Bronchialsystem des Asthmatikers in Beziehung zur Histamin-Reaktion ähnelt daher dem Verlauf der Wirkungen dieser Stoffe im Schultz-Dale'schen Versuch am Meerschweinchen-Ileum.

In beiden Versuchsreihen trat bei einem Teil der Patienten im Verlauf von Versuchswiederholungen eine Abnahme der bronchokonstriktorischen Wirkung des Bradykinin auf. In einigen dieser Fälle war die Abnahme der bronchokonstriktorischen Wirkung von Versuch zu Versuch nicht progressiv, sondern war nur aus dem gesamten Verlauf einer Versuchsreihe erkennbar, da die aufeinanderfolgenden Einzelversuche sowohl stärkere wie schwächere Bradykininwirkungen ergaben. Diese Feststellungen lassen an die Möglichkeit der Entwicklung von Toleranz gegen Bradykinin-Inhalation denken. Eine solche Entwicklung könnte durch das vermehrte Auftreten von Fermenten erklärt werden, die das eingeatmete Bradykinin inaktivieren (Kininasen, „Anti-Bradykinine“). *Waalder* (1961) fand an der perfundierten Lunge des Hundes eine rasch eintretende Tachyphylaxie gegen Bradykinin, *Elliot, Horton & Lewis* (1960) Toleranz gegen den durch Bradykinin ausgelösten Schmerz an der eröffneten Kantharidenblase. In unseren Untersuchungen entwickelte sich jedoch nur bei einem Teil der Patienten eine zunehmende Abschwächung der Rea-

gibilität gegenüber Bradykinin. Von den Patienten der zweiten Versuchsreihe wurden drei wieder Bradykinin-empfindlich, wenn die Inhalation nach langer Pause wiederholt wurde. In anderen Fällen wurde aber eine solche Empfindlichkeitszunahme nach langer Pause nicht beobachtet. In einigen wenigen Fällen nahm die Bradykinin-Empfindlichkeit sogar zu. Dies unterschiedliche Verhalten wirft die Frage auf, ob das Auftreten von Toleranz überhaupt angenommen werden kann. Es besteht die Möglichkeit, dass die Schwankungen der Reaktion gegenüber Bradykinin auf dem Zusammenspiel vieler Faktoren beruhen und die Entwicklung von Toleranz in einigen Fällen vortäuschen. Obwohl dies erwogen werden muss, kann nicht ausgeschlossen werden, dass zumindest in einigen Fällen Toleranz auftritt. Eine Entscheidung hierüber ist aus unseren Versuchen nicht zu treffen.

Der Zustand der Patienten, gemessen an ihrer VK, stand nicht in Beziehung zum Grade der VK-Senkungen nach Bradykinin-Inhalation. Dies wird auch daraus ersichtlich, dass sich bei den mehrfach am gleichen Tage wiederholten Versuchen Änderungen der Empfindlichkeit ergaben, obwohl der Zustand der Patienten während dieser Zeit unverändert blieb. Dies spricht gegen eine ursächliche Beteiligung des Bradykinins an dem Zustandekommen des asthmatischen Beschwerdekompleses.

In den vorliegenden Untersuchungen war ein gewisser, statistisch aber nicht sehr stark gesicherter Einfluss von Aminophenazon und Flufenamsäure in hoher Dosierung, sowie von Phenylbutazon und Acetylsalicylsäure – nicht jedoch von Phenazon – gegenüber dem Bradykinin-Bronchospasmus nachweisbar. Die Signifikanz dieses Resultates liess sich auf Grund der ersten, an einer kleinen Patientenzahl gewonnenen Ergebnisse (*Herxheimer & Stresemann, 1961*) nicht erkennen und ist von uns früher in Zweifel gezogen worden. Auch nach den vorliegenden Ergebnissen auf Grund der erweiterten Zahl von Patienten lässt sich nicht folgern, dass es sich bei den beobachteten Hemm-Effekten auf den Bradykinin-induzierten Bronchospasmus des Asthmatikers um einen spezifischen Antago-

nismus der analgetisch-antipyretisch wirksamen Substanzen gegenüber dem Bradykinin-Effekt beim Asthmatiker handelt.

