Transactions of the Collegium Internationale Allergologicum

Fifth Symposium in Freiburg i. Br., October 1962

Recent Advances in Allergy Research

F. Hahn

P. Kallós

G. B. West

Transactions
of the Collegium Internationale Allergologicum

Fifth Symposium in Freiburg i. Br., October 1962

Recent Advances in Allergy Research

Edited by

F. Hahn (Freiburg i. Br.), P. Kallós (Helsingborg)
and G. B. West (London)

With 117 figures and 43 tables

BASEL (Switzerland) S. KARGER NEW YORK

Published simultaneously as Vol. 22, No. 2, 3–4, 5, 6 (1963)
"International Archives of Allergy and Applied Immunology"

Transactions of the Collegium Internationale Allergologicum

2nd Symposium in Basel, 1955. Migraine and Vascular Allergy. Edited by R. R. A. Coombs (Cambridge), D. Harley (London) and P. Kallós (Helsingborg). IV + 356 p., 136 fig., 1956. (Separatum vol. 7, fasc. 4–6, and vol. 8, fasc. 1–2 "International Archives of Allergy and Applied Immunology".) sFr. 39.50

3rd Symposium in London, 1957. Dermatological and Serological Aspects of Allergy. Edited by R. R. A. Coombs (Cambridge), D. Harley (London) and P. Kallós (Helsingborg). IV + 240 p., 137 fig., 1958. (Separatum vol. 11, fasc. 1–4 "International Archives of Allergy and Applied Immunology".) sFr. 36.–

4th Symposium in Rome, November 1959. Current Trends in Allergy – Types of Allergic Reactivity – Bronchial Asthma. Edited by D. Harley (London), P. Kallós (Helsingborg) and G. B. West (London). IV + 240 p., 65 fig., 12 tab., 1961. (Separatum vol. 18, fasc. 1–4 "International Archives of Allergy and Applied Immunology".) sFr. 36.–

All rights, including that of translation into foreign languages, reserved.
Photomechanic reproduction (photocopy, microcopy) of this book or part of it without special permission of the publishers is prohibited

©

Copyright 1963 by S. Karger AG., Basel
Printed in Switzerland by Buchdruckerei Aargauer Tagblatt AG., Aarau
Clichés: Steiner & Co., Basel

2F
H18

Contents – Inhalt – Sommaire

Schmutzler, W.; Giertz, H. und Hahn, F. (Freiburg i.Br.):
Neue Untersuchungen über die Rolle des Histamins bei der Meerschweinchenanaphylaxie 1
Sicuteri, F.; Fanciullacci, M. and Anselmi, B. (Florence):
Bradykinin Release and Inactivation in Man 9
Akgasu, A. (Istanbul):
Why Cats Cannot be Sensitized to Foreign Proteins 17
Waton, N. G. (London):
Is Tissue Histamine Formation Necessary in Cat, Dog and Man? . . . 19
Wilson, C. W. M. (Liverpool):
Metabolism of Histamine after Administration of Compound 48/80 . . 34
Telford, J. M. and West, G. B. (London):
Allergy and Adrenal Corticosteroids 38
Harris, J. M. (Brighton):
Rats Resistant to Dextran and Egg-White 41
Kerp, L. (Freiburg i.Br.):
Bedeutung von Zink für die Histaminspeicherung in Mastzellen 44
Urbaschek, B. (Freiburg i.Br.); Thiele, O. W. und Wober, W. (Göttingen):
Über die Wirkung verschiedener Lipide im Schultz-Dale'schen-Versuch und im anaphylaktischen Schock am intakten Tier 56
Kameswaran, L. and West, G. B. (London):
Histamine Formation in Relation to Growth, Development and Repair 61
Anderson, Doreen M.; Goadby, P. and Smith, W. G. (Sunderland):
The Role of Neuraminyl Glycosides in the Allergic Reaction of Guinea Pig Lung 63
Vogt, W. (Göttingen):
Einfluß von Fermenten des Blutes und von divalenten Kationen auf die Anaphylatoxinbildung 76
Werner, M. und Fuhrmann, H. (Pinneberg):
Quantitative Untersuchungen zum Acetylcholin-Bronchospasmus . . . 82
White, R. G.; Jenkins, G. C. and Wilkinson, P. C. (London):
The Production of Skin-Sensitizing Antibody in the Guinea-Pig 88
Friedberg, K. D.; Engelhardt, G. und Meineke, F. (Göttingen):
Über die Tachyphylaxie der Anaphylatoxinreaktion und ihre Bedeutung für die Anaphylaxie 98
Giertz, H. (Freiburg i.Br.):
Wirkstoffbeteiligung an allergischen Reaktionen 102
Schadewaldt, H. (Düsseldorf):
Allergisch bedingte Erkrankungen in zeitgenössischen Kasuistiken des 15.–18. Jahrhunderts 119
Storck, H. (Zurich):
The Dermatological Aspects of Collagen Diseases 137
Glynn, L. E. (Taplow, Maidenhead):
The Pathology of the Collagen Diseases 168

