Biologische Membranfunktionen in Gesundheit und Krankheit : Wirkungen von Gallensäuren und Laxantien auf den mucosalen Transfer

Autor(en): Rummel, W.

Objekttyp: Article

Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen

Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze

Mediche

Band (Jahr): 32 (1976)

PDF erstellt am: **29.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-308061

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern. Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek* ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

BIOLOGISCHE MEMBRANFUNKTIONEN IN GESUNDHEIT UND KRANKHEIT

Wirkungen von Gallensäuren und Laxantien auf den mucosalen Transfer. 1) 2)

W. RUMMEL

Zusammenfassung

Die morphologische und die biochemische Asymmetrie des intestinalen Epithels ist die Voraussetzung für den vom Lumen zum Blut gerichteten Nettotransfer von Natrium und Wasser. Dihydroxygallensäuren und diphenolische Laxantien gehören der Gruppe von Pharmaka an, die diesen Nettotransfer bei Ratte und Mensch zu hemmen bzw. umzukehren vermögen. Diese Eigenschaft wird als antiabsorptiv und hydragog bezeichnet. Neben der pharmakologischen Wirkung sind auch pathophysiologische (cholagene Diarrhoe) und toxische Erscheinungen (Hypokaliaemie und sekundärer Aldosteronismus) auf diese Eigenschaft zurückzuführen. Dihydroxygallensäuren und diphenolische Laxantien machen die Junctions durchlässiger. Deshalb wird der Mechanismus ihrer Wirkung damit erklärt, dass infolge der erhöhten interzellulären Permeabilität die Asymmetrie des Systems verlorengeht und damit die Resorption zum Stillstand kommt. Da ein geringer hydrostatischer Druck auf der subepithelialen Seite genügt, um den Nettotransfer umzukehren, wird angenommen, dass in vivo der Filtrationsdruck der Capillaren die treibende Kraft für den Nettotransfer ins Lumen ist.

Summary

The morphologic and biochemical asymmetry of the intestinal epithelium is the precondition for the net transfer of sodium and water from the lumen to the bloodstream.

¹⁾ Die Untersuchungen, deren Resultate Dr. G. Nell und Dr. R. Wanitschke in Homburg erarbeitet haben, wurden gefördert mit Mitteln des Sonderforschungsbereiches 38, Membran-Forschung an der Universität des Saarlandes.

²⁾ Herrn Prof. Dr. med. R. Aschenbrenner zum 70. Geburtstag gewidmet.

Dihydroxy bile acids and diphenol laxatives belong to the group of drugs which are capable of inhibiting or reversing this net transfer in rats and humans. This property is characterized as antiabsorptive and hydragogue. In addition to their pharmacologic action, pathophysiologic (cholagenic diarrhea) and toxic symptoms (hypokalemia and secondary aldosteronism) can be ascribed to this property.

Dihydroxy bile acids and diphenol laxatives render the junctions more permeable. Their mechanism of action can therefore be explained by stating that, due to increased intercellular permeability, the asymmetry of the system is lost and absorption thus comes to a standstill. Since slight hydrostatic pressure on the subepithelial side suffices to reverse the net transfer, it is assumed that in vivo the filtration pressure of the capillaries is the motive force for net transfer into the lumen.

Albrecht von Haller hat das Kapitel XII im 7. Band seiner Elementa Physiologiae Corporis Humani, der die Gebiete Intestina, Chylus, Urina, Semen und Muliebria umfasst, mit "Pori resorbentes" überschrieben. Diese "Pori resorbentes" sollen unter anderem dafür verantwortlich sein, dass "aquam, quam intestino infuderat, per venas mesentericas resumtam", d.h., dass in den Darm infundiertes Wasser in die mesenterialen Venen aufgenommen wurde.

"Pori resorbentes" spielen auch bei den Transferprozessen durch die intestinale Mucosa eine Rolle, die Gegenstand der experimentellen Untersuchungen sind, über die hier berichtet wird.

Die Resorption von Elektrolyten und Wasser ist – von der Nährstoff-Resorption abgesehen – die wichtigste Leistung der Epithelien des Gastrointestinaltraktes. Diese Resorption durch die Epithelien des Darmes ist genau so wie die Reabsorption von Elektrolyten und Wasser durch die Tubulus-Epithelien der Nieren ein Nettoeffekt, der die Resultante aus zwei einander entgegengesetzten unidirektionalen, transepithelialen Flüssen darstellt. Die resorptive Funktion, d.h. die Dominanz des unidirektionalen Flüsses vom Lumen ins Blut, wird mit der geometrischen und der biochemischen Asymmetrie dieser Epithelien erklärt. Diese Dominanz des unidirektionalen Flüsses vom Lumen ins Blut kann unter pathophysiologischen, pharmakologischen oder toxikologischen Bedingungen verschwinden oder gar einer Dominanz des unidirektionalen Flüsses in der umgekehrten Richtung vom Blut ins Lumen weichen (Literatur siehe bei: PHILLIPS, 1972; RUMMEL, NELL and WANITSCHKE, 1975; FORTH and RUMMEL, 1975; BINDER and DONOWITZ, 1975). Beim Darm spricht man dann von Diarrhoe und bei den Nieren von Diurese.