Die Gründe hierfür sind folgende: Phenazon war in unseren Untersuchungen unwirksam in der Unterdrückung des Bradykinin-Effektes am Asthmatiker, obwohl seine Wirksamkeit im Tierexperiment am Lungenpräparat der von Aminophenazon und Acetylsalicylsäure vergleichbar ist. (*Collier & Shorley* 1960, *Collier*, 1963). Ferner war die Hemmwirkung von Aminophenazon, Phenylbutazon, Acetylsalicylsäure und Flufenamsäure gegenüber dem Bradykinin-Bronchospasmus sehr unvollständig. Atropin und Mepyramin, welche tierexperimentell ohne antagonistische Wirkung gegenüber Bradykinin sind (*Collier*, 1963), hatten in unseren Untersuchungen signifikante Hemmwirkungen gegenüber dem Bradykinin-Bronchospasmus. Atropin bewirkte sogar den stärksten in diesen Untersuchungen beobachteten Hemmeffekt. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse muss ferner berücksichtigt werden, dass unsere Untersuchungen über die Entwicklung von Toleranz nach wiederholten Bradykinin-Inhalationen gezeigt haben, dass die VK-Senkungen nach Bradykinin bei kurzfristiger Wiederholung der Inhalation erheblich abnehmen können. Diese Feststellung schränkt aber die Bedeutung der beobachteten pharmakologischen Effekte auf den Bradykinin-induzierten Bronchospasmus des Asthmatikers ein, selbst wenn die Beobachtung einer Wirkungsabschwächung von wiederholter Bradykinin-Inhalation nur für einen Teil der Fälle gültig ist. Aber auch wenn man davon ausgeht, dass bei den Untersuchungen über die pharmakologische Beeinflussung des Bradykinin-Bronchospasmus des Asthmatikers keine spontane Wirkungsabschwächung bei der wiederholten Bradykinin-Inhalation bestanden hat, entsprechend dem Ergebnis an dem gesamten Kollektiv unserer Asthmatiker, so kann es sich doch bei den beobachteten pharmakologischen Wirkungen der verschiedenen Substanzen nur um unspezifische Effekte gegenüber dem Bradykinin-induzierten Bronchospasmus gehandelt haben. Alle in diesen Untersuchungen verwendeten Pharmaka führen beim chronischen Bronchialasthmatiker zu einer Steigerung der VK, vermutlich

vermittels einer unspezifischen erschlaffenden Wirkung auf die Bronchialmuskulatur (Tab. 5) (*Herxheimer & Stresemann*, 1961; *Stresemann*, 1963), die auch für Phenylbutazon und Aminophenazon tierexperimentell an der Trachealkette des Meerschweinchens nachgewiesen wurde (*Bhoola, Collier, Schachter, Shorley*, 1962). Die therapeutischen Wirkungen, die sich durch die erwähnten Substanzen beim Bronchialasthma des Menschen erzielen lassen, dürften daher auf eine unspezifische antagonistische Wirkung gegenüber endogen gebildetem Bradykinin zurückgehen, falls ein solcher Einfluss unterstellt werden kann.

ZUSAMMENFASSUNG

- 1) Bradykinin – Aerosol Inhalation und intraperitoneale Bradykinin Injektion waren beim Meerschweinchen wirkungslos.
- 2) Intracardiale Bradykinin Injektion führte bei Meerschweinchen zu Dyspnoe. Nach gleichzeitiger oder vorhergehender Injektion von Phenazon wurde die 10-fache dyspnoeerzeugende Bradykinin-Dosis vertragen.
- 3) Bei gesunden Versuchspersonen hatte die Inhalation von Bradykinin-Aerosol keinen Effekt. Die meisten der 53 untersuchten Bronchialasthmatiker reagierten auf die Bradykinin-Inhalation mit Bronchospasmus.
- 4) Durch Atropin, Mepyramin, Aminophenazon, Phenylbutazon, Acetylsalicylsäure und Flufenamsäure liess sich der nach Bradykinin-Inhalation auftretende Bronchospasmus abschwächen.