De Weck, A. L. (Bern):
Newer Developments in Penicillin Immunochemistry 177
Schubothe, H. (Freiburg i. Br.):
Allergische Reaktionen auf Arzneimittel mit autohämolytischen, leuko- und thrombocytopenischen Krisen 185
Jaques, R. (Basle) and Jaquet, H. (Gainesville, Fla.):
Immunological Factors Involved in the Endotoxin Detoxifying Capacity (E.D.C.) of Rat Plasma 193
Feinberg, J. G. (Betchworth) and Temple, Anne (Derby):
An Investigation on Precipitins to Moulds in Asthmatic Sera 206
Bruce, R. A. (Cambridge):
Bronchial and Skin Sensitivity in Asthma 226
Rother, K. (Freiburg i. Br.):
Aktuelle Probleme der Autosensibilisierung bei Glomerulonephritis . . 238
Rother, K. (Freiburg i. Br.):
Die Bedeutung des Komplementsystems für allergische Reaktionen in vivo 254
Steffen, C. and Timpl, R. (Vienna):
Antigenicity of Collagen and its Application in the Serological Investigation of Rheumatoid Arthritis Sera 265
Panzani, R. (Marseille) and Layton, L. L. (Albany, Calif.):
Allergy to the Dust of Ricinus Communis (Castor Bean): Clinical Studies Upon Human Beings and Passively Sensitized Monkeys 282
Salmon, J. (Liège): Pathogénie du purpura thrombopénique immunologique 301
Salmon, J. et Lecomte, J. (Liège):
Rôle de la fibrinolyse dans le choc anaphylactique du lapin 310
Klein, P. und Opferkuch, W. (Mainz):
Über die antigenen Eigenschaften der Komponenten des Meerschweinchenkomplements 320
Sauthoff, R.; Wellensiek, H. J. und Klein, P. (Mainz):
Über die multiple Natur der dritten Komponente des Meerschweinchenkomplements 331
Sicuteri, F.; Michelacci, S. and Franchi, G. (Florence):
The Activation of Mast Cells by the Histamine Liberator 48/80 in Man 340
Businco, L.; Geraci, V.; Centanni, G. et Gaffi, A. (Rome):
Rapports morphologiques entre allergie et maladies du collagène . . . 348
Membership-Directory of the Collegium Internationale Allergologicum 351

此为试读,需要完整PDF请访问: www.ertongbook.com

Transact. Colleg. int. Allerg., 5th Symp., Freiburg i. Br. 1962.
Int. Arch. Allergy *22:* 1–8 (1963).

Neue Untersuchungen über die Rolle des Histamins bei der Meerschweinchenanaphylaxie

Von W. Schmutzler, H. Giertz und F. Hahn, Freiburg i. Br.

Die Histamintheorie der Anaphylaxie wurde von Dale 1929 am Beispiel der Meerschweinchenanaphylaxie entwickelt. Ebenso wie beim Histaminschock steht beim akuten anaphylaktischen Schock des Meerschweinchens der Bronchospasmus als Todesursache im Vordergrund (Dale und Laidlaw 1910).

Neuere Autoren haben die Histamintheorie, wenn auch mit angreifbaren Argumenten, gerade auch für die Meerschweinchenanaphylaxie in Zweifel gestellt.

Für uns erhebt sich die Frage, welche Beweise für die Histamintheorie existieren und ob das Histamin allein für die Symptome der Meerschweinchenanaphylaxie verantwortlich ist oder nicht.

Nach unseren heutigen Erkenntnissen ist diese Fragestellung aber nur für den akuten Schock berechtigt, der innerhalb weniger Minuten durch Ersticken infolge Bronchospasmus zum Tode führt (vgl. Giertz, Hahn und Schmutzler 1961).

Nicht weiter interessieren soll uns hier ein zweiter Mechanismus, der beim üblichen akuten Schock verborgen bleibt. Er wird nur sichtbar, wenn durch eine besondere Versuchsgestaltung, nämlich intraperitoneale oder subcutane Antigeninjektion, ein protrahierter Schock hervorgerufen wird (Williamson 1936, Stone 1959), oder dann, wenn der akute Schocktod durch Broncholytica oder Antihistaminica verhindert wird (Anderson und Schultz 1910, Green 1953, Giertz, Hahn und Schmutzler 1961). Wie eigene Versuche (Giertz et al. 1961) zeigen, ist seine Ursache wahrscheinlich eine nicht durch Histamin bedingte Reaktion an den Gefäßen.

Welche Beweise gibt es nun für die Histaminbedingtheit des akuten Schocktodes?

Der klassische Nachweis einer Histaminfreisetzung von Bartosch, Feldberg und Nagel (1932) wurde von zahlreichen Auto-

ren an der isolierten, perfundierten Lunge (DALY et al. 1935, SCHILD 1936, BROCKLEHURST 1960, GIERTZ et al. 1961, u.a.) oder an suspendiertem Lungengewebe (UNGAR UND PARROT 1936, MONGAR UND SCHILD 1952, CHAKRAVARTY 1960, u.a.) bestätigt.

Aber die Frage nach der ausschließlichen oder führenden Rolle des Histamins blieb unklar, weil die freigesetzten Histaminmengen relativ gering sind und weil nach eigenen (GIERTZ et al. 1961) und Versuchen anderer Autoren (YONKMAN et al. 1947) an der isolierten Lunge Antihistaminica den anaphylaktischen Bronchospasmus nicht verhindern können.

Der zuletzt genannte Befund steht allerdings in auffallendem Gegensatz zu den Verhältnissen am intakten Tier, bei dem – wie schon erwähnt – der akute, durch Bronchospasmus bedingte Schocktod mit Antihistaminica verhindert werden kann. Da man also mit Rückschlüssen vom isolierten Organ auf das intakte Tier sehr zurückhaltend sein muß, kann die Frage der Histaminfreisetzung in ihrer Bedeutung für die Meerschweinchenanaphylaxie letzten Endes eben nur am intakten Tier geprüft werden.