Colonepithel

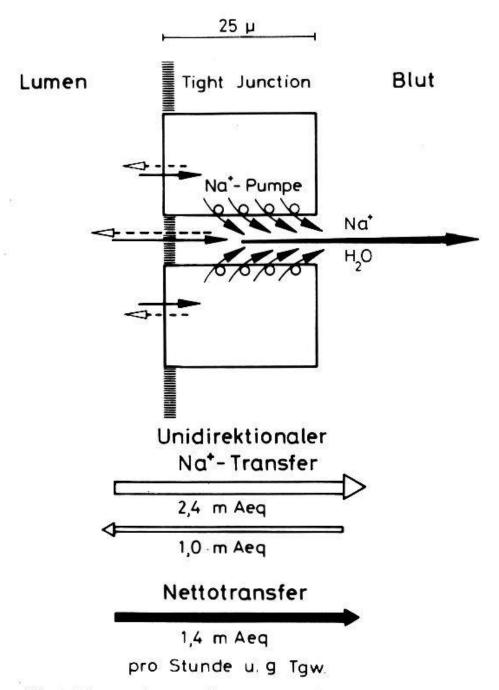


Abb. 1. Schematische Darstellung der morphologischen und der biochemischen Voraussetzungen für die Anisotropie des Colonepithels und des daraus resultierenden Nettotransfers.

Das Schema (Abb. 1) veranschaulicht die morphologische und die funktionelle Asymmetrie der intestinalen Epithelzellen, die für den vom Lumen zum Blut gerichteten Nettotransfer von Na⁺ und Wasser, die Resorption, verantwortlich ist.

Das Bild zeigt zwei benachbarte Epithelzellen, die über eine interzelluläre Brücke, die so-

genannte "tight junction", miteinander verbunden sind. Sowohl diese interzellulären Junctions als auch die luminalen Zellmembranen sind für Natrium und Wasser durchlässig. Beim Colonepithel ist die Durchlässigkeit dieser Junctions im Vergleich zu denen des Jejunum sehr gering. Die K⁺-Na⁺-aktivierbare ATPase ist fast ausschliesslich in der basolateralen Zellmembran lokalisiert (FUJITA, MATSUI, NAGANO and NAKAO, 1971; DOUGLAS, KERLEY and ISSELBACHER, 1972). Die luminale Zellmembran soll – wenn überhaupt – sehr wenig K⁺-Na⁺-aktivierbare ATPase enthalten. Mit anderen Worten: die Na-Pumpen sind asymmetrisch angeordnet (STIRLING, 1972). Als Folge ihrer Tätigkeit entsteht in den - in Wirklichkeit vielfältig geschlängelten – interzellulären Spalten lokal eine Natriumkonzentration, die höher ist als im Darmlumen und in den subepithelialen Capillaren. Der dadurch im interzellulären Spalt entstandene hydrostatische Druck treibt die Flüssigkeit durch das basal offene Ende zu den Capillaren (DIAMOND and TORMEY, 1966; DIAMOND and BOS-SERT, 1967; DIAMOND, 1971). Der unidirektionale Na -Transfer beträgt beim Colonepithel in vitro 2,4 mAeq pro Std. und g Tgw. Da gleichzeitig in der entgegengesetzten Richtung ein Leckstrom von 1 mAeg fliesst, beträgt die effektive Resorption, der Nettotransfer, 1,4 mAeq (WANITSCHKE, NELL und RUMMEL, 1973).

Wenn die Richtung des Nettotransfers von dieser Asymmetrie bestimmt wird, dann muss man erwarten, dass die bei einer Diarrhoe beobachtete Umkehrung des Nettotransfers durch eine Umkehrung der Asymmetrie des für die treibende Kraft verantwortlichen Transfersystems verursacht wird. Oder man muss annehmen, dass unter dieser Bedingung eine andere treibende Kraft – vielleicht bei gleichzeitiger Erhöhung der Permeabilität – ins Spiel kommt.

Die Konsequenzen können im akuten Fall einer schweren Diarrhoe dramatisch sein. Der Verlust an Natrium und Wasser kann in 24 Std. Werte von 1200 mAeq Na⁺ und 8 I Wasser erreichen (FORDTRAN, 1967). Aber auch bei chronischem Verlauf, wie z.B. bei Laxantienabusus, entstehen schwerwiegende Veränderungen des Elektrolythaushaltes mit Hypokaliaemie (SCHWARTZ and RELMAN, 1952, 1953; HOUGHTON and PEARS, 1958; COGHILL, MC ALLAN and EDWARDS, 1959; STAFFURTH and ALLOT, 1962), Hypocalzaemie (STAFFURTH and ALLOT, 1962) und Osteomalacie (MEULENGRACHT, 1939; FRAME, GUIANG, FROST and REYNOLDS, 1971) u.U. mit sekundärem Hyperaldosteronismus (WOLFF, HENNE, KRUECK, ROSCHER, VESCEI, BROWN, DUESTERDIECK, LEVER and ROBERTSON, 1968; FLEISCHER, BROWN, GRAHAM and DELEÑA, 1969).

