

ANGEWANDTE CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

73. Jahrgang · Nr. 21 · Seite 689–720 · 7. November 1961

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT · DIE CHEMIE ·

Kinine und Angiotensine

Pharmakologie, Chemie, physiologische und pathologische Bedeutung*)

Von Prof. Dr. Dr. E. WERLE

Klinisch-Chemisches Institut an der Chirurgischen Universitätsklinik München

Kinine sind Polypeptide, die aus Plasmaproteinen entstehen und in mancher Hinsicht die Funktionen des vegetativen Nervensystems ergänzen. Sie erregen die glatte Muskulatur zur Kontraktion, erweitern die Blutgefäße, erhöhen die Durchlässigkeit der Blutkapillaren und erzeugen Schmerz, wenn sie mit Schmerz-Nervenfasern in Berührung kommen. Kininspaltende Enzyme im Blutplasma und in allen Geweben sorgen für eine Zügelung der Kinin-Wirkung. — Angiotensine sind blutdrucksteigernde, vasokonstriktorische Polypeptide, die unter der Einwirkung des Renins oder anderer Enzyme aus α_2 -Globulinen des Plasmas gebildet werden.

I. Kinine

Unter der Bezeichnung Kinine**) werden Stoffe des tierischen Organismus zusammengefaßt, die pharmakologisch gekennzeichnet sind durch ihre Fähigkeit, glatte Muskulatur zur Kontraktion zu erregen, Blutgefäße zu erweitern, die Durchlässigkeit der Blutkapillaren zu erhöhen und Schmerz zu erzeugen, wenn sie mit Schmerz-Nervenfasern in Berührung kommen¹⁾. Chemisch handelt es sich um niedermolekulare Polypeptide, die im Blutplasma enzymatisch aus Proteinen der Globulin-Fraktion gebildet werden, weshalb man sie auch als Plasma-Kinine bezeichnet hat. Kinin-artige Substanzen kommen auch frei in tierischen Geweben vor, so im Gehirn, in der Darmwand und im Wespengift. Sie werden hier nicht behandelt.

1. Kallidin

Das erste Kinin wurde bei Untersuchungen über Kallikrein gefunden. Kallikrein ist eine hochmolekulare, thermolabile, blutdrucksenkende Substanz, die sich im Pankreas, in den Speicheldrüsen und im Harn von Säugetieren findet; sie vermag auch den isolierten Darm und Uterus des Menschen und gewisser Tiere zur Kontraktion zu erregen²⁾. Durch Anlagerung von Inaktivatoren, die im Blutserum von Säugetieren und in vielen Organen von Wiederkäuern vorkommen, verliert Kallikrein seine pharmakologischen Wirkungen. Bei der Untersuchung des zeitlichen Ablaufs der Kallikrein-Inaktivierung durch Blutserum wurde festgestellt, daß die Darmaktivität des Versuchsansatzes etwa eine Minute nach Zugabe des Kallikreins größer war, als

man auf Grund der Kallikreinmenge erwarten konnte, ja daß der isolierte Meerschweinchendarm, der auf Kallikrein nicht anspricht, durch solche Ansätze zur Kontraktion erregt wird³⁾. Das eingehende Studium dieser Erscheinung ergab, daß nach intravenöser Injektion von Kallikrein oder nach Zusatz von Kallikrein zu Blutplasma drei Vorgänge ablaufen:

1. Kallikrein spaltet enzymatisch von einem α_2 -Globulin, dem Kallidinogen, das pharmakologisch wirksame Kallidin ab.
2. Kallidin wird durch eine Peptidase, die Kallidinase, abgebaut.
3. Kallikrein wird durch den Kallikrein-Inaktivator irreversibel inaktiviert²⁾.

Kallidin ist ein Polypeptid, das man durch Dialyse vom hochmolekularen Kallikrein und anderen hochmolekularen Substanzen des Blutplasmas abtrennen kann. Es ruft die gleichen pharmakologischen Wirkungen hervor wie Kallikrein^{3, 4)}, so daß mindestens ein Teil der pharmakologischen Aktivität des Kallikreins über die Bildung dieses Peptids, das zunächst als Substanz DK³⁾, später als Kallidin^{5, 6)} bezeichnet wurde, zustande kommt. Die Kallidin-Bildung wird durch Kallikrein aus Pankreas, Pankreasssaft, Speicheldrüsen, Mundspeichel, Blutplasma und Harn katalysiert⁷⁾, wobei bezüglich der Geschwindigkeit der Kallidin-Entwicklung Unterschiede auftreten, die auf organabhängige Verschiedenheiten im Bau der Kallikreine zurückzuführen sind⁸⁾. Die Kallidinase des Blutplasmas ist durch Cystein hemmbar⁴⁾; daher ist die blutdrucksenkende Wirkung einer im Anschluß an eine Cysteingabe intravenös verabreichten Kallidin- oder Kallikrein-Dosis verstärkt⁴⁾.

*) Nach einem Vortrag, gehalten am 9. November 1960 vor dem GDCh-Ortsverband Wuppertal-Elberfeld und in den Max-Planck-Instituten für Arbeitsphysiologie und Ernährungsphysiologie Dortmund am 6. Dez. 1960.

**) Der Ausdruck Kinin ist in dem zur Erörterung stehenden Zusammenhang eine Verkürzung des Wortes Bradykinin, das der Pharmakologe Rocha e Silva für einen Stoff dieser Gruppe vorgeschlagen hat. Das Wort Bradykinin soll zum Ausdruck bringen, daß es sich um eine Substanz handelt, durch die der isolierte Meerschweinchendarm langsamer in kontrahierende Bewegung versetzt wird als durch Histamin oder Acetylcholin.

¹⁾ D. F. Elliott, E. W. Horton u. G. T. Lewis, J. Physiology 143, 473 [1960].

²⁾ Siehe dazu E. K. Frey, H. Kraut u. E. Werle: Kallikrein (Padutin). Enke, Stuttgart 1950.

³⁾ E. Werle, W. Götzte u. A. Keppler, Biochem. Z. 289, 217 [1937].
⁴⁾ E. Werle u. M. Grunz, Biochem. Z. 301, 429 [1939].

⁵⁾ Vortrag auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Physiologische Chemie, Bonn 1947; Bericht: Angew. Chem. 60, 53 [1948].

⁶⁾ E. Werle u. U. Berek, Biochem. Z. 320, 136 [1950].

⁷⁾ E. Werle in J. H. Gaddum: Polypeptides which stimulate plain muscle. E. u. S. Livingstone Ltd., Edinburgh und London 1955, S. 23.

⁸⁾ E. Werle u. I. Trautschold, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 1961 (im Druck).

2. Colostrokinin

Eine dem Kallidin sehr nahe verwandte Substanz wird gebildet, wenn man Colostrum der Kuh und anderer Tiere mit Blutserum^{9,10)} oder mit Kallikrein des Mundspeichels oder der Submaxillarisdrüse^{11,12)} mischt. Auch im Colostrum der Frau wird nach dem Vermischen mit Kallikrein Colostrokinin nachweisbar. Mit Kallikrein bildet sich das Colostrokinin rasch innerhalb einiger Minuten, mit Blutserum sehr langsam innerhalb von 30–120 min, ein Hinweis dafür, daß das zur Colostrokinin-Bildung notwendige Enzym erst nach dem Vermischen des Serums mit Colostrum in die aktive Form übergeführt wird.