CODE (1939) hat zwar schon vor 23 Jahren eine Histaminvermehrung im Vollblut gefunden. Nur gibt die Bestimmung im Vollblut keinen direkten Hinweis auf das Verhalten des biologisch aktiven Histamins, weil dieses nur durch Bestimmung im Plasma erfaßt werden kann.

Etwa 90% des im Blute vorhandenen Histamins sind zellulär gebunden. Eine Vermehrung des Histamins im Blute wäre also theoretisch bereits durch eine ausschließliche Vermehrung der zellulären Histaminträger möglich. Umgekehrt kann eine Plasmahistaminvermehrung durch Verminderung zellulärer Histaminträger verdeckt sein und sich so bei der Bestimmung des Vollbluthistamins dem Nachweis entziehen. Als Beispiel sei der Forssman-Schock genannt, bei dem wir schon früher infolge des Schwundes von Granulocyten und Thrombocyten eine Abnahme des Vollbluthistamins, aber eine Vermehrung des Plasmahistamins fanden (GIERTZ UND HAHN 1955).

Wir haben daher in unseren Anaphylaxieversuchen immer das Plasmahistamin bestimmt. Wir konnten jedoch im anaphylaktischen Schock keine sichere Histaminvermehrung im Plasma nachweisen. Das war unbefriedigend, da wir bei gleicher Versuchsanordnung im Anaphylatoxin-Schock, also bei einem Schock durch endogen freigesetztes Histamin, immer eine Plasmahistaminvermehrung

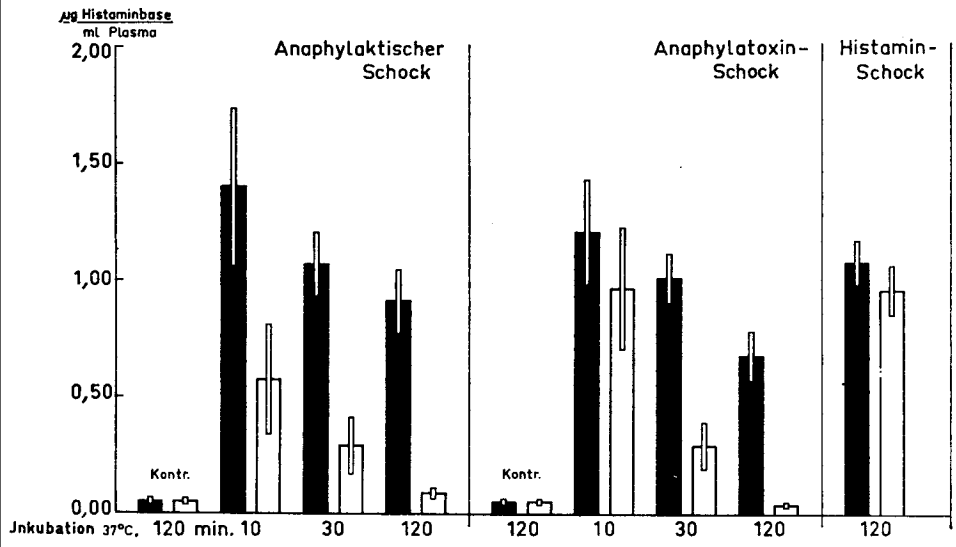

Abb. 1. Plasmahistaminvermehrung und Aktivität von Bluthistaminase bei verschiedenen Schockformen. Dargestellt ist die Plasmahistaminkonzentration von Schockblut, das 1½ Minuten nach der Schockauslösung aus der A. carotis entnommen und in je zwei Portionen 10, 30 oder 120 Minuten bei 37° C inkubiert wurde. Die Bluthistaminase wurde durch Zusatz von 2 µg/ml Aminoguanidinsulfat gehemmt. ■ Aminoguanidinzusatz *vor* der Inkubation, □ Aminoguanidinzusatz *nach* der Inkubation. Als Kontrollen dienten sensibilisierte Tiere, die statt des Antigens physiol. Kochsalzlösung erhielten, bzw. nichtsensibilisierte Tiere, die statt des anaphylatoxinhaltigen natives Rattenserum erhielten. Im Gegensatz zum anaphylaktischen und Anaphylatoxin-Schock wird im Histamin-Schock keine Histaminase aktiviert.

fanden und diese in deutlicher Relation zum Schocktod stand (Giertz et al. 1961).

Heute sind wir in der Lage, diese Schwierigkeit zu beseitigen. In letzter Zeit wurde von mehreren Autoren das Auftreten eines histaminzerstörenden Faktors im Blut anaphylaktischer Tiere nachgewiesen. Dieser kann durch Diaminooxydase-Inhibitoren wie Aminoguanidin gehemmt und daher als Histaminase angesprochen werden. Eine solche anaphylaktische Aktivierung von Blut-Histaminase wurde zuerst bei Kaninchen von Rose und Leger (1952), bei Ratten von Code et al. (1961) sowie bei Meerschweinchen von Logan (1961) und von uns selbst (Giertz et al. 1962) beschrieben.

Setzt man dem Schockblut unmittelbar nach der Entnahme 2 µg/ml Aminoguanidin zu, so wird die Histaminase vollständig

gehemmt. Tatsächlich findet man dann im anaphylaktischen Schock eine starke Vermehrung des Plasmahistamins, die im Mittel etwa 1,0 μg/ml beträgt.