Zu den Stoffen, die den physiologischen, epithelialen Nettotransfer von Elektrolyten und Wasser vom Lumen ins Blut aufheben bzw. umkehren, d.h. die antiabsorptiv und darüber hinaus hydragog wirken, zählen neben Bakterien-Toxinen auch bestimmte Laxantien und Gallen-

säuren. – Bei den Gallensäuren wird mit der Möglichkeit gerechnet, dass die antiabsorptive Wirkung nicht nur pathophysiologische (HOFMANN, 1967, 1968; PHILLIPS, 1972) sondern auch physiologische Bedeutung hat (FORTH und RUMMEL, 1967; WINGATE, PHILLIPS and HOFMANN, 1973; SAUNDERS, 1975).

Wenn man im Experiment bei Tier und Mensch die Veränderungen der resorptiven Aktivität unter der Einwirkung von diphenolischen Laxantien und Dihydroxy-Gallensäuren misst, kann man die im folgenden beschriebenen Phänomene beobachten.

Die wichtigsten durch diphenolische Laxantien hervorgerufenen Veränderungen des mucosalen Transfers können anhand der am Menschen gewonnenen Resultate dargestellt werden
(EWE und HOELKER, 1974). Im Prinzip unterscheiden sie sich nicht von den Ergebnissen der
vorausgegangenen tierexperimentellen Untersuchungen (Literatur siehe bei: RUMMEL, NELL
and WANITSCHKE, 1975), auf denen sie fussen.

Bei den Versuchen am Menschen wurde am Colon die Nettobewegung von Wasser, Natrium und Kalium mit der Perfusionsmethode (4-lumige Sonde; ¹⁴C-Polyaethylenglykol als Marker) bestimmt. Wie in Abbildung 2 gezeigt ist, wird während einer einstündigen Vorbeobachtungsperiode Wasser zusammen mit Natrium resorbiert und gleichzeitig Kalium sezerniert. Nach Zusatz von Bisacodyl als Vertreter der diphenolischen Laxantien zur Perfusionslösung kehrt sich der Nettotransfer von Natrium und Wasser um und die Kaliumsekretion nimmt zu. Das gleiche trifft für Phenolphthalein und Oxyphenisatin zu, denen Bisacodyl nach Desacetylierung im Darm (FERLEMANN und VOGT, 1965; VOGT, SCHMIDT und DAKHIL, 1965) chemisch ähnlich ist. Nach Umschalten auf Bisacodyl-freie Perfusionslösung beginnt mit einer gewissen Verzögerung die Rückkehr zu den Ausgangswerten. Diese Verzögerung ist verständlich, da noch 2 Std. nach Umschalten auf Bisacodyl-freie Lösung im Effluat Bisacodyl nachgewiesen werden kann. Am Dünndarm wird auch die Glucoseresorption durch Bisacodyl stark gehemmt (EWE, 1976).

Mit Hilfe der Messung der von den Epithelzellen erzeugten Potentialdifferenz lässt sich die resorptive Leistung ebenfalls erfassen. Der aktive Na⁺-Transport durch das Mucosaepithel von der luminalen zur basolateralen Seite der Zellen verursacht eine Potentialdifferenz zwischen der luminalen und der Blut-Seite: Lumen-Seite negativ und Blut-Seite positiv. Diese Potentialdifferenz fällt unter der Einwirkung von Bisacodyl von 30 auf 5 mV ab (EWE, 1976).

Diese antiabsorptive Wirkung von diphenolischen Laxantien und Dihydroxy-Gallensäuren ist für die verschiedensten Substrate an mehreren Spezies nachgewiesen worden (Tab. 1 und 2). Neben den diphenolischen wirken auch andere Laxantien antiabsorptiv und hydragog

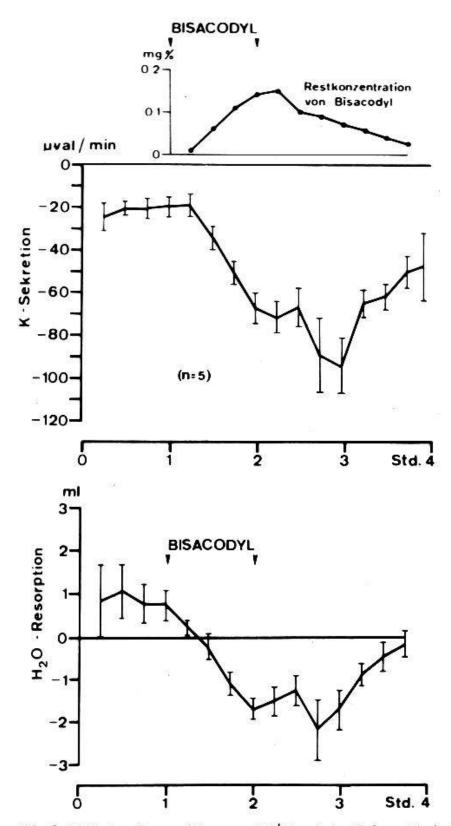


Abb. 2. Nettotransfer von Wasser und K^+ durch das Colonepithel des Menschen unter Bisacodyl (Bisacodylkonzentration in der Perfusionslösung, oberstes Diagramm).