3. Bradykinin

Einen bedeutenden Beitrag zur Kenntnis der Kinine verdanken wir *M. Rocha e Silva*¹³⁾. 1949 berichtete er, daß beim Versetzen von Blutserum mit Trypsin oder gewissen Schlangengiften eine neue darmaktive, blutdrucksenkende Substanz entsteht. Sie wurde als Bradykinin bezeichnet und besaß alle chemischen und pharmakologischen Eigenschaften des Kallidins. Schlangengifte und Trypsin wirken auf das gleiche α_2 -Globulin ein wie Kallikrein. Behandelt man nämlich Blutserum zuerst mit Trypsin oder Schlangengift, d. h. wird zuerst Bradykinin entwickelt, so kann aus dieser Serumprobe kein Kallidin mehr freigelegt werden und umgekehrt¹⁴⁾. Die Fähigkeit der Schlangengifte zur Freilegung von Bradykinin geht nicht mit ihrer allgemeinen proteolytischen Aktivität parallel¹⁵⁾.

*Rocha e Silva*¹⁶⁾ fand, daß beim Erhitzen von Schlangengift die proteolytische Aktivität gegenüber Casein stark abnimmt, die Fähigkeit zur Entwicklung von Bradykinin aber fast unverändert bestehen bleibt. Unverändert bleibt auch die Aktivität eines von *Deutsch* und *Diniz*¹⁷⁾ im Schlangengift nachgewiesenen Enzyms, das wie Trypsin gewisse Aminosäureester, z. B. Benzoylarginin-methylester (oder-äthylester), zu spalten vermag. Demnach sollte bei der Freisetzung von Bradykinin durch Schlangengift und Trypsin eher eine Ester- als eine Peptidbindung gelöst werden. Wenn diese Vorstellung zutrifft, so müßte auch Kallikrein diese esterolytische Wirkung aufweisen. Ferner wäre zu erwarten, daß die genannten Ester die Freilegung von Bradykinin durch Trypsin oder von Kallidin und Colostrokinin durch Kallikrein kompetitiv hemmen und daß die Estersspaltung durch Trypsin- bzw. Kallikrein-Inaktivatoren gehemmt wird. Dies alles trifft in der Tat zu^{8,18–27)}.

Da keines der bisher untersuchten Kallikreine in absolut reiner Form vorliegt, mußte ausgeschlossen werden, daß die Spaltung von Benzoylarginin-äthylester auf ein verunreinigendes Enzym zurückgeht. Es hat sich gezeigt, daß die ester-spaltende Wirkung

der Kallikreine von ihrem Reinheitsgrad unabhängig ist, wenn man von Rohextrakten absieht. Die bezüglich der Kallidinogen-Spaltung beobachteten Unterschiede bei Kallikreinen verschiedener Herkunft traten auch bei der Spaltung von Benzoylarginin-äthylester hervor. Die Michaelis-Konstante für die Spaltung von Benzoylarginin-äthylester bei pH = 8 und 25 °C ist für Pankreas-, Submaxillaris- und Harnkallikrein 2,7·10⁻⁴; 6,0·10⁻⁴; bzw. 4,4·10⁻⁴ für Trypsin 1·10⁻⁶. Kallikrein und Kallikrein-Inaktivatoren, die bisher nur pharmakologisch meßbar waren, können nun unabhängig vom Versuchstier an Hand der Spaltung von Benzoylarginin-äthylester quantitativ bestimmt werden⁸).

Daß Kallikrein und Trypsin ähnliche katalytische Fähigkeiten haben, war umso weniger überraschend, als beide durch den gleichen Kallikrein-Inaktivator aus Organen von Wiederkäuern reversibel, durch Diisopropyl-fluorophosphat, einen Esterasehemmstoff, irreversibel blockiert werden^{12,21)}. Auch Chymotrypsin gehört in den Kreis dieser Enzyme. Allerdings vermag Chymotrypsin das Bradykinin nicht nur freizulegen, sondern im Gegensatz zum Trypsin auch rasch zu zerstören.

Chemie des Bradykinins

Die Isolierung des Bradykinins in Substanz gelang erstmals den Engländern *Elliot, Horton und Lewis*^{23–25)}. Aus Rinderserum-Globulin — verwendet wurde der zwischen 35–45% Sättigung mit Ammoniumsulfat fallende Niederschlag — legten sie durch kristallisiertes Trypsin das Bradykinin frei und reinigten es nach Enteiweißung der Lösung mit siedendem Alkohol an Carboxymethylcellulose, durch Gegenstromverteilung, Papierchromatographie und Papierelektrophorese. Die Bausteinanalyse ergab die Aminosäuren Arginin, Prolin, Glycin, Phenylalanin und Serin. Das Molekül besitzt nur einen N-terminalen Rest (Arginin). Der schrittweise Abbau nach der *Edmann*-Methode ergab die Sequenz L-Arginin-L-Prolin-L-Prolin-Glycin-L-Phenylalanin-L-Serin-L-Phenylalanin-L-Arginin²¹⁾. Dieses Peptid wurde in verschiedenen Laboratorien synthetisiert^{26,27)}; es hatte jedoch nur den hundertsten Teil der pharmakologischen Aktivität des natürlichen Bradykinins. Unter weiteren synthetischen Produkten entsprach aber die Wirkung eines Nonapeptids der Zusammensetzung L-Arginin-L-Prolin-L-Prolin-Glycin-L-Phenylalanin-L-Serin-L-Prolin-L-Phenylalanin-L-Arginin an verschiedenen Testobjekten genau der des Naturprodukts²⁸⁾. Diese Ergebnisse veranlaßten *Elliot* und Mitarbeiter²⁹⁾, ihre Analyse des Bradykinins zu revidieren, und sie fanden in der Tat, daß ihnen bei der ersten Bestimmung ein Prolinmolekül entgangen war. Der richtige Bau des Bradykinins wurde also aus den pharmakologischen Eigenschaften des synthetischen Produktes erschlossen, ehe er aus dem Naturprodukt erkannt worden war.

Schon aus diesen Ergebnissen ist zu erkennen, was sich an weiteren synthetischen Produkten bestätigte: daß das Bradykinin-Molekül keine wesentlichen Änderungen seiner Zusammensetzung ohne Verlust seiner spezifischen Wirkungen verträgt. Die in Tabelle I genannten Peptide C, D, E und F sind am isolierten Meerschweinchenileum bis zu 2,5 µg/ml ohne Wirkung, während A (= Bradykinin) und B eine langsame Kontraktion schon in Konzentrationen von

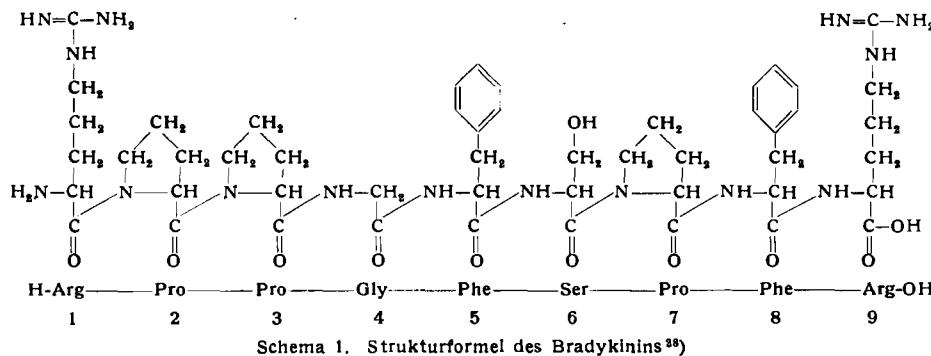
H—Arg—Pro—Pro—Gly—Phe—Ser—Pro—Phe—Arg—OH	A
H—Arg—Pro—Gly—Phe—Ser—Pro—Phe—Arg—OH	B
H—Arg—Pro—Pro—Gly—Phe—Ser—Phe—Arg—OH	C
H—Arg—Pro—Pro—Phe—Gly—Ser—Phe—Arg—OH	D
H—Arg—Pro—Gly—Pro—Phe—Ser—Phe—Arg—OH	E
H—Arg—Pro—Gly—Phe—Ser—Phe—Arg—OH	F