Läßt man die im anaphylaktischen Schock aktivierte Blut-Histaminase einige Zeit bei 37°C auf das ins Plasma freigesetzte Histamin einwirken, dann zeigt sich, daß nach 10 Minuten bereits mehr als 50% des Histamins abgebaut und nach 120 Minuten nur noch normale Plasmahistaminkonzentrationen nachweisbar sind.

In diesen Versuchen wurde den Meerschweinchen 1½ Minuten nach der Schockauslösung Blut aus der A. carotis entnommen. Dieses Blut wurde sofort zur Gerinnungshemmung mit Na-Oxalat versetzt und in zwei Portionen aufgeteilt. Beide Portionen wurden 10, 30 oder 120 Minuten im Brutschrank bei 37°C inkubiert. Nur wurde der einen Portion *vor* der Inkubation, der anderen Portion *nach* der Inkubation 2 μg/ml Aminoguanidinsulfat zugesetzt. Anschließend wurden die Blutproben zur Gewinnung eines absolut zell- und plättchenfreien Plasmas 2×20 Minuten sorgfältig zentrifugiert und die Plasmahistaminkonzentrationen nach Code (1937) bestimmt (Abb. 1).

Durch die jetzt vorhandene Möglichkeit, Plasmahistaminvermehrungen quantitativ zu erfassen, ergibt sich ein wesentlicher Fortschritt gegenüber Codes Befunden. Während Codes Ergebnissen (1939) aus den oben erwähnten Gründen der Anteil des biologisch aktiven Histamins nicht zu entnehmen ist, können wir jetzt sagen, daß es im Mittel auf das 20fache der Norm ansteigt. Wir erhalten damit ein annähernd wahres Bild der Histaminausschüttung aus dem Gewebe ins Blut, denn wir wissen, daß die Blutzellen im anaphylaktischen Schock nicht an Histamin verarmen (Giertz et al., in Vorbereitung). Die Blutzellen nehmen im Gegenteil sogar Histamin auf. Dabei handelt es sich allerdings um einen langsamen Prozeß, so daß bei rascher Plasmagewinnung das Plasmahistamin tatsächlich ein Maß des freigesetzten Gewebehistamins darstellt.

Ein weiterer Fortschritt gegenüber den älteren Arbeiten ergibt sich vor allem auch aus folgendem:

Während Code (1939) und neuerdings auch Logan (1961) keinen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Vollblut-Histaminvermehrung und der Stärke des anaphylaktischen Schocks feststellen konnten, finden wir jetzt eine klare Relation zwischen der Höhe des Plasmahistaminspiegels und der Schockletalität (Abb. 2, linkes Drittel). Besonders eindrucksvoll ist die unterschiedliche Höhe des Plasmahistaminspiegels zwischen Tieren, die akut am Bronchospasmus sterben, und solchen Tieren, die entweder verzögert ohne Bronchospasmus sterben oder überleben.

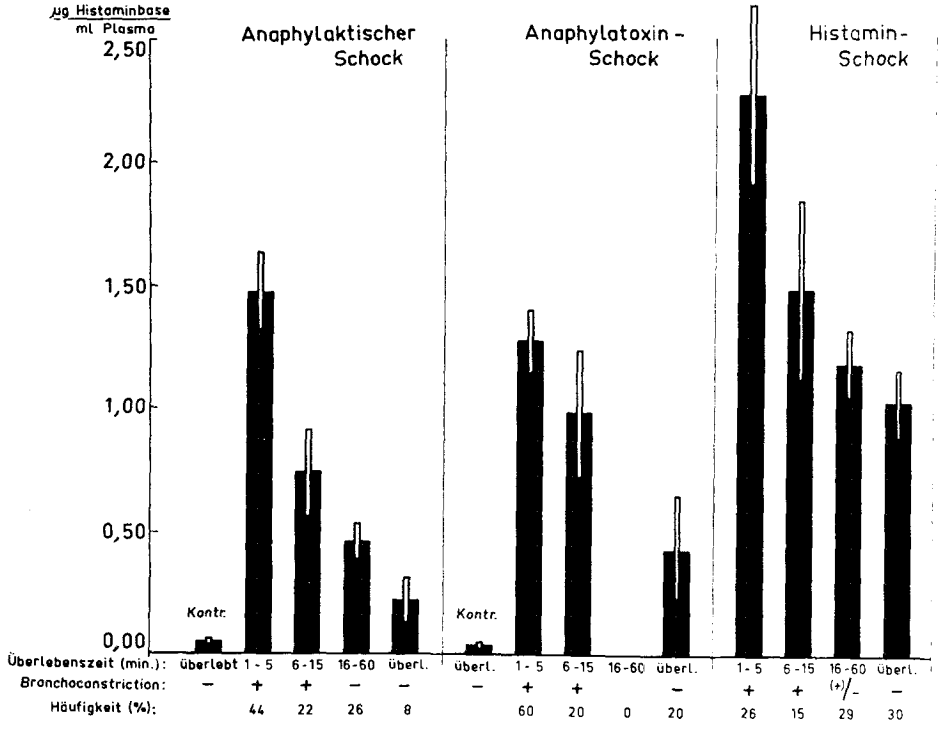

Abb. 2. Die Beziehungen zwischen dem Ausmaß der Plasmahistaminvermehrung und der Letalität im anaphylaktischen, Anaphylatoxin- und Histamin-Schock. Aufgetragen sind die Plasmahistaminkonzentrationen nach der Überlebenszeit. Alle Tiere, die innerhalb von 15 Minuten sterben, zeigen eine starke Lungenblähung als Ausdruck der Bronchoconstriction. Angegeben ist außerdem die Häufigkeit innerhalb der einzelnen Gruppen in Prozent der Gesamtzahl.