Tabelle 1. Hemmung der Resorption durch diphenolische Laxantien.

Substrate	Darmab- schnitt	Spezies	Literatur
Na ⁺ , Wasser	Je junum Colon	Ratte	Forth, Baldauf und Rummel (1963), Forth, Rummel und Baldauf (1966), Hart and McColl (1968),
	lleum	Kaninchen	Phillips, Love, Mitchell and Neptun (1965)
Glucose	Jejunum	Ratte .	Forth, Baldauf und Rummel (1963), Forth, Rummel und Baldauf (1966), Hand, San- ford and Smyth (1966)
83		Mensch	Hart and McCall (1967, 1968), Ewe (1976)
3-0-Methyl glucose	Jejunum	Hamster	Adamic and Bihler (1967)
a-Aminobutter- säure	Jejunum	Hamster	Adamic and Bihler (1967)

(Tab. 3). Die Reversibilität dieser Wirkungen wurde sowohl in vivo als auch in vitro nachgewiesen (GRACEY, BURKE and OSHIN, 1971; RUSSEL, ALLAN, GERSKOWITCH and COCH-RAN, 1973; weitere Literatur siehe bei RUMMEL, NELL and WANITSCHKE, 1975).

Auf welche Weise hemmen diphenolische Laxantien und Dihydroxy-Gallensäuren die resorptive Aktivität des intestinalen Epithels bzw. kehren deren resorptive Tätigkeit in eine sekretorische um?

Mit dem Blick auf das Schema (Abb. 1) liegt es nahe anzunehmen, dass diese Stoffe – ähnlich wie Ouabain – die K⁺-Na⁺-ATPase hemmen. Dadurch würde dann der aktive Transportprozess eingeschränkt oder stillgelegt, was zur Folge hätte, dass der Nettotransport von Na⁺
und Wasser vom Lumen zum Blut sistiert. Aber die nächstliegende Annahme ist nicht immer
die zutreffende, was sich auch hier zeigen wird.

Ohne Antwort auf die Frage, welche Aenderungen der unidirektionalen Flüsse für die Aenderung des Nettoflusses bestimmend sind, kommt man der Beantwortung der Frage nach dem Wirkungsmechanismus nicht näher.

Das von PARSONS und PATERSON (1960, 1965) angegebene in vitro-Präparat der isolierten Colonmucosa eignet sich für die Messung der unidirektionalen Flüsse sehr gut. Aus Tabelle 4

Tabelle 2. Hemmung des Transports durch die intestinale Mucosa durch Desoxycholat.

Substanzen	Literatur			
Acetat	Parkinson and Olson (1963), Pope, Parkinson and Olson (1966)			
Glucose	Dawson and Isselbacher (1960), Rummel und Stupp (1962), Parkinson and Olson (1963), Faust (1964), Forth, Rummel und Glasner (1964), Faust and Wu (1965), Forth, Rummel, Glasner und Andres (1966), Pope, Parkinson and Olson (1966), Gracey, Burke and Oshin (1971), Harries and Sladen (1972), Russel, Allan, Gerskowitch and Cochran (1973)			
Arbutin	Gracey, Burke and Oshin (1971)			
L-Leucin	Parkinson and Olson (1963), Pope, Parkinson and Olson (1966)			
L-Lysin	Pope, Parkinson and Olson (1966)			
Glycyl-glycin	Burke, Gracey, Thomas and Malajczuk (1975)			
Na ⁺	Forth, Baldauf und Rummel (1963), Forth, Rummel und Glasner (1964), Forth, Rummel, Glasner und Andres (1966), Pope, Parkinson and Olson (1966), Mekhjian and Phillips (1970), Harries and Sladen (1972)			
Urea	Pope, Parkinson and Olson (1966)			
Wasser	Rummel und Stupp (1962), Forth, Baldauf und Rummel (1963), Forth, Rummel und Glasner (1964), Faust and Wu (1965), Forth, Rummel, Glasner und Andres (1966), Mekhjian and Phillips (1970), Harries and Sladen (1972), Teem and Phillips (1972)			

lässt sich entnehmen, dass in Gegenwart von Oxyphenisatin und Desoxycholat die unidirektionalen Flüsse erhöht und gleich gross sind. Der Nettotransfer ist dementsprechend gleich Null.