Tabelle I. Bradykinin (A) und verwandte synthetische Peptide²⁸⁾

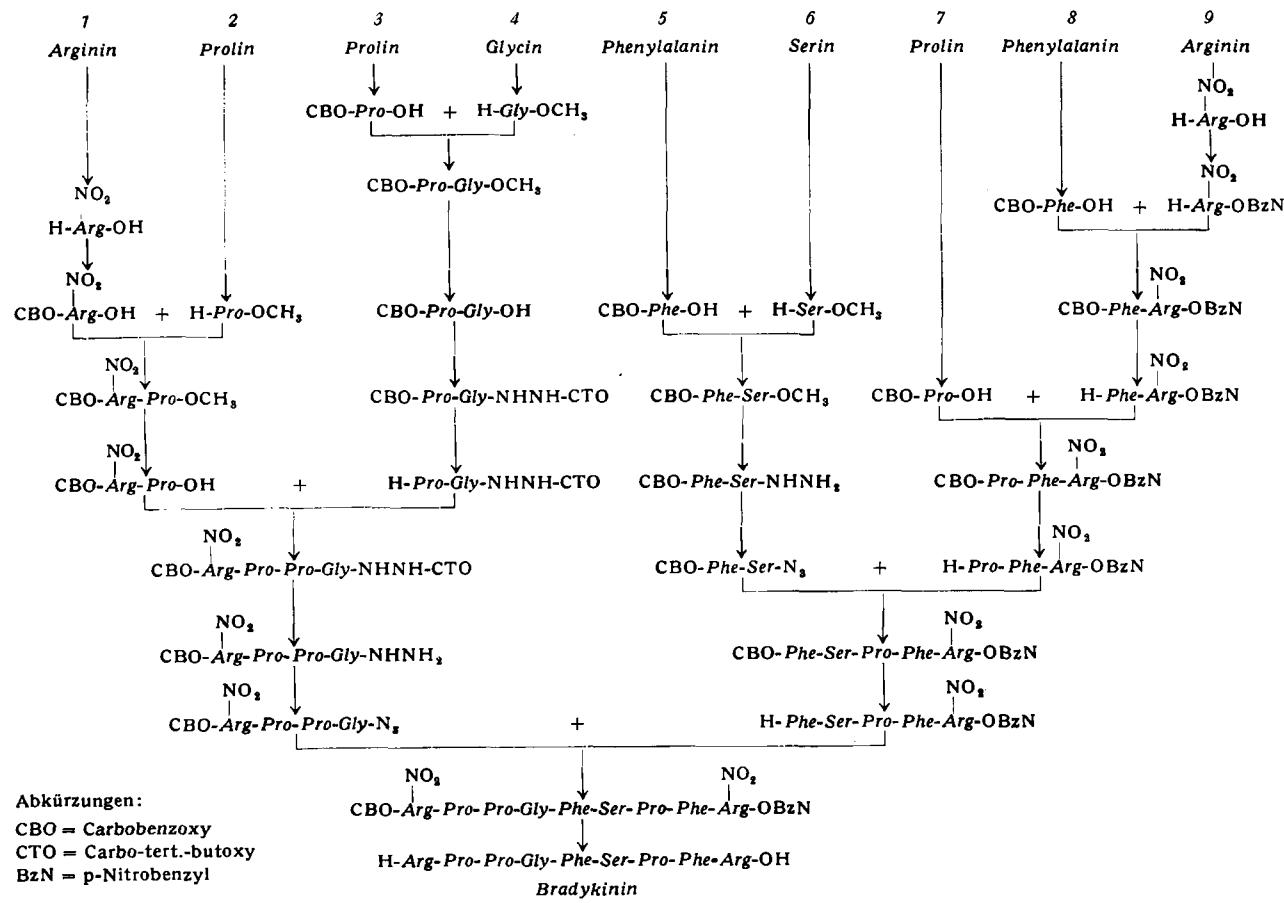
²⁸⁾ R. A. Boissonnas, St. Guttmann u. P. A. Jaquenoud, Helv. chim. Acta 43, 1349 [1960].

²⁹⁾ D. F. Elliott, G. T. Lewis u. E. W. Horton, Biochem. biophys. Res. Commun. 3, 87 [1960].

10^{-8} µg/ml bzw. 0,1 µg/ml verursacht²⁶). Synthetisches Bradykinin hat wie das natürliche außer den Wirkungen am Uterus und Darm auch starke gefäßerweiternde und permeabilitätserhörende, schmerzerzeugende und bronchokonstriktorische Wirkung^{1, 26, 30-33}. Die Strukturformel des Bradykinins ist im Schema 1, seine Synthese nach Boissonnas und Mitarbeitern²⁸) im Schema 2 wiedergegeben.



Schema 1. Strukturformel des Bradykinins²⁸⁾



Schema 2. Synthese des Bradykinins²⁸⁾

4. Die schmerzerzeugende Substanz (Pain Producing Substance)

Keele und Mitarbeiter³⁴) fanden 1957, daß in menschlichem Blutplasma bei Berührung mit Glas oder Metall innerhalb von Minuten eine schmerzerzeugende Substanz entsteht, die nach einiger Zeit wieder verschwindet, besonders rasch dann, wenn das Plasma in siliconierte Glas- oder

Polyäthylen-Gefäße gebracht wird. Die schmerzerzeugende Substanz des glasaktivierten Plasmas kann durch Enteiweißen des Plasmas (kochender Alkohol) angereichert werden. Sie ist chemisch und pharmakologisch von Bradykinin und somit auch von Kallidin nicht zu unterscheiden^{35, 36}). Sie ähnelt diesen beiden Substanzen z. B. auch darin, daß sie im Gegensatz zu anderen darmkontrahierenden Stoffen, wie Histamin (erzeugt Juckreiz), den isolierten

Rattendarm zur Erschlaffung bringt³⁶). Die Schmerzwirkung wird in der Weise untersucht, daß man Blutplasma oder die Lösung der schmerzerzeugenden Substanz auf die schmerzempfindliche Basis einer Cantharidinblase am menschlichen Unterarm aufstreicht. Der Qualität nach handelt es sich um einen Brennschmerz, der sich je nach der Konzentration der Substanz bis zur Unerträglichkeit steigert³⁵).

Es erhebt sich auch hier die Frage, wie die Substanz gebildet wird. Die Entwicklung der schmerzerzeugenden Aktivität durch Kontakt des Plasmas mit Glas legt Beziehun-

²⁶⁾ H. Konzett u. E. Stürmer, Nature [London] 188, 998 [1960].

²⁷⁾ G. T. Lewis, Nature [London] 188, 999 [1960].

²⁸⁾ P. G. Shorley, Nature [London] 188, 1000 [1960].

²⁹⁾ R. H. Fox, R. Goldsmith, D. J. Kidd u. G. T. Lewis, J. Physiology 150, 16 P [1960].

³⁰⁾ D. Armstrong, J. B. Jepson, C. A. Keele u. J. W. Stewart, J. Physiology 135, 350 [1957].

