

Die Leucinaminopeptidaseaktivität des Rattenharnes nach Verabreichung einer mastzellerschöpfenden Substanz

In Mastzellen des Menschen und verschiedener Laboratoriumstiere wurde histochemisch eine Leucinaminopeptidaseaktivität (LAP) nachgewiesen¹. Klinische und experimentelle Untersuchungen sprechen für eine Freisetzung von LAP bei der Mastzelldegranulierung. So erfolgt nach Schädigung von Mastzellen durch hypotone Lösungen ein Austritt von LAP in das Suspensionsmedium². Nach Schlangenbiss ist die LAP-Aktivität des Serums erhöht³, was mit der mastzelldegranulierenden Wirkung der Schlangengifte in Zusammenhang stehen könnte⁴. Die Bedeutung der LAP-Freisetzung ist bisher noch ungeklärt. Möglicherweise liefert die LAP durch Abspaltung von Histidin aus Proteinen das Substrat für die Histidindecarboxylase der Mastzellen⁵; auf diese Weise könnte die LAP an der Histaminbildung beteiligt sein.

Der Harn von Mensch und Ratte enthält eine LAP-Aktivität⁶⁻⁸. Da bisher noch keine Untersuchungen über Beziehungen zwischen LAP-Aktivität des Harnes und Mastzelldegranulierung vorliegen, wurde die LAP-Ausscheidung nach Verabreichung der klassischen mastzellerschöpfenden Substanz 48/80 bestimmt⁹.

Methodik. Um vergleichbare Harnmengen zu erhalten, wurde an männliche Albinoratten täglich 10 ml Wasser mit der Schlundsonde verabreicht. Die LAP-Aktivität des 24 h Harnes wurde in folgender Weise bestimmt: 4 mg L-Leucyl- β -Naphthylamin-HCl in 2,0 ml 0,05 M Phosphatpuffer (pH 7,2) wurden mit 0,05 ml frischem zentrifugiertem Harn 1 h bei 37° inkubiert. Das durch die Wirkung der LAP und bestimmter Endopeptidasen¹⁰ gebildete β -Naphthylamin wurde nach Kupplung mit Echtrot 3 GL photometrisch erfasst. Die LAP-Aktivität von 1 ml Harn, die unter den genannten Bedingungen in 1 h 1 μ g β -Naphthylamin freisetzt, wurde als 1 LAP-Einheit definiert. Nach Ermittlung der Normalwerte (70 Ratten) erhielten 20 Tiere intraperitoneal je 0,5 mg Compound 48/80 in isotoner Kochsalzlösung.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle zusammengestellt. Im 24-h-Harn ist nach Verabreichung von Compound 48/80 eine statistisch signifikante Erhöhung der LAP-Aktivität nachzuweisen, die mit der Mastzelldegranulierung in Zusammenhang stehen könnte. Ob eine Ausscheidung der freigesetzten Mastzellen-LAP vorliegt, oder ob die anaphylaktische Schockreaktion an den Nieren-

epithelien die Freisetzung der LAP hervorruft wird zur Zeit geprüft. Vorläufige Untersuchungen ergaben, dass auch ein anaphylaktischer Schock bei der Ratte zu einem Anstieg der LAP-Aktivität des Harnes führt.

	LAP-Einheiten des Harnes	
	pro ml	in der 24-h-Menge
Normale Ratten (70 Tiere)	136 \pm 84	1054 \pm 609
Nach intraperitonealer Verabreichung von 0,5 mg Compound 48/80 (20 Tiere)	707 \pm 541 $P < 0,0005$	6002 \pm 1020 $P < 0,0005$

Summary. LAP activity was determined in rat urine under normal conditions and following mast cell depletion by compound 48/80. A statistically significant increase in urinary LAP activity is found after administration of compound 48/80. This increase is due to mast cell depletion and the resulting anaphylactoid reaction.

W. RAAB und E. KAISER

Institut für Medizinische Chemie der Universität Wien (Österreich), 14. Mai 1965.

- 1 W. GRÜNBERG und E. KAISER, Zentr. Vet. Med. A 12, 18 (1965).
- 2 O. BRAUN-FALCO und K. Salfeld, Nature 183, 51 (1959).
- 3 J. FISCHL und W. PRUZANSKI, Lancet 1961 i, 1293.
- 4 E. KAISER und W. RAAB, Z. angew. Zool. 52, 1 (1965). – W. RAAB und E. KAISER, Arch. klin. exp. Derm. 220, 374 (1964); Toxicon, im Druck.
- 5 A. SCHAUER, Münch. Med. Wschr. 106, 799 (1964).
- 6 H. BERGMANN und F. SCHELER, Klin. Wschr. 42, 275 (1964).
- 7 H. BERGMANN und G. F. KLOSTERMANN, Arch. klin. exp. Derm. 218, 603 (1964).
- 8 H. BERGMANN und F. TRUSS, Mediz. Welt 1964, 1760.
- 9 Compound 48/80 (Burroughs Wellcome) ist ein Kondensationsprodukt von Formaldehyd mit *p*-Methoxyphenyläthylmethylamin. Wir danken der Erzeugerfirma für die freundliche Überlassung entsprechender Versuchsmengen.
- 10 G. K. STEIGLEDER, Y. KAMEI und R. KUDICKE, Arch. klin. exp. Derm. 217, 417 (1963).

The Action of Adrenergic β -Receptor Blocking Agents on Susceptibility to Cardiac Arrhythmias in Hypothermia and Hypoxia

It has been shown in earlier experiments that enhanced susceptibility of the in situ heart to arrhythmias, as observed in the first stage of hypothermia and hypoxia, is mainly due to an increased excitatory state of the autonomic nervous centres regulating cardiac function (SZEKERES, MÉHES, and PAPP¹, SZEKERES and PAPP^{2,3}). Antiarrhythmic action of the surgical and pharmacological elimination of the vagal influence in moderate

hypothermia and hypoxia was clearly demonstrated in above experiments. Cardiac sympathectomy by surgical means, however, only reduced but did not entirely change back to normal the enhanced tendency to arrhythmias;

- 1 L. SZEKERES, J. MÉHES, and J. PAPP, Brit. J. Pharmacol. 17, 424 (1961).
- 2 L. SZEKERES and J. PAPP, Verhandl. der Ges. f. exp. Med. DDR, Bd. 8, Pharmakologie (Theodor Steinkopff Verlag, Dresden und Leipzig 1964), p. 24.
- 3 L. SZEKERES und J. PAPP, Arch. exp. Path. Pharmacol. 245, 70 (1963).