Die Interpretation der Ergebnisse liegt auf der Hand: Hätte Oxyphenisatin bzw. Desoxycholat wie Ouabain gewirkt, d.h. hätte es den aktiven Na⁺-Transport ausgeschaltet, dann wäre die Rate des unidirektionalen Na⁺-Flusses von der Mucosa- zur Serosaseite auf den Wert des unidirektionalen passiven Flusses in der umgekehrten Richtung abgefallen. Das ist aber nicht der Fall. In Wirklichkeit hat er zugenommen. Bei einer ausbainähnlichen Hemmung des aktiven Na⁺-Transportes durch Oxyphenisatin müsste man ausserdem mit einer Aenderung des intrazellulären Gehaltes an Na⁺ und K⁺ rechnen. Das trifft ebenfalls nicht zu (NELL, FORTH, RUMMEL and WANITSCHKE, 1976).

Tabelle 3. Laxantien mit antiabsorptiver und hydragoger Wirkung.

Substanzen	Literatur			
Senna	Straub und Triendl (1934)			
Bisacodyl, Oxyphenisatin	Forth, Baldauf und Rummel (1963), Forth, Rummel und Baldauf (1966), Ewe (1972, 1974, 1976)			
Phenolphthalein, Cascara sagr. Podophyllum	Phillips, Love, Mitchell and Neptune (1965)			
Dioctyl-Natrium- Sulfosuccinat	Donowitz and Binder (1975)			
Ricinolsäure, Hydroxy-Fettsäuren	Phillips, Love, Mitchell and Neptune (1965), Ammon and Phillips (1973), Bright-Asare and Binder (1973), Ammon and Phillips (1974)			

Tabelle 4. Unidirectionale Na⁺-Flüsse durch die isolierte Mucosa des Colon.

	J _{ms}	J.Na sm	J Na net		
	mAeq pro Stunde und g Trockengewicht				
Kontrolle (n=4)	2.4 + 0.15	1.0 ± 0.32	1.4 + 0.34		
Desoxycholat (n=4)	3.0 ± 0.20*	3.2 ± 0.35*	-0.1 ± 0.40**		
Oxyphenisatin (n=6)	3.7 ± 0.18*	3.6 ± 0.45*	0.05 ± 0.48**		

Die Untersuchungen wurden an der isolierten Colonmucosa der Ratte nach der Methode von Parsons und Paterson (1960, 1965) mit Hilfe von 22 Na durchgeführt. Desoxycholat (3x10 $^{-4}$ M) und Oxyphenisatin (10 $^{-5}$ M) wurden auf der Serosaseite zugesetzt. *) p<0,05; **) von Null nicht verschieden (WANITSCHKE, NELL und RUMMEL, 1973).

Die Aufhebung des Na⁺-Nettotransfers von der Mucosa- zur Serosaseite sowie der damit verbundenen Chlorid- und Wasserresorption ist demnach nicht die Folge einer Hemmung des aktiven Na⁺-Transportes an der basolateralen Zellmembran, sondern aller Wahrscheinlichkeit nach die Folge einer durch Oxyphenisatin bzw. Desoxycholat erhöhten passiven Na⁺-Permea-

bilität des Epithels (NELL, FORTH, RUMMEL and WANITSCHKE, 1972; NELL, OVERHOFF, FORTH and RUMMEL, 1973).

Wo an dieser aus einem einschichtigen Zylinderepithel bestehenden Membran findet die Permeabilitätsänderung statt?

Nachdem bekannt ist, dass sich an der K⁺-Na⁺-Verteilung zwischen dem extra- und dem intrazellulären Raum unter der Einwirkung von Oxyphenisatin und auch von Desoxycholat nichts ändert, muss die Annahme verworfen werden: diese beiden Stoffe erhöhten die Durchlässigkeit der Zellmembran. Es bleibt demnach nur, in Erwägung zu ziehen, dass sich an der Durchlässigkeit der parazellulären Passage etwas ändert.

Die Richtigkeit dieser Annahme liess sich mit Hilfe von Markern des extrazellulären Raumes beweisen (NELL, FORTH, FREIBERGER, RUMMEL und WANITSCHKE, 1975; NELL, FORTH, RUMMEL and WANITSCHKE (1976).

Es ist demnach evident, dass der Einstrom von Na⁺ und Wasser ins Darmlumen – genauer gesagt einer Flüssigkeit, deren Zusammensetzung in vivo einem Ultrafiltrat weitgehend entspricht – auf dem parazellulären Wege erfolgt (NELL, FORTH, RUMMEL and WANITSCHKE, 1972; NELL, OVERHOFF, FORTH and RUMMEL, 1973; RUMMEL, NELL und WANITSCHKE, 1975; NELL, FORTH, RUMMEL and WANITSCHKE, 1976).

Bei aller Uebereinstimmung zwischen den in vivo und den in vitro gewonnenen Resultaten gibt es einen wesentlichen Unterschied. Bei den in vitro-Versuchen hemmen Oxyphenisatin und Desoxycholat zwar die Resorption, es kommt aber nicht zu einer Umkehr des Nettotransfers.