³¹⁾ C. A. Keele in¹⁰), S. 253.

gen zur Blutgerinnung nahe, doch wird die Bildung der schmerzerzeugenden Substanz durch Hemmstoffe der Blutgerinnung wie Heparin oder Citrat nicht verhindert. Wird Plasma ohne Antikoagulantien mit Glas in Berührung gebracht, so entsteht die schmerzerzeugende Aktivität bevor die Blutgerinnung einsetzt. Es wurde daher vermutet, daß der Glaskontakt eine Plasmaprotease aktiviert, die ihrerseits aus einem Plasmasubstrat das schmerzerzeugende Polypeptid freisetzt³⁵). Auf die sehr verwickelten Versuche zur Aufklärung des Bildungsmechanismus der schmerzerzeugenden Substanz kann hier im einzelnen nicht eingegangen werden (s. dazu³⁵⁻³⁸). Für die Aktivierung einer Proteinase als entscheidenden Faktor beim Bildungsvorgang der Substanz spricht, daß der Zusatz des Proteasenhemmstoffes aus Sojabohnen die Entstehung der schmerzerzeugenden Substanz verhindert³⁶.

Die Substanz bildet sich auch, wenn man Plasma auf die Basis einer Cantharidinblase streicht. Daraus geht hervor, daß verletzte Gewebe für extravasales Blut oder Plasma eine fremde Oberfläche darstellen und Prozesse in Gang setzen, wie sie durch die Berührung mit Glas ausgelöst werden. Durch Bestreichen des verletzten Gewebes mit Trypsin-Inhibitor aus Sojabohnen kann auch hier die Entstehung der Schmerzsubstanz verhindert werden³⁵.

Wie erwähnt, erzeugen natürliches und synthetisches Bradykinin sowie Kallidin gleichfalls Schmerzen. Das Aufstreichen einer Lösung, die 0,1 γ reines Bradykinin pro ml enthält, auf die Basis einer Cantharidinblase löst bereits Schmerzempfindung aus¹). Damit reicht die Schmerzwirkung der Kinine an die des Serotonin, der am stärksten wirksamen körpereigenen Schmerzsubstanz heran.

5. Physiologische Bedeutung der Kinine

Im Zusammenhang mit der Frage nach der funktionellen Bedeutung der Kinine ist es wichtig zu wissen, ob sie physiologischerweise in Geweben oder Körpersäften und im Blut vorkommen. Daß nach intravenöser Injektion von Kallikrein oder Trypsin Kallidin und Bradykinin im strömenden Blut und im Harn nachweisbar sind⁶), ist noch kein Beweis für eine physiologische Bedeutung. Wichtig ist aber, daß Kinine in normalem menschlichen Urin³⁹⁻⁴⁵), ja schon im Harn von Neugeborenen⁴⁴) enthalten sind. (Zur Einheitlichkeit der Harnkinine siehe^{45a}). Nach Horton^{40, 41}) ist die innerhalb von 24 h ausgeschiedene Kinin-Menge unabhängig vom pH oder Gesamtvolumen des Urins; sie entspricht 10-30 µg synthetischem Bradykinin. Die Herkunft dieser Kinine ist unbekannt. Nach Horton⁴⁰) könnten sie aus der Niere stammen und dort aufgrund ihrer gefäßweiternden Wirkung die renale Durchblutung und so die sekretorische Leistung der Nierentubuli beeinflussen. In diesem Zusammenhang erscheint der Befund von Interesse, daß Kallikrein gerade in den proximalen Teilen der Nierentubuli aus der inaktiven in die enzymatisch wirksame, kininbildende Form übergeführt wird⁴⁶).

Ein wichtiger Beitrag zur Frage der physiologischen Funktion der Kinine stammt von Hilton und Lewis⁴⁷⁻⁴⁹). Seit langem wird die funktionelle Gefäßweiterung in Muskel und Drüsen als eine fundamentale Gefäßreaktion angesehen, bei der lokal freigesetzte Vasodilatatoren eine bedeutende, wenn nicht entscheidende Rolle spielen. Wird, wie Hilton und Lewis festgestellt haben, Mundspeichel oder Durchströmungsflüssigkeit aus aktiv sezernierenden Speicheldrüsen, z. B. der Submandibularis, in eine die Drüse versorgende Arterie injiziert, so werden die Blutgefäße der Drüse stark er-

weitert. Im Blutplasma entsteht nach dem Versetzen mit Speichel⁴) oder Drüsensaft⁴⁷) Kallidin. Die enzymatische Aktivität, die zweifellos vom Kallikrein des Perfusats ausgeht, steigt bei elektrischer Reizung des die Drüse versorgenden Nerven, der chorda tympani, auf das 8,5-fache des Ausgangswertes⁴⁷⁻⁴⁹). Nach Hilton und Lewis unterliegt es keinem Zweifel, daß unter physiologischen Bedingungen das Peptid gebildet wird, nicht im Blut, sondern in der Gewebsflüssigkeit der Drüse und in der Lymphe, und daß es eine wichtige Rolle bei der funktionellen Hyperämie der Drüse spielt⁴⁷). Den gleichen Mechanismus der funktionellen Gefäßweiterung nehmen Hilton und Lewis für das kallikrein-haltige Pankreas an⁴⁷).

Die Kinin-Bildung im Colostrum könnte für die Tätigkeit der Milchdrüse von Bedeutung sein, möglicherweise hinsichtlich der Sekretion der Immunkörper; im Verdauungstraktus des Kalbes oder Säuglings könnte Colostrokinin die Resorption der Immunkörper begünstigen^{11, 12}).

Auch an der Entstehung der funktionellen Hyperämie der Schweißdrüsen ist ein Kinin beteiligt. Dies geht aus folgenden Tatsachen hervor:

1. Menschlicher Schweiß enthält ein kinin-bildendes Enzym.

2. Die Durchströmungsflüssigkeit des subcutanen Raumes des menschlichen Unterarmes enthält Kinin, wenn der Arm so erwärmt wird, daß Schweißbildung auftritt^{50, 51}).

Die Natur des kininbildenden Enzyms in den Schweißdrüsen und im Schweiß ist nicht bekannt.

Außer Kallikrein, Trypsin und Chymotrypsin sind Extrakte aus Haut⁵²) und (über die Aktivierung des Plasmins) die Urokinase des Harns⁵²) zur Freisetzung von Plasmakinin befähigt (Urokinase führt das Plasminogen des Blutplasmas in Plasmin über. Plasmin oder Fibrinolysin ist das Fibrin abbauende Enzym des Blutplasmas). Wahrscheinlich wirken auch die Hautextrakte über eine Aktivierung von Plasmin, da sie durch Antiplasmin und Trypsin-Inhibitor aus Sojabohnen hemmbar sind⁵²). Die Kinin-Freisetzung durch Kallikreine und Trypsin ist eine rasch, die durch Plasmin bewirkte Freisetzung eine langsam verlaufende Reaktion.

Plasmakinin ist für Muskelgefäß der wirksamste Erweiterer, den wir kennen. Es ist auf molarer Basis 15-mal so aktiv wie Acetylcholin. Bisher konnte aber weder ein kininbildendes Enzym noch Plasmakinin selbst im Perfusat eines Muskels während oder nach Kontraktion nachgewiesen werden. Möglicherweise wird es durch Blut und Muskelgewebe so rasch inaktiviert, daß es sich dem Nachweis entzieht⁵¹). Muskelgewebe enthält eine hochwirksame Kininase⁵³).