Interessant ist in diesem Zusammenhang ein Vergleich mit dem Anaphylatoxin- und Histamin-Schock.

Beim Anaphylatoxin-Schock (ausgelöst durch 5 ml/kg dextranaktiviertes Rattenserum i. v.) haben wir schon früher einen Parallelismus zwischen der Höhe des Plasmahistaminspiegels und der Letalität gefunden. Das hatten wir allerdings nur dem Umstand zu verdanken, daß die hier ebenfalls auftretende Histaminase-Aktivierung schwächer als im anaphylaktischen Schock ist. Während im anaphylaktischen Schockplasma innerhalb 10 Minuten bei 37° C im Mittel etwa 60% des Histamins abgebaut werden, sind es im Anaphylatoxin-Schockplasma nur etwa 20% (Abb. 1). Im Histaminschock (ausgelöst durch 600 µg/kg Histamin-dihydrochlorid

i.v.) wird dagegen keine Histaminase aktiviert (Abb. 1). Das beweist, daß die Histaminaseaktivität keine Folge der Histaminvermehrung im Plasma per se ist.

Vergleicht man die Plasmahistaminwerte der verschiedenen Schockformen in ihrer Relation zur Letalität untereinander (Abb. 2), dann entsprechen sich anaphylaktischer und Anaphylatoxin-Schock recht genau. Im Histamin-Schock sind bei vergleichbarer Letalität die Plasmahistaminkonzentrationen höher. Sie müssen aber auch höher sein, um genügend hohe lokale Konzentrationen an der Bronchialmuskulatur zu erzeugen, denn im anaphylaktischen und Anaphylatoxin-Schock strömt der Lunge nicht nur Histamin von außen, d. h. aus anderen Organen zu, sondern es wird auch Histamin in der Lunge selbst freigesetzt. Immerhin reicht aber die Höhe des Plasmahistaminspiegels allein bereits aus, um den Tod eines erheblichen Prozentsatzes der Tiere im anaphylaktischen und Anaphylatoxin-Schock ausreichend zu erklären.

Zusammengefaßt läßt sich sagen, daß es jetzt erstmals möglich war, ein wahres Bild über das Verhalten des Plasmahistamins im anaphylaktischen Schock des Meerschweinchens zu vermitteln. Der Zusammenhang zwischen Plasmahistaminvermehrung und Letalität sowie die Schutzwirkung der Antihistaminica beweisen die führende Rolle des Histamins beim akuten anaphylaktischen Bronchospasmus des Meerschweinchens.

Es bleiben allerdings noch zwei Probleme offen, die möglicherweise miteinander zusammenhängen:

Die eine Frage lautet, warum am intakten Tier zur Hemmung des anaphylaktischen Schocks höhere Antihistamindosen erforderlich sind als zur Hemmung des Anaphylatoxin-Schocks (Giertz et al. 1961), auch dann, wenn Plasmahistaminspiegel und Letalität vergleichbar hoch sind. Und warum kann der anaphylaktische Bronchospasmus der isolierten Lunge überhaupt nicht durch Antihistaminica gehemmt werden, während dies beim Anaphylatoxin-Bronchospasmus gelingt?

Offenbar tritt beim Bronchospasmus der isolierten Lunge ein nicht durch Histamin bedingter Faktor viel stärker hervor als am intakten Tier. Am anaphylaktischen Bronchospasmus des intakten Tieres scheint sich die Beteiligung dieses Faktors nur darin zu äußern, daß der anaphylaktische Bronchospasmus erst durch höhere Antihistamin-Dosen als der Anaphylatoxin- oder Histaminbronchospasmus zu hemmen ist.

此为试读,需要完整PDF请访问: www.ertongbook.com

Der Unterschied in den Ergebnissen zwischen den beiden Versuchsobjekten könnte auf der Anwesenheit des Blutes im intakten Tier beruhen und ein Hinweis darauf sein, daß vielleicht an der Histaminfreisetzung im intakten Tier ein humoraler Faktor beteiligt ist.

Summary

During anaphylactic shock in rabbits (Rose and Leger 1952), rats (Code, Cody, Hurn, Kennedy and Strickland 1961), and guinea-pigs (Logan 1961; Giertz, Hahn, Hahn and Schmutzler 1962)histaminase activity occurs in the blood.

Blood histaminase activity can also be demonstrated during anaphylatoxin shock in guinea-pigs, but to a minor degree than in anaphylactic shock. In contrast, no histaminase activity could be shown in the blood of guinea-pigs, if histamine (-dihydrochloride) was injected in doses high enough to produce plasma histamine levels comparable to those in anaphylactic and anaphylatoxin shock.

The correct plasma histamine concentration can be estimated only, if a histaminase-inhibitor like aminoguanidine is added to the blood, and if diffusion of histamine from plasma into the blood cells is prevented by immediate centrifugation of the blood. If histamine is estimated under these conditions, the plasma histamine levels are strongly increased in anaphylactic and anaphylatoxin shock. Furthermore, plasma histamine levels are clearly related to the death rate caused by acute bronchoconstriction in anaphylactic, anaphylatoxin, and histamine shock.