Wenn die Ursache der Umkehrung des Nettotransfers – d.h. des Uebergangs der resorptiven Aktivität der Schleimhaut in eine sekretorische – eine Umkehrung der Asymmetrie des Transfersystems ist, dann ist nicht einzusehen, weshalb bei den in vitro-Versuchen Oxyphenisatin und Desoxycholat die resorptive Aktivität zwar völlig aufzuheben vermögen, weshalb sie aber keine sekretorische Aktivität auslösen. – Die Annahme, dass eine durch Desoxycholat verursachte Zunahme des c-AMP im Epithel für die Sekretion verantwortlich sei (BINDER, FILBURN and VOLPE, 1975), kann zur Erklärung des Unterschiedes zwischen in vivo- und in vitro-Versuch nichts beitragen.

Die Frage nach der Ursache für den Unterschied zwischen den in vivo und den in vitro gewonnenen Resultaten ist gleichbedeutend mit der Frage nach der treibenden Kraft für die durch die beiden Stoffe in vivo induzierte Sekretion.

Geht man davon aus, dass der entscheidende Unterschied zwischen den beiden Versuchssituationen darin besteht, dass bei den in vitro-Experimenten wegen der fehlenden Durchblutung auch der durch den Capillardruck erzeugte hydrostatische Druck in der subepithelialen Zone fehlt, dann liegt es nahe, durch eine entsprechende Versuchsanordnung in vitro die Verhältnisse den in vivo Bedingungen anzupassen.

Simuliert man die Verhältnisse in vivo dadurch, dass man auf der subepithelialen Seite einen hydrostatischen Druck appliziert, und misst unter diesen Bedingungen die Nettobewegung von Na⁺ und Flüssigkeit durch die Mucosa des Colonsäckchens, dann erhält man die in Abbildung 3 wiedergegebene Beziehung. (Der physiologische Bereich für den hydrostatischen Druck im Gewebe liegt zwischen 3 und 5 cm H₂O. Die Skalen auf den beiden Ordinaten sind so gewählt, dass dann, wenn die Werte für Na⁺ und Wasser zur Deckung kommen, Isotonie herrscht.)

Bei Applikation eines physiologisch niedrigen Druckes von ca. 3 cm H₂O auf der subepithelialen Seite transportiert die Mucosa Natrium und Wasser von der Mucosa- zur Serosaseite entgegen diesem hydrostatischen Druck. Es wird mehr Natrium als Wasser transportiert, so dass eine hypotone Lösung zurückbleibt. Hinsichtlich dieser Fähigkeit, einen relativ steilen osmotischen Gradienten errichten zu können, unterscheidet sich die Mucosa des Colons von der des Dünndarmes.

Die physiologische Leistung des Transfersystems ist also dadurch gekennzeichnet, dass es Natriumionen bergauf, d.h. entgegen einem elektrochemischen Gradienten transportiert und dass es gleichzeitig in der Lage ist, einen osmotischen Gradienten zu errichten (PARSONS and PATERSON, 1960, 1965; FORTH, RUMMEL und BALDAUF, 1966).

Diese Leistung kann durch 10⁻⁹M Vasopressin (auf der subepithelialen Seite) gesteigert werden (Abb. 3). Unter der Einwirkung von Vasopressin werden entgegen einem hydrostatischen Druck von 5 cm H₂O 9,3 ml Flüssigkeit pro g Tgw in 2 Std. von der Mucosa zur subepithelialen Seite transportiert und der Nettotransfer von Natrium ist ebenfalls entsprechend erhöht, während das Epithel ohne Vasopressin nicht imstande ist, entgegen diesem hydrostatischen Druck Wasser zu resorbieren (NELL, WANITSCHKE und RUMMEL, 1976).

Die beiden Geraden, die die Abhängigkeit des Nettotransfers für Natrium und Wasser vom oktroierten hydrostatischen Druck wiedergeben, schneiden die Abszisse an verschiedenen Punkten. Mit anderen Worten, zur Aufhebung des Nettotransfers von Natrium ist ein höherer hydrostatischer Druck nötig als für die Unterdrückung einer Nettoverschiebung von Wasser. Dieser "Kompensationsdruck" beträgt für Wasser zwischen 5 und 6 cm H₂O und für Natrium fast das Doppelte, nämlich 11 cm H₂O. Diese Zahlen sind gleichzeitig ein Mass für die Transport-Arbeit, die das Colonepithel zu leisten vermag. Erhöht man den Druck über diese Werte hinaus, dann setzt ein druckpassiver Nettotransfer in der umgekehrten Richtung ein.

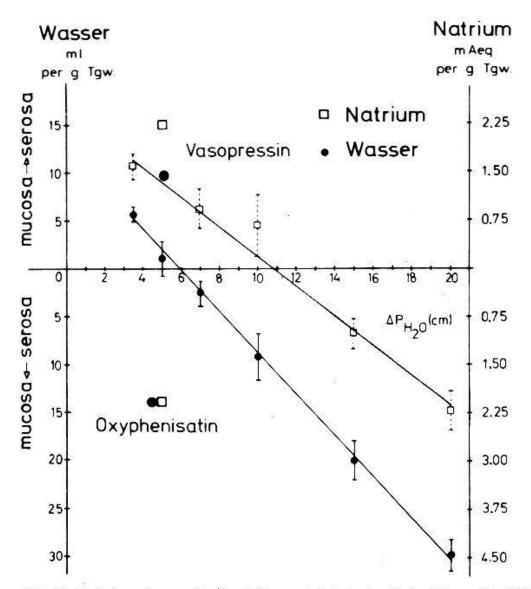


Abb. 3. Nettotransfer von Na⁺ und Wasser durch das isolierte Colonepithel (Ratte) in Abhängigkeit vom hydrostatischen Druck auf der subepithelialen Seite unter dem Einfluss von Oxyphenisatin ($10^{-5}M$) und Vasopressin ($10^{-9}M$). (Unterschied zwischen den Werten für Oxyphenisatin bzw. Vasopressin und den entsprechenden Kontrollen: p<0,01)