Das Kininogen-System scheint aber zu einer anderen Art der Muskelarbeit, nämlich zu den Wehen in Beziehung zu stehen. Keele und Mitarbeiter⁵¹) fanden, daß die Konzentration an Kininogen nach einer Geburt oder während der Wehen bis auf wenige Prozent des Ausgangswertes absinkt und daß Blutplasma, das während der Wehen in Polyäthylen-Gefäßen gewonnen wird, also nicht mit Glas in Berührung kommt, die schmerzerzeugende Substanz in einer Menge enthält, die in ihrer Uterusaktivität mehreren Internationalen Einheiten des uteruserregenden Oxytocins entspricht⁵⁵). Freigesetzt wird die Substanz nicht durch Plasmin, denn das Maximum der Kininogen-Abnahme fällt zeitlich mit der geringsten fibrinolytischen Aktivität des Schwangerenplasmas zusammen. Ferner vermag Plasma mit hoher fibrinolytischer Aktivität, z. B. nach schwerer sportlicher Anstrengung oder nach chirurgischen Operationen, nicht eine vergleichbare oxytocische Aktivität zu entwickeln. Schließlich wird durch Agentien wie Heparin und ε-Aminocapronsäure, welche Plasmin hemmen, die spontane Kinin-Bildung sogar begünstigt⁵⁵).

³⁸) M. Schachter in¹⁰), S. 232.

³⁷) J. Margolis, J. Physiology 137, 96 [1957].

³⁸) J. Margolis, J. Physiology 144, 1 [1958].

³⁹) E. Werle u. E. G. Erdös, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 223, 234, [1954].

⁴⁰) E. W. Horton in¹⁰), S. 263.

⁴¹) F. P. Gomez, Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy 10, 200 [1955].

⁴²) E. J. Walaszek, Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy 12, 223 [1957].

⁴³) J. H. Gaddum u. E. W. Horton, Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy 14, 117 [1959].

⁴⁴) E. W. Horton, Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy 14, 125 [1959].

⁴⁵) K. Briseid-Jensen, Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy 13, 271 [1958].

⁴⁶) C. G. Huggins u. E. J. Walaszek, Amer. Heart J. 60, 976 [1960].

⁴⁷) E. Werle u. R. Vogel, Arch. int. Pharmacol. 126, 171 [1960].

⁴⁸) S. M. Hilton in¹⁰), S. 258.

⁴⁹) S. M. Hilton u. G. T. Lewis, J. Physiology 128, 235 [1955]; 129, 253 [1955].

⁵⁰) S. M. Hilton u. G. T. Lewis, Brit. med. Bull. 13, 189 [1957].

⁵¹) R. H. Fox u. S. M. Hilton, J. Physiology 142, 219 [1958].

⁵²) S. M. Hilton in¹⁰), S. 259.

⁵³) G. T. Lewis, J. Physiology 147, 458 [1959].

⁵⁴) E. Werle, unveröffentlicht.

⁵⁵) D. Armstrong, C. A. Keele u. I. W. Stewart, J. Physiology 150, 20 P [1960].

⁵⁶) D. Armstrong u. J. W. Stewart, Nature [London] 188, 1193 [1960].

6. Pathologische Bedeutung der Kinine

Auf die Mitwirkung der Kinine an der Entstehung der Schmerzempfindung nach Traumen wurde bereits hingewiesen. Chapman und Wolff⁵⁶⁾ fanden Kinin bei der Durchströmung von Haut, die schmerzhaften Reizen unterworfen worden war. Hypnotisiert man einen Menschen derart, daß er nur in einem seiner Arme Schmerz empfindet, so erscheint in der subcutanen Flüssigkeit des „schmerzenden“ Armes und nur in dieser Bradykinin. Chapman und Wolff fanden Bradykinin oder bradykinin-bildendes Enzym auch in der Rückenmarksflüssigkeit von Patienten mit entzündlichen oder degenerativen Erkrankungen des Zentralnervensystems, bei Fällen mit Migräne und chronischer Schizophrenie, nach Operationen an den Extremitäten und am Becken, besonders aber bei Patienten, die starke Schmerzen erlitten und bei denen eine hohe Aktivität in den Nervensträngen des Rückenmarks erwartet werden kann. Schließlich dürfte die Kininbildung auch bei entzündlichen Reaktionen eine Rolle spielen, beginnend mit den geringen lokalen Vasodilatationen, die nach kleineren Traumen der Haut bemerkbar werden, bis zum tiefen Schock bei akuter Pankreatitis⁵⁷⁾. Eine kinin-artige Substanz tritt auch in der Gelenksflüssigkeit von Rheumatikern und in Brandblasenflüssigkeit auf^{13a)}. Schließlich konnte im anaphylaktischen Schock das Freiwerden von Bradykinin nachgewiesen werden⁵⁸⁾.

Erwähnt sei, daß auch Enzyme von pathogenen Erregern^{59, 63)} aus Blutplasma Kinine freisetzen können, was sich u. U. bei Infektionskrankheiten nachteilig auswirkt.

7. Mechanismus der Kinin-Wirkung

Die pharmakologische Analyse hat ergeben, daß Bradykinin unmittelbar an der glatten Muskulatur von Darm, Uterus und Blutgefäßen angreift, also nicht über eine Erregung der Ganglien des Parasympathikus oder über eine Freisetzung von Histamin wirksam wird⁶⁰⁾. Die Frage, warum oder wie Kinine Schmerz erzeugen, sei kurz gestreift: Praktisch alle schmerzerregenden Reize stimmen darin überein, daß sie die Membranstruktur der ruhenden Nervenfasern stören. Sie bewirken eine Depolarisierung, d. h. einen lokalen Verlust der bioelektrischen Potentiale, die im wesentlichen auf einer ungleichen Verteilung von Kalium-, Natrium- und Calcium-Ionen auf der Innen- und Außenseite der Membran beruhen. Möglicherweise ist die gleiche Fähigkeit der Kinine auch bei der Erhöhung der Gefäßpermeabilität oder bei der Auslösung der Kontraktion glatter Muskeln und der Erweiterung der Blutgefäße im Spiel.

II. Angiotensine

1. Das Renin/Angiotensin-System

1898 prüften Tigerstedt und Bergmann⁶¹⁾ im Anschluß an die von Braun-Sequard entwickelte Idee der inneren Sekretion, ob Extrakte aus Nieren die Blutzirkulation beeinflussen. Sie fanden, daß die intravenöse Injektion von Nierenextrakten eine lang anhaltende Blutdrucksteigerung auslöst. Das wirksame Prinzip, eine hochmolekulare, thermolabile Substanz erhielt den Namen „Renin“. Für die quantitative Bestimmung war es erschwerend, daß eine einmalige Reningabe beim Versuchstier eine viele Stunden

⁵⁶⁾ L. F. Chapman u. H. G. Wolff, Science [Washington] 128, 1208 [1958].

⁵⁷⁾ E. Werle, K. Tauber, W. Hartenbach u. M. M. Forell, Münchener med. Wschr. 1958, 1267.

⁵⁸⁾ W. T. Beraldo, Amer. J. Physiol. 163, 283 [1950].

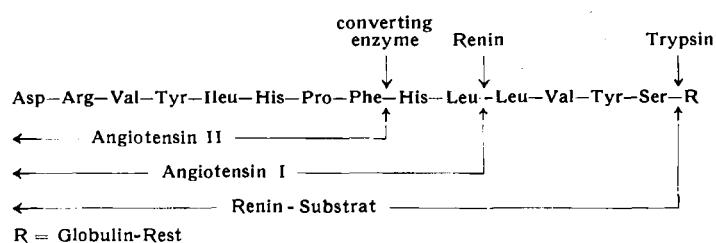
⁵⁹⁾ J. L. Prado, R. Monier, E. S. Prado u. C. Fromageot, Biochim. biophysica Acta 22, 87 [1956].