In anaphylactic and anaphylatoxin shock similar death rates occured with equally high histamine concentrations in plasma. In order to produce similar death rates by injecting histamine intravenously, it was necessary to produce higher plasma histamine levels than in the two other shock forms.

Conclusion is drawn that the acute anaphylactic bronchoconstriction in actively sensitized guinea-pigs is induced mainly by liberated histamine.

Literatur

Anderson, J. F. and Schultz, W. H.: The cause of serum anaphylactic shock and some methods of alleviating it. Proc. Soc. exp. Biol., N.Y. *7:* 32–36 (1910).

Bartosch, R.; Feldberg, W. und Nagel, E.: Das Freiwerden eines histaminähnlichen Stoffes bei der Anaphylaxie des Meerschweinchens. Pflügers Arch. ges. Physiol. *230:* 129–153 (1932).

Brocklehurst, W. E.: The release of histamine and formation of a slow-reacting substance (SRS-A) during anaphylactic shock. J. Physiol. *151:* 416–435 (1960).

Chakravarty, N.: The occurrence of a lipid-soluble smooth-muscle stimulating principle ("SRS") in anaphylactic reaction. Acta physiol. scand. *48:* 167–177 (1960).

Code, C. F.: The quantitative estimation of histamine in the blood. J. Physiol. *89:* 257–268 (1937).

Code, C. F.: The histamine content of the blood of guinea-pigs and dogs during anaphylactic shock. Amer. J. Physiol. *127:* 78–93 (1939).

Code, C. F.; Cody, D. T.; Hurn, M.; Kennedy, J. C. and Strickland, M. J.: The simultaneous release of histamine and a histamine-destroying factor during anaphylaxis in rats. J. Physiol. *156:* 207–216 (1961).

Dale, H. H.: Some chemical factors in the control of the circulation. Lancet *216:* 1285–1290 (1929).

Dale, H. H. and Laidlaw, P. P.: The physiological action of β-iminazolylethylamine. J. Physiol. *41:* 318–344 (1910).

Daly, J. de B.; Peat, S. and Schild, H. O.: The release of a histamine-like substance from the lungs of guinea-pigs during anaphylactic shock. Quart. J. exp. Physiol. *25:* 33–59 (1935).

Giertz, H. und Hahn, F.: Die inverse Anaphylaxie vom Standpunkt der Histamintheorie der Anaphylaxie. Int. Arch. Allergy *6:* 23–44 (1955).

Giertz, H.; Hahn, F.; Hahn, H. und Schmutzler, W.: Über den Plasmahistamingehalt bei der Meerschweinchenanaphylaxie. Klin. Wschr. *40:* 598–600 (1962).

Giertz, H.; Hahn, F.; Jurna, I. und Schmutzler, W.: Vergleichende Untersuchungen über den anaphylaktischen Schock und den Anaphylatoxinschock am intakten Meerschweinchen. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmakol. *242:* 65–75 (1961).

Giertz, H.; Hahn, F.; Kollmeier, J. und Schmutzler, W.: (In Vorbereitung).

Giertz, H.; Hahn, F.; Opferkuch, W. und Schmutzler, W.: Vergleichende Untersuchungen über den anaphylaktischen Schock und den Anaphylatoxinschock an der isolierten Meerschweinchenlunge. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmakol. *242:* 42–64 (1961).

Giertz, H.; Hahn, F. und Schmutzler, W.: Untersuchungen über die Beziehungen zwischen der Intensität der anaphylaktischen Reaktionen des Meerschweinchens und dem Zeitintervall zwischen Erst- und Re-Injektion des Antigens. Int. Arch. Allergy *19:* 178–191 (1961).

Green, A. F.: The antagonism of histamine and the anaphylactic response by phenylpyridylallylamines. Brit. J. Pharmacol. *8:* 171–176 (1953).

Logan, G. B.: Release of a histamine-destroying factor during anaphylactic shock in guinea-pigs. Proc. Soc. exp. Biol., N.Y. *107:* 466–469 (1961).

Mongar, J. L. and Schild, H. O.: A comparison of the effects of anaphylactic shock and of chemical histamine releasers. J. Physiol. *118:* 461–478 (1952).

Rose, B. and Leger, J.: Serum histaminase during rabbit anaphylaxis. Proc. Soc. exp. Biol., N.Y. *79:* 379–381 (1952).

Schild, H. O.: Histamine release and anaphylactic shock in isolated lungs of guinea-pigs. Quart. J. exp. Physiol. *26:* 165–179 (1936).

Stone, S. H.: Acute and protracted anaphylactic shock in guinea-pigs after subcutaneous eliciting injection of antigen. J. Immunol. *82:* 138–145 (1959).

Ungar, G. et Parrot, J. L.: Recherches sur le choc anaphylactique in vitro. Mise en liberté d'une substance active par le poumon isolé du cobaye sensibilisé. C. R. Soc. Biol. (Paris) *123:* 676–678 (1936).

Williamson, R.: Late deaths occuring in active anaphylaxis. J. Hyg. *36:* 588–593 (1936).

Yonkman, F. F.; Oppenheimer, E.; Rennick, B. and Pellet, E.: Pharmacodynamic studies of a new antihistaminic agent Pyribenzamine (N,N-dimethyl-n'-benzyl-n'-(α-pyridyl)-ethylene diamine hydrochloride). J. Pharmacol. exp. Ther. *89:* 31–41 (1947).