Die sezernierte Flüssigkeit ist hypoton. Bei 20 cm H₂O ist sie nur 1/2 isoton. (Die Verhältnisse erinnern an die Entsalzung von Meerwasser mit Hilfe der negativen Osmose.)

Unter der Einwirkung von 10⁻⁵M Oxyphenisatin verliert das Colonepithel diese besondere Eigenschaft, d.h. die von der Mucosa ins Lumen abgegebene Flüssigkeit ist isoton. Die Frage, ob ein dem Gewebsdruck entsprechender hydrostatischer Druck (5 cm H₂O), auf der subepithelialen Seite appliziert, unter Oxyphenisatin auch in vitro eine Umkehrung des Nettotransfers, d.h. eine Sekretion verursacht, kann mit Ja beantwortet werden. Das gleiche trifft für Desoxycholat zu. In Abwesenheit von Oxyphenisatin wären für den Nettotransfer einer

Normal

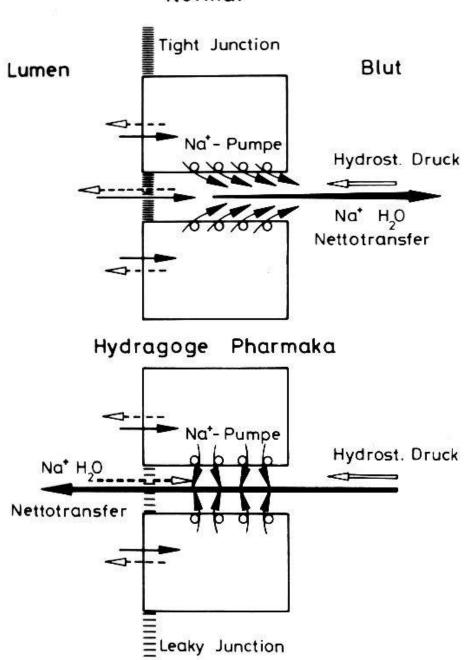


Abb. 4. Schematische Darstellung der Aufhebung der Anisotropie des Colonepithels als Folge der Erhöhung der Durchlässigkeit der interzellulären Junctions durch hydragoge Pharmaka, z.B. diphenolische Laxantien und Dihydroxy-Gallensäuren.

Unter normalen Bedingungen, d.h. bei kleinem Leck der Junctions, entleert sich die in den interzellulären Spalt gepumpte Flüssigkeit in kontraluminaler Richtung und überwindet den entgegengerichteten hydrostatischen Druck. Wenn das Leck der Junctions infolge der Einwirkung hydragoger Pharmaka gross ist, dann fehlt die Voraussetzung für die Asymmetrie des Systems und die Resorption steht still bzw. der Nettotransfer kehrt sich als Folge des hydrostatischen Druckes auf der subepithelialen Seite um.

gleich grossen Natriummenge wie in Gegenwart von Oxyphenisatin 20 cm H₂O, d.h. der vierfache hydrostatische Druck, nötig gewesen.

Auf Grund der experimentell gewonnenen Informationen über die Aenderungen der Funktion des Colonepithels unter der Einwirkung von diphenolischen Laxantien und Gallensäuren lässt sich folgendes Bild vom Wirkungsmechanismus dieser hydragog wirkenden Substanzen entwerfen (Abb. 4).

Was sich unter der Einwirkung von Oxyphenisatin und Desoxycholat – allgemein unter hydragogen Pharmaka – ändert, ist die Durchlässigkeit der interzellulären Junctions. Sie nimmt zu. Diese Erhöhung der Permeabilität der Junctions hat zur Folge, dass der Rückfluss des in den interzellulären Spalt gepumpten Natrium ins Darmlumen sehr gross wird und damit die entscheidende Voraussetzung für die Asymmetrie des Transportsystems verlorengeht. Obgleich die Pumpen an der basolateralen Zellmembran ungehindert arbeiten, ist die Einseitigkeit des Abstroms der Flüssigkeit in der kontraluminalen Richtung nicht mehr gewährleistet. Der Nettotransfer vom Lumen ins Blut, die Resorption, kommt zum Stillstand. Unter diesen Voraussetzungen genügt offensichtlich ein geringer hydrostatischer Druck auf der subepithelialen Seite von wenigen cm H₂O, um einen Nettotransfer in umgekehrter Richtung zu verursachen. Nach dieser Hypothese beruht die hydragoge Wirkung dieser Stoffe darauf, dass sie die Junctions durchlässiger machen. Auf die Frage, welche Eigenschaften sie dazu befähigen, lässt sich augenblicklich keine Antwort geben. Aus diesem Grunde wäre es auch verfrüht, Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus auf molekularer Ebene zu entwickeln.

- Adamic, S. and Bihler, I. (1967): Inhibition of intestinal sugar transport by phenolphthalein. Molec. Pharmacol. 3: 188 – 194
- Ammon, H.V., and Phillips, S.F. (1973): Inhibition of colonic water and electrolyte absorption by fatty acids in man. Gastroenterology 65: 744 - 749
- Ammon, H.V., and Phillips, S.F. (1974): Inhibition of ileal water absorption by intraluminal fatty acids. Influence of chain length, hydroxylation and conjugation of fatty acids. J. Clin. Invest. 53: 205 210
- Binder, H.J., and Donowitz, M. (1975): A new look at laxative action. Gastroenterology 69: 1001 1005
- Binder, H.J., Filburn, C., and Volpe, B.T. (1975): Bile salt alteration of colonic electrolyte transport: role of cyclic adenosine monophosphate. Gastroenterology 68: 503 – 508
- Bright-Asare, P., and Binder, H.J. (1973): Stimulation of colonic secretion of water and electrolytes by hydroxy fatty acids. Gastroenterology 64: 81 – 88
- Burke, V., Gracey, M., Thomas, I. and Malajczuk, A. (1975): Inhibition of intestinal amino acid absorption by unconjugated bile salt in vivo. Aust. N.Z. J. Med. 5: 430 – 432

- Coghill, M.A., McAllen, P.M. and Edwards, F. (1959): Electrolyte losses associated with the taking of purges investigated with aid of sodium and potassium radioisotopes. British Med. J. 1: 14 - 19
- Dawson, A.M. and Isselbacher, K.J. (1960): Studies on lipid metabolism in the small intestine with observations on the role of bile salts. J. Clin. Invest. 39: 730 - 740
- Diamond, J.M. and Tormey, J.M. (1966): Studies on the structural basis of water transport across epithelial membranes. Fed. Proc. 25: 1458 – 1463
- Diamond, J.M. and Bossert, W.H. (1967): Standing-gradient osmotic flow. A mechanism for coupling of water and solute transport in epithelia. J. Gen. Physiol. 50: 2061 - 2083
- Diamond, J.M. (1971): Standing-gradient model of fluid transport in epithelia. Fed. Proc. 30: 6 - 13
- Donowitz, M. and Binder, H.J. (1975): Effect of dioctyl sodium sulfosuccinate on colonic fluid and electrolyte movement. Gastroenterology 69: 941 950
- Douglas, A.P., Kerley, R. and Isselbacher, K.I. (1972): Preparation and characterisation of the lateral and basal plasma membranes of the rat intestinal epithelial cell. Biochem. J. 128: 1329 – 1338
- Ewe, K. (1972): Effect of laxatives on intestinal water and electrolyte transport. Europ. J. Clin. Invest. 2: 283
- Ewe, K. und Hölker, B. (1974): Einfluss eines diphenolischen Laxans (Bisacodyl) auf den Wasser- und Elektrolyttransport im menschlichen Colon. Klin. Wschr. 52: 827 – 833
- Ewe, K. (1976): Influence of diphenolic laxatives on water and electrolyte permeation in man. In: "Intestinal Absorption"; Workshop Conference Hoechst at Reisensburg Castle, Excerpta Medica, Amsterdam
- Faust, K. (1964): Effects of bile salts, sodium deoxycholate, strophanthin-G and metabolic inhibitors on the absorption of D-glucose by the rat jejunum in vitro. J. Cell. Comp. Physiol. 63: 55 - 64
- 19. Faust, R.G. and Wu, S.L. (1965): The action of bile salts on fluid and glucose movement by rat and hamster jejunum in vitro. J. Cell. Comp. Physiol. 65: 435 448
- Ferlemann, G. und Vogt, W. (1965): Entacetylierung und Resorption von phenolischen Laxantien. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 250: 479 – 487
- Fleischer, M., Brown, H., Graham, D.Y. and Delena, S. (1969): Chronic laxative induced hyperaldosteronism and hypokalemia simulating Bartter's syndrome. Ann. Intern. Med. 70: 791 – 798
- Fordtran, J.S. (1967): Speculations on the pathogenesis of diarrhea. Fed. Proc. 26: 1405 – 1414
- Forth, W., Baldauf, J. und Rummel, W. (1963): Ein Beitrag zur Klärung des Wirkungsmechanismus einiger Laxantien. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. Exp. Path. 246: 91 – 92
- Forth, W. und Rummel, W. (1967): Resorptionshemmung, eine physiologische Wirkung von Gallensäuren. In: Radioisotope in der Gastroenterologie, edited by G. Hoffmann and B. Delaloye, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart (Germany) pp. 141 – 146
- Forth, W. and Rummel, W. (1975