⁶⁰⁾ Ph. A. Khairallah u. I. H. Page, Amer. J. Physiol. 200, 51 [1961].

⁶¹⁾ R. Tigerstedt u. P. G. Bergmann, Skand. Arch. Physiol. 8, 223 [1898].

anhaltende Tachyphylaxie hinterläßt, d. h. daß eine Reinkjection der gleichen oder auch einer größeren Menge von Renin auf den Blutdruck ohne Wirkung bleibt. Wegen der möglichen Beziehung zur Genese von Hochdruckkrankheiten wurde Renin von verschiedenen Gruppen eingehend untersucht. Aber erst 40 Jahre nach seiner Entdeckung und etwa 2 Jahre nach der Beschreibung des Wirkungsmechanismus des Kallikreins wurde gleichzeitig in verschiedenen amerikanischen Laboratorien erkannt, daß Renin nicht selbst eine vasokonstriktorische Wirkung besitzt, sondern als Enzym aus einem Eiweiß der α_2 -Globulinfraktion, dem sog. Hypertensinogen, das eigentlich wirksame Prinzip, das Hypertensin — oder wie es heute bezeichnet wird — das Angiotensin (Angiotonin, Hypertensin und Angiotensin sind Synonyma) freisetzt^{62, 63)}. Nach weiteren 15 Jahren wurde festgestellt, daß bei der Spaltung des Angiotensinogens ein pharmakologisch unwirksames Polypeptid, das Angiotensin I, entsteht⁶⁴⁾, das durch ein Enzym des Blutplasmas, das sog. „converting enzyme“^{65, 65a)} in das blutdrucksteigernde Angiotensin II übergeführt wird. Die lang anhaltende Blutdrucksteigerung nach einer Reningabe kommt also dadurch zustande, daß im kreisenden Blut laufend Angiotensin I und II entstehen und dies u. U. so lange bis das gesamte Angiotensinogen des Blutes aufgebraucht ist. Das Versuchstier reagiert auf eine neue Reningabe erst dann wieder, wenn neues Angiotensinogen ins Blut gelangt. Auch Kallidinogen und Bradykininogen können in der Blutbahn durch hohe Kallikrein- bzw. Trypsingaben aufgebraucht werden. Daß hier eine Tachyphylaxie sehr viel schwerer zu erzeugen ist als im Falle des Renins, liegt in der Hauptsache daran, daß Renin im Gegensatz zum Kallikrein und Trypsin im Blut nur sehr langsam inaktiviert wird⁷⁾. Durch die Arbeitskreise um Skeggs⁶⁶⁾, Page⁶⁷⁾, Peart und Elliott⁶⁸⁾ und Schwizer⁶⁹⁾ wurden die beiden Angiotensine I und II isoliert, in ihrem Bau aufgeklärt und synthetisiert.

An Hand des Schemas 3 sei kurz auf die Chemie dieser Substanzen eingegangen. Die Proteinase Renin spaltet vom α_2 -Globulin Angiotensinogen das endständige Decapeptid



Schema 3. Aminosäuresequenz von Angiotensin I, Angiotensin II und Renin-Substrat (nach Skeggs⁶⁶))

Angiotensin I mit der Sequenz Asp-Arg-Val-Tyr-Ileu-His-Pro-Phe-His-Leu ab. Aus diesem läßt das converting enzyme durch Abspaltung des C-terminalen Dipeptids His-Leu, das Octapeptid Angiotensin II mit der Sequenz Asp-Arg-Val-Tyr-Ileu-His-Pro-Phe entstehen.

⁶²⁾ E. Braun-Menendez, J. C. Fasciolo, L. F. Leloir u. J. M. Munoz, J. Physiology 98, 283 [1940].

⁶³⁾ J. G. Kohlstaedt, I. H. Page u. O. M. Helmer, Amer. Heart J. 19, 92 [1940].

⁶⁴⁾ L. T. Skeggs, W. H. Marsh, J. R. Kahn u. N. P. Shumway, J. exp. Medicine 99, 275 [1954].

⁶⁵⁾ L. T. Skeggs, J. R. Kahn, N. P. Shumway, J. exp. Medicine 103, 295 [1956].

^{65a)} E. A. Carlini, Z. P. Picarelli u. J. L. Prado, Bull. Soc. Chim. biol. 12, 1825 [1958].

⁶⁶⁾ L. T. Skeggs in¹⁰⁾, S. 106.

⁶⁷⁾ H. Schwarz, F. M. Bumpus u. I. H. Page, J. Amer. chem. Soc. 79, 5697 [1957].

⁶⁸⁾ D. F. Elliott in¹⁰⁾, S. 99.

⁶⁹⁾ R. Schwizer in¹⁰⁾, S. 152.

Kristallisiertes Trypsin vermag vom Angiotensinogen ein Peptid aus 14 Aminosäure-Resten abzulösen, welches durch Renin in Angiotensin I und das biologisch unwirksame Tetrapeptid Leu-Val-Tyr-Ser zerlegt wird⁶⁶). Das Minimumsubstrat für Renin ist das Octapeptid Pro-Phe-His-Leu-Leu-Val-Tyr-Ser. Es wird durch Renin in zwei pharmakologisch unwirksame Peptide mit je vier Aminosäureresten zerlegt⁶⁶). Das aus 14 Aminosäure-Resten bestehende Peptid, das die Bezeichnung „Renin-Substrat“ erhielt, wurde von Skeggs⁶⁶) synthetisiert und hatte die erwarteten Eigenschaften. Damit wurde bestätigt, daß Renin die einzigartige Spezifität besitzt, in einer sehr langen Peptidkette eine Bindung zwischen zwei Leucylresten zu lösen, ferner, daß Trypsin unerwarteterweise eine Peptidbindung des Serins zu hydrolysern vermag⁶⁶).

Die pharmakologische Untersuchung einiger Derivate des Angiotensins II hat u. a. ergeben, daß die pharmakologische Aktivität des Angiotensins nicht wesentlich abfällt, wenn die freie Carboxylgruppe des amino-endständigen Asparaginyl-Restes amidiert ist, oder wenn der Asparaginyl-Rest ganz fehlt. Die Aktivität sinkt scharf ab, wenn die C-terminale Aminosäure verestert, amidiert oder durch ihr D-Isomeres ersetzt ist^{68, 70}). Keine der inaktiven Verbindungen besitzt einen antagonistischen Effekt gegenüber der Pressorwirkung von Angiotensin II⁷⁰) mit Ausnahme der mit D-Phenylalanin, die nach Elliott⁶⁸) die Wirkung des natürlichen Angiotensins II sehr stark abzuschwächen vermag — ein Befund, dem möglicherweise medizinisches Interesse zukommt. Bezuglich des Baues der natürlichen Angiotensine bestehen gewisse Artspezifitäten, wie sie auch bei Proteohormonen bekannt sind. Beim Angiotensin aus Pferdeserum findet sich in Position 5 (vom Aminoende her gerechnet) ein Valin-⁷¹), im Angiotensin aus Rinderserum ein Isoleucin-Rest⁷²).