Adresse der Autoren: Dr. W. Schmutzler, Doz. Dr. H. Giertz und Prof. Dr. F. Hahn, Pharmakologisches Institut, Katharinenstr. 29, *Freiburg i. Br.* (Deutschland).

Transact. Colleg. int. Allerg., 5th Symp., Freiburg i. Br. 1962.
Int. Arch. Allergy *22:* 9–16 (1963).

Bradykinin Release and Inactivation in Man

By Federigo Sicuteri, Marcello Fanciullacci and Bruno Anselmi

General Medical Clinic of the University of Florence (Director: Prof. E. Greppi)

Medical literature concerning the function of bradykinin in human physiopathology is scarce. The present paper is a short report on observations in man.

Vascular effects. Unlike other mammals, man is particularly sensitive to bradykinin, and using highly sensitive electro-manometers, it has been possible occasionally to observe arterial hypotension with intravenous doses as low as 1 μg. (see fig. 1). Doses of

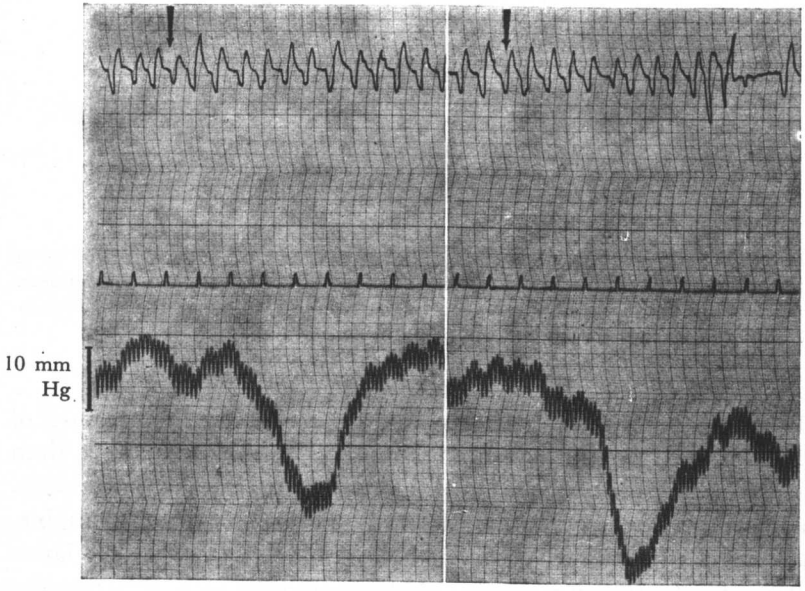

Fig. 1. The effect of synthetic bradykinin (1 μg. on the left; 2 μg. on the right) on the respiration (top record) and arterial blood pressure (bottom). Note the hypotensive action with these small intravenous doses; this result is exceptional.

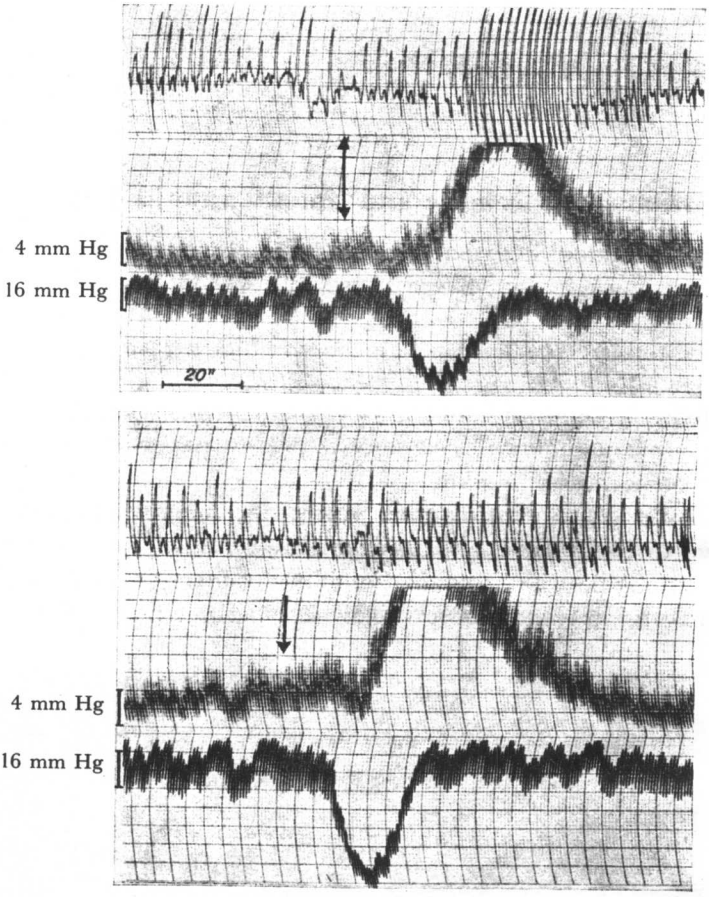

Fig. 2. Comparison of the actions of bradykinin (upper tracing, 60 μg.) and histamine (lower tracing, 30 μg.) on the respiration (top record), cerebro-spinal fluid pressure (middle), and carotid artery pressure in man (bottom). Note that bradykinin stimulates respiration when used in this intravenous dose.

10–30 μg. intravenously always induce reductions in pressure of 15–30 mm. Hg., and thus bradykinin is 2–3 times less active than histamine in this respect. However, when injected intra-arterially, bradykinin is one of the most powerful vasodilator drugs available, being 2–3 times more active than histamine (2, 4, 7). This latter effect may be shown by finger plethysmography after injecting the drug into the brachial artery. Intradermally, bradykinin like histamine increases capillary permeability.