Für die Überlassung von synthetischem Bradykinin und von Flufenamsäure möchten wir der Fa. Parke, Davis & Company danken.

LITERATUR

Bhoola, K. D., Collier, H. O. J., Schachter, M. & Shorley, P. G.: Actions of some peptides on bronchial muscle. *Brit J. Pharmacol.* 19, 190, 1962.

- Brocklehurst, W. E. & Lahiri, S. C.*: The production of bradykinin in anaphylaxis. *J. Physiol.* 160, 15 P, 1962.
- Cerletti, A., Konzett, H. & Stürmer, E.*: Bradykinin. *Dtsch. Med. Wschr.* 86, 678, 1961.
- Collier, H. O. J., Holgate, J. A., Schachter, M. & Shorley, P. G.*: An apparent bronchoconstrictor action of bradykinin and its suppression by some anti-inflammatory agents. *J. Physiol.* 149, 54 P, 1959.
- Collier, H. O. J., Holgate, J. A., Schachter, M. & Shorley, P. G.*: The bronchoconstrictor action of bradykinin in the guinea-pig. *Brit. J. Pharmacol.* 15, 290, 1960.
- Collier, H. O. J. & Shorley, P. G.*: Analgesic antipyric drugs as antagonists of bradykinin. *Brit. J. Pharmacol.* 15, 601, 1960.
- Collier, H. O. J. & Shorley, P. G.*: persönl. Mittlg.
- Collier, H. O. J.*: The action and antagonism of kinins on bronchioles. *N.Y. Acad. Sci.* 104, 290, 1963.
- Elliott, D. F., Horton, E. W. & Lewis, G. P.*: Biological activity of pure Bradykinin, a plasma kinin from ox blood. *J. Physiol.* 150, 6 P, 1960.
- Herxheimer, H.*: Respiratory recording of asthmatic attacks induced and terminated artificially. *J. Physiol.* 109, 4 P, 1949.
- Herxheimer, H.*: Repeatable "microshocks" constant strength in guinea-pig anaphylaxis. *J. Physiol.* 117, 251, 1952.
- Herxheimer, H. & Stresemann, E.*: Anti-Asthmatic effect of Phenazone and Amidopyrine. *Nature*, 192, 1089, 1961.
- Herxheimer, H. & Stresemann, E.*: The effect of bradykinin aerosol in guinea-pigs and in man, *J. Physiol.* 158, 38 P, 1961.
- Konzett, H. & Stürmer, E.*: Biological activity of synthetic polypeptides with Bradykinin like properties. *Brit. J. Pharmacol.* 15, 544, 1960.
- Lewis, G. P.*: Active polypeptides derived from plasma proteins. *Physiol. Rev.* 40, 647, 1960.
- Lecomte, J., Petit, J. M., Mélon, J., Troquet, J. & Marcelle, R.*: Propriétés bronchoconstrictrices de la bradykinine chez l'homme asthmatique. *Arch. int. Pharmacodyn.* 137, 232, 1962.
- Schachter, M.*: in "Polypeptides which affect smooth muscles and blood vessels", Pergamon Press, Oxford 1960.
- Stresemann, E.*: Die Wirkung von antipyretischen und analgetischen Substanzen auf das menschliche Bronchialasthma und das anaphylaktische Meer-schweinchenasthma. *Acta Allergol.* XVIII, 211, 1963.
- Waalder, B. A.*: The effect of bradykinin in an isolated perfused dog lung preparation. *J. Physiol.* 157, 475, 1961.
- Winder, C. V., Wax, J., Serrano, B., Jones, E. M. & McPhee, M. L.*: Anti-inflammatory and antipyretic properties of N-(α, α -trifluoro-*m*-tolyl) anthranilic acid (CI - 440; flufenamic acid). *Arthritis and Rheumatism* 6, 36, 1963.

This document is a scanned copy of a printed document. No warranty is given about the accuracy of the copy. Users should refer to the original published version of the material.