Angiotensin II ist wohl die stärkste blutdrucksteigernde Substanz. Sie ist auf molarer Basis etwa 20-mal so wirksam wie Noradrenalin⁷⁰). Schon 0,5 µg Angiotensin II rufen beim Menschen intravenös injiziert eine gut meßbare, mehr als 10 Minuten anhaltende Blutdrucksteigerung hervor. Pharmakologisch ist das Angiotensin außerdem gekennzeichnet durch eine sehr starke Aktivität am isolierten Darm und Uterus, die teils durch direkten Angriff an der glatten Muskulatur, teils über die Erregung von Ganglienzellen zustandekommt⁶⁰). Am nicht narkotisierten Hund wirkt Angiotensin stark antidiuretisch.

2. Physiologische und pathologische Bedeutung¹¹⁾

Die physiologische Bedeutung des Renin/Angiotonin-Systems ist weitgehend unbekannt. Sie dürfte sich nicht auf die Aufrechterhaltung des normalen Blutdruckes beziehen, da nach Entfernung der Nieren der Blutdruck unverändert bleibt. Wahrscheinlich aber bezieht sie sich auf die Nierenfunktion, und zwar hinsichtlich der Durchblutungsgröße und der Natriumausscheidung. Letztere wird durch eine reningesteuerte Hemmung der tubulären Rückresorption des Natriums aus dem Primärharn verstärkt⁷³).

Noch immer umstritten ist, ob dem Renin eine pathogenetische Bedeutung beim renalen Hochdruck zukommt. Auf eine solche Funktion weist die Tatsache, daß beim Tier durch Dauerinfusion von Renin oder Angiotensin ein Hochdruck über viele Wochen erzeugt und aufrechterhalten werden kann, was z. B. mit Adrenalin oder einer anderen pressorischen, körpereigenen Substanz nicht gelingt⁶⁶): bei einer Adrenalin-Dauerinfusion steigt der Blutdruck zunächst an, fällt dann ab und die Tiere gehen zugrunde. Skeggs konnte im Blut von Hochdruckkranken Angiotensin in Mengen

⁷⁰⁾ F. Gross u. H. Turrian in¹⁰), S. 137.

⁷¹⁾ D. F. Elliott u. W. S. Peart, Nature [London] 177, 527 [1956].

⁷²⁾ L. T. Skeggs, K. E. Lentz, J. R. Kahn, N. P. Shumway u. K. R. Woods, J. exp. Medicine 104, 193 [1956].

⁷³⁾ Übersichtsreferat: F. Gross, Klin. Wschr. 36, 693 [1958].

nachweisen, die mit der Höhe des Druckes parallel gingen. Er ist daher davon überzeugt, daß der Hochdruck bei Nierenkrankungen durch Angiotensin verursacht ist⁶⁶). Nach Peart⁷⁴⁾ jedoch ist das von Skeggs im Blut nachgewiesene Angiotensin ein Kunstprodukt; weder Renin noch Angiotensin sei im Nierenvenenblut von Gesunden oder Kranken mit renaler Hypertonie nachweisbar. Auch sei der Spiegel des Angiotensinogens im Blut von hypertoni schen Patienten und von Gesunden gleich hoch. Haas und Goldblatt⁷⁵) haben kürzlich mit einer neuen Bestimmungsmethode für Renin festgestellt, daß der Reningehalt von Nieren bei Menschen mit renaler Hypertonie 4- bis 16-mal so hoch ist wie bei Gesunden. Entsprechendes ergab sich bei Hunden und Ratten mit experimentellem Nierenhochdruck. Erst jetzt scheinen die methodischen Voraussetzungen für die Klärung der Mitbeteiligung des Renin/Angiotensin-Systems an der Entstehung des Hochdrucks beim Menschen gegeben zu sein.

3. Das blutdrucksteigernde Prinzip der Submaxillaris der weißen Maus

Die Submaxillaris (Unterkieferspeicheldrüse) der weißen Maus enthält eine hochmolekulare, thermolabile, blutdrucksteigernde Substanz — vorläufig als WMS bezeichnet. Die einmalige intravenöse Injektion eines Extraktes aus 1 mg frischer Drüse/kg Tier führt zu einer lang anhaltenden Blutdrucksteigerung und hinterläßt beim Hund eine viele Stunden dauernde Tachyphylaxie, auch für Renin^{76, 77}). Auch bei der WMS handelt es sich um ein Enzym^{78, 79}). Es setzt aus Blutplasma eine kochbeständige, blutdrucksteigernde Substanz frei — vorläufig als WM-Tensin bezeichnet — die bisher vom Angiotensin nicht zu unterscheiden ist. So wird sie wie Angiotensin II durch Extrakte aus Niere, Lunge, Leber, Pankreas, Dünndarm und Muskel rasch abgebaut⁷⁹). WM-Tensinogen und Angiotensinogen sind identisch und verschieden vom Kallidinogen⁸⁰). Die Frage, ob WMS wie Renin zuerst ein inaktives Polypeptid entstehen läßt, das durch ein „converting enzyme“ erst in das aktive WM-Tensin übergeführt werden muß, ist noch nicht geklärt.

Auch Extrakte aus den Submaxillarisdrüsen anderer Säugetiere (Hund und Schwein) können bei intravenöser Injektion bei Hunden neben einer Blutdrucksenkung, die durch Kallikrein verursacht ist, eine Blutdrucksteigerung auslösen, die auf eine hochmolekulare, thermolabile Substanz zurückgeht. Bisher konnte jedoch ein Wirkungsmechanismus, wie er bei WMS und Renin vorliegt, nicht nachgewiesen werden⁸⁰).

4. Hysterotonin⁸¹⁾

Aus Placenta und Decidua von toxämischen, nicht aber von gesunden Schwangeren können Extrakte gewonnen werden, die ein Enzym enthalten, welches aus Proteinen des Blutplasmas oder der Amnionsflüssigkeit eine Pressorsubstanz freisetzt. Diese Substanz, ein niedermolekulares Polypeptid, das Hysterotonin, ähnelt pharmakologisch dem Angiotensin, läßt sich aber chemisch von diesem unterscheiden. Es besteht eine direkte Beziehung zwischen Toxämie der Gravidität und dem Vorkommen dieser Pressorsubstanz.

5. Weitere angiotensin-artige Stoffe

Nach Crozatto entsteht unter der Einwirkung von Pepsin aus Hypertensinogenen bei pH = 3,5 ein blutdrucksteigerndes Polypeptid, das „Pepsitensin“. Es ist nicht identisch mit Angiotensin. Auch bei Inkubation anderer Proteine (Albumin, Fibrin, Casein) mit Pepsin entstehen Peptide mit vasokonstriktorischer Wirkung. Ob ihnen unter physiologischen oder pathologischen Bedingungen eine Bedeutung zukommt, ist nicht bekannt⁸²).

⁷⁴⁾ W. S. Peart in¹⁰), S. 122.

⁷⁵⁾ C. A. Schaffenburg, E. Haas u. H. Goldblatt, Amer. J. Physiol. 199, 788 [1960].

⁷⁶⁾ E. Werle, R. Vogel u. L. F. Gödel, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 230, 236 [1957].

⁷⁷⁾ E. Werle u. R. Vogel, Z. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsch. 11, 245 [1960/61].

⁷⁸⁾ H. Turrian, Helv. physiol. pharmacol. Acta 18, 259 [1960].

⁷⁹⁾ E. Werle, Naturwissenschaften 48, 104 [1961].

⁸⁰⁾ E. Werle u. P. von Roden, Biochem. Z. 301, 328 [1939].

⁸¹⁾ C. A. Hunter u. W. F. Howard, Amer. J. Obstetr. Gynecol. 79, 838 [1960].

