

## Renale Enzymausscheidung im anaphylaktoiden Schock nach Verabreichung von $\epsilon$ -Aminocapronsäure

Bei Ratten tritt nach Auslösung eines anaphylaktoiden Schocks eine statistisch signifikante Erhöhung der alkalischen Phosphatase- (AP-) Aktivität und der Leucinaminopeptidase- (LAP-) Aktivität im 24-Stunden-Harn ein<sup>1</sup>. Schockbedingte hämodynamische Veränderungen verursachen eine Schädigung der Nierenepithelien und eine Ausscheidung der in diesen Zellen enthaltenen Enzymaktivitäten: die AP-Aktivität steigt auf das 3–4fache, die LAP-Aktivität auf das 7fache an. Diese unterschiedliche Aktivitätszunahme der beiden, aus den gleichen Tubuluszellen stammenden Enzyme läßt sich mit der Aktivierung renalen Plasminogens im anaphylaktoiden Schock und mit der daraus resultierenden Aktivierung renaler LAP<sup>2</sup> erklären. Neben der hämodynamischen Nierenschädigung führt auch die nach Mastzelldegranulierung erfolgende Aktivierung renalen Plasminogens zu einer Steigerung der LAP-Aktivität im Harn.

Zur weiteren Klärung der Bedeutung renalen Plasminogens für die LAP-Aktivität des Harnes schien es von Interesse, den Einfluß einer Vorbehandlung mit  $\epsilon$ -Aminocapronsäure auf die renale Enzymausscheidung im anaphylaktoiden Schock zu untersuchen.

**Material und Methoden.** Der Harn von Albinoratten (180–200 g) wurde in Stoffwechselkäfigen gesammelt. 30 Versuchstiere erhielten 0,5 g/kg  $\epsilon$ -Aminocapronsäure (EACA) i. p. injiziert<sup>3</sup>. 5 min. später erfolgte die Auslösung eines anaphylaktoiden Schocks durch intraperitoneale Injektion von 2 mg/kg Compound 48/80<sup>4</sup>. Die Enzymbestimmungen erfolgten nach den üblichen Methoden, als Substrate dienten Na-*p*-nitrophenylphosphat und L-Leucyl-*p*-nitroanilid. Die angegebenen Werte beziehen sich auf den Mittelwert  $\pm 2\sigma$ .

**Ergebnisse.** Nach Vorbehandlung mit EACA bewirkt die Auslösung eines anaphylaktoiden Schocks einen Anstieg der AP-Aktivität im 24-Stunden-Harn der Ratte auf  $68 \pm 20$  mMU (Normalwert:  $33 \pm 15$  mMU). Gleichzeitig findet sich eine Erhöhung der LAP-Aktivität auf  $158 \pm 47$  mU (Normalwert:  $86 \pm 42$  mU). Die Harnportionen 24–48 Stunden nach Injektion von Compound 48/80 enthalten normale AP- und LAP-Aktivitäten.

**Diskussion.** Nach Vorbehandlung mit  $\epsilon$ -Aminocapronsäure finden sich im Harn der Ratte nur mehr weit geringere Aktivitätszunahmen der AP und LAP als Folge der Auslösung eines anaphylaktoiden Schocks: 110% bei der AP und 80% bei der LAP gegenüber 210, bzw. 590% (vergleiche Tabelle). Diese Ergebnisse lassen sich mit 3 Wirkungen der EACA erklären<sup>5</sup>: (1) Die Abschwächung der Histaminfreisetzung durch EACA führt durch Abschwächung des Schocks zu einer Verringerung der hämodynamisch bedingten Nierenschädigung und der Enzymausscheidung im Harn (AP und LAP). (2) Die Antiplasmin- und Antiaktivator-Wirkung der EACA verhindert die Aktivierung renaler Peptidasen; der zusätzliche Anstieg der LAP-Ausscheidung bleibt aus. (3) Die Hemmwirkung der EACA auf bestimmte, bei der verwendeten LAP-Bestimmung miterfaßte Peptidasen muß ebenfalls in Betracht gezogen werden und könnte zur vergleichsweise besonders starken Abschwächung der LAP-Aktivität beitragen. Die in den beiden letzten Punkten angeführten Wirkungen der EACA erklären die in Kontrollversuchen beobachtete Abschwächung der LAP-Aktivität im Harn normaler Ratten nach Injektion von EACA. Die AP-Aktivität erfährt unter diesen Versuchsbedingungen keine Veränderung.

In vitro läßt sich eine Abschwächung höherer LAP-Aktivitäten (ab 5,4 mU/ml Harn) durch Zusatz von EACA ab 50 mg pro 3,0 ml Versuchsansatz nachweisen. Eine Beeinflussung der AP-Aktivität des Harnes durch EACA findet in vitro nicht statt.

Im Hinblick auf die eingangs angeführte Fragestellung unterstützen die vorliegenden Ergebnisse die Annahme, daß der Aktivierungszustand des renalen Plasminogens die LAP-Aktivität des Harnes beeinflusst.

Renale Enzymausscheidung nach anaphylaktoidem Schock mit und ohne Fibrinolysehemmung

Versuchstiere	Enzymaktivitäten im 24-Stunden-Harn (Mittelwert $\pm 2\sigma$ )	
	alkalische Phosphatase in mMU	Leucinaminopeptidase in mU
Normale Ratten (200)	$33 \pm 15$	$86 \pm 42$
Ratten nach Behandlung mit $\epsilon$ -Aminocapronsäure 1,0 g/kg (10)	$35 \pm 18$	$45 \pm 18$
Ratten nach Auslösung eines anaphylaktoiden Schocks (50)	$117 \pm 20$ (+ 260%)	$589 \pm 122$ (+ 590%)
Ratten nach Vorbehandlung mit $\epsilon$ -Aminocapronsäure und nachfolgender Auslösung eines anaphylaktoiden Schocks (30)	$68 \pm 20$ (+ 110%)	$158 \pm 47$ (+ 80%)

**Summary.** In rats pretreated with  $\epsilon$ -amino-caproic acid urinary leucine aminopeptidase (LAP) and alkaline phosphatase (AP) activities were determined following anaphylactoid shock (Compound 48/80). Both enzymatic activities were found to be increased, the increase measuring 110% in AP and 80% in LAP. The values obtained were much lower than in rats without antifibrinolytic treatment. The significance of this finding is briefly discussed.

W. RAAB

Universitätsinstitut für medizinische Chemie  
A-1090 Wien (Österreich), 23. März 1966.

<sup>1</sup> W. RAAB und E. KAISER, *Experientia* 21, 720 (1965). – W. RAAB, *Experientia* 22, 91 (1966).

<sup>2</sup> I. INNERFIELD, R. HARVEY, and E. BLINCOE, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 116, 573 (1964).

<sup>3</sup> Wir danken der Fa. Mag. Hoffman & Co., Salzburg (Vertretung der KABI, Stockholm), für die Überlassung entsprechender Versuchsmengen.

<sup>4</sup> Compound 48/80 wurde in freundlicher Weise von der Fa. Burroughs Wellcome, London, zur Verfügung gestellt.

<sup>5</sup> A. STACHER, *Wien. klin. Wschr.* 74, 771 (1962). – A. ARNET, H.-W. NEUBAUER und R. SCHUPFLI, *Dermatologica* 127, 94 (1963).