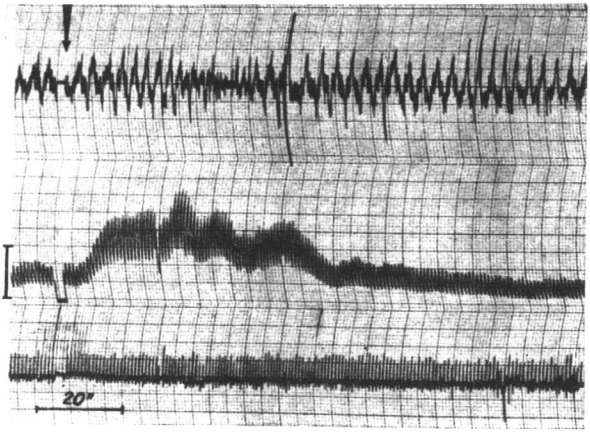

Fig. 3. The effect of intra-carotid bradykinin (0.25 μg.) on the respiration (top record), cerebro-spinal fluid pressure (middle) and sphygmogram of radial artery (bottom) in man. Similar doses of histamine are ineffective.

Effects on the cerebral circulation. Intravenous doses of bradykinin produce intracranial vasodilatation, cerebro-spinal fluid hypertension and widening of the pressure oscillations. Occasionally doses of 2 μg. alter the cerebro-spinal fluid pressure, but ten times this amount always induces hypertension in this system. Tachyphylaxis is not found (7). Generally bradykinin is half as active as histamine in these effects (see fig. 2). When injected into the carotid artery, doses of bradykinin as low as 0.25 μg. raise the cerebro-spinal fluid pressure (see fig. 3).

Effects on pain threshold. Bradykinin is a pain-producing substance in man (1). When bradykinin (0.5 μg.) is injected into the carotid artery, pain is produced in a healthy subject. If the drug is injected during a migraine attack, doses as low as 0.05 μg. are sometimes sufficient to increase headache (7). The pain caused by bradykinin reaches the thyroid area rapidly, then the jaw, the temporal region and finally the retro-auricular area. It is short-lived and is followed by a feeling of discomfort. Pain production with bradykinin is not tachyphylactic. Intravenously, doses of 50 μg. cause pain in a healthy subject, whereas doses of 2 μg. produce the same effect during a migraine attack.

Effects on the nervous system. In healthy subjects, intravenous bradykinin results in mild stupor and drowsiness, probably by an action on the reticular formation. Another relatively frequent

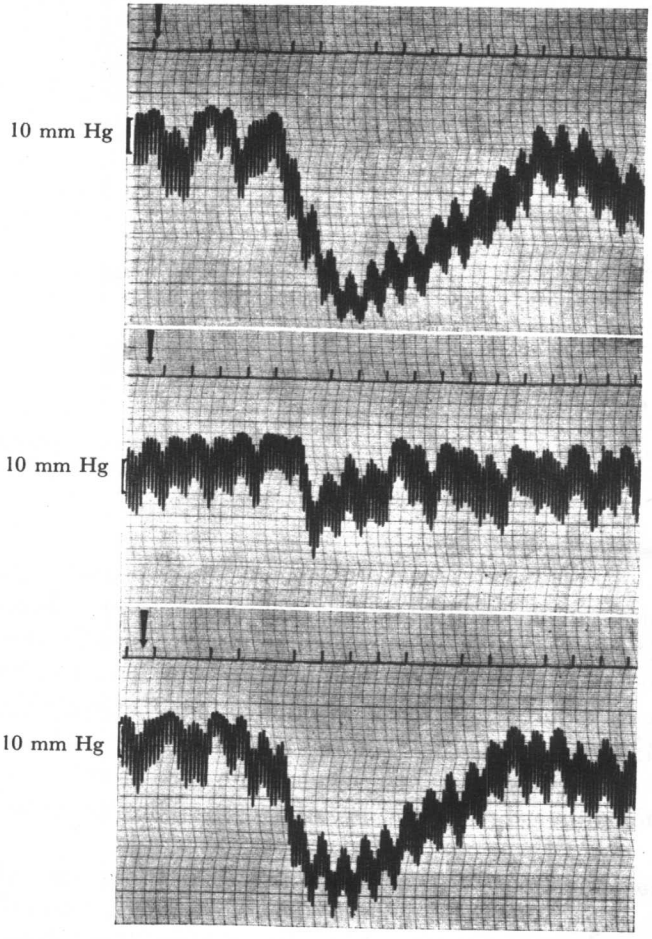

Fig. 4. Effects of bradykinin on the arterial blood pressure of a healthy subject. Upper tracing shows the effect of 80 μg. intravenously; middle tracing shows that of 80 μg. incubated with control human plasma (4 ml.) for 90 min.; lower tracing shows that of 80 μg. incubated with plasma from an asthmatic patient (4 ml.) for 90 min.

symptom is the appearance of lighting scotomata, indicating an effect on vision. As shown in fig. 2 intense respiratory stimulation may also result.

Bradykininolytic properties of human plasma. Human plasma inactivates bradykinin (5) but plasma from asthmatic patients usually fails to do so (see fig. 4). This observation needs a more extensive examination as it may be of great importance in the field of allergy.

此为试读,需要完整PDF请访问: www.ertongbook.com