⁸²⁾ H. Crozatto in⁷), S. 92.

Aus Lipiden des Blutplasmas können durch Enzyme des Blutes vasokonstriktorische Stoffe gebildet werden. Es handelt sich um lipidlösliche Substanzen, die den Phosphatiden nahestehen, oder auch um langketige, ungesättigte Fettsäuren⁸⁴⁾. Sie sind auf Grund ihrer chemischen Eigenschaften von den Kininen und Angiotensinen leicht zu unterscheiden^{83, 84)}.

Schlußbemerkung

Die Entdeckung der Kinine und Angiotensine hat hinsichtlich physiologisch-funktioneller und pathologischer Probleme zu neuen Erkenntnissen geführt und Ansatzpunkte für weitere Forschungen erbracht. Die Rolle dieser Stoffe wird klarer hervortreten, sobald ihr Vorkommen in Körperflüssigkeiten und Geweben unter physiologischen und pathologischen Bedingungen genauer bekannt ist. Den

⁸³⁾ Ph. A. Khairallah u. I. H. Page, Amer. J. Physiol. 199, 341 [1960].

⁸⁴⁾ Literatur siehe W. Vogt, Pharmacol. Reviews 10, 407 [1958].

vielfältigen Funktionen der Plasma-Eiweißkörper hat sich eine weitere hinzugesellt, nämlich die, ein im ganzen Organismus verfügbares Material zu sein, aus dem durch spezifische Enzyme pharmakologisch vielseitige, äußerst aktive Polypeptide abgespalten werden können. Erstaunlich ist, daß diese Polypeptide keine strukturelle Besonderheiten aufweisen (wie etwa ringförmigen Bau bei den Hormonen Oxytocin und Vasopressin und den antibiotischen Polypeptiden, die außerdem durch den Besitz von D-Aminosäuren ausgezeichnet sind). Die Aktivität chemisch abgewandelter Kinine und Angiotensine ließ erkennen, daß nicht ausschließlich die Konstitution, sondern auch Größe und Gestalt der Moleküle, d. h. die für die Anlagerung an spezifische Rezeptoren notwendige Konformation, für ihre biologische Wirkung maßgebend ist.

Eingegangen am 30. März 1961 [A 146]

Umwandlung von Elektronenanregungsenergie

Von Dozent Dr. E. LIPPERT

gemeinsam mit Dr. W. LÜDER, Dr. F. MOLL, Dr. W. NÄGELE, Dipl.-Chem. H. BOOS,

Dipl.-Chem. H. PRIGGE und Dipl.-Chem. I. SEIBOLD-BLANKENSTEIN

Laboratorium für physikalische Chemie der Technischen Hochschule Stuttgart

Die Reaktionsmechanismen der strahlunglosen Desaktivierung von Molekülen in angeregten Elektronenzuständen und die zugrundeliegenden Prinzipien werden am Beispiel neuerer fluoreszenzspektroskopischer Ergebnisse an Lösungen aromatischer Verbindungen (Merocyanine, Stickstoff-Heterocyclen, Säureamide usw.) dargestellt und erläutert.

Konversion und Emission

Die Elektronen der Kohlenwasserstoffe lassen sich einteilen in lokalisierte σ -Valenzelektronen (z. B. in Cyclohexan), in die π -Elektronen der Mehrfachbindungen (z. B. in Cyclohexen), die in konjugierten Systemen nicht lokalisiert sind (z. B. in Benzol), und in die nichtbindenden Rumpfelektronen der abgeschlossenen Atomschalen (1s-Elektronen der Kohlenstoff-K-Schale). In organischen Verbindungen mit Heteroatomen treten im allgemeinen zusätzlich nichtbindende Elektronen der Valenzschale hinzu, die als einsame oder n-Elektronen bezeichnet werden (Abb. 1).

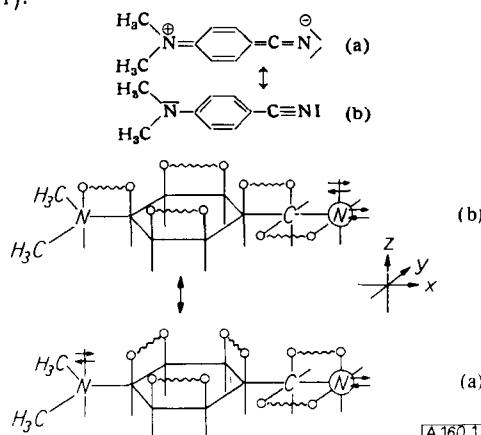


Abb. 1. Zur Elektronenstruktur des p-Cyan-dimethylanilins, oben nach der Methode der Valenzstrukturen, unten nach der Methode der Molekellzustände. Die σ -Elektronen sind durch Valenzstriche dargestellt, die π -Elektronen durch die kleinen Ringe als p_z -Elektronen bei den Atomen, von denen sie zum konjugierten System beigesteuert werden, sowie die n -Elektronen durch Pfeile als p_z - bzw. $2s$ -Elektronen bei den Stickstoff-Atomen. Die Wellenlinien kennzeichnen die Bindungen hoher Elektronendichte, wobei Struktur a um die andere Kekulé-Struktur zum vollständigen Bindungsausgleich zu ergänzen ist.

Die Orbitals der π -Elektronen ergeben sich aus Linear-kombinationen der Atomfunktionen, aus denen sie zum konjugierten System beigesteuert werden. Die Orbitals der n -Elektronen sind durch den Hybridisierungszustand des Heteroatoms bestimmt. Im Elektronengrundzustand S_0 besetzen die π - und n -Elektronen die Orbitals niedrigster Energie, und zwar paarweise mit entgegengesetztem Spin (Pauli-Prinzip). Durch Energiezufuhr kann ein locker gebundenes π - oder n -Elektron (i. a. aus dem betr. obersten besetzten Orbital) in ein nicht besetztes π^* -Orbital übergehen (vgl. Abb. 15). Es soll zunächst angenommen werden, daß der Spin dabei nicht geändert wird. Aus dem entstehenden Singlett-Anregungszustand S_1 kann das Molekül in einem oder mehreren Schritten strahlungslos (Konversion) oder unter Lichtemission (Fluoreszenz) nach S_0 zurückkehren.

Bei der Konversion wird die überschüssige Energie zunächst in Schwingungsenergie umgewandelt und dann durch Stöße an die Umgebung abgegeben. Die Umwandlung kann während eines Stoßes (Stöße II. Art) oder spontan erfolgen. Die Wahrscheinlichkeit für die Konversion ist in der Regel um so größer, je dichter die Energieflächen im mehrdimensionalen Raum beieinander liegen^{1, 2)}. In konjugierten Systemen ist die Energiedifferenz zwischen S_0 und dem ersten Anregungszustand S_1 von wenigen Ausnahmen abgesehen (z.B. Azulen) wesentlich größer als zwischen benachbarten Anregungszuständen. Während höhere Anregungszustände rasch, nämlich innerhalb von etwa 10^{-13} sec, durch Konversion in S_1 übergeführt werden, ist die Wahrscheinlichkeit für die Konversion bei der Desaktivierung von S_1 nach S_0 so gering, daß die Fluoreszenz mit ihr konkurriert. Die Wahrscheinlichkeit für die Licht-

¹⁾ J. Franck u. H. Sponer: V. Henry Gedächtnisband, Desoer, Lüttich 1948.

²⁾ J. Franck u. H. Levi, Z. physik. Chem. Abt. B 27, 409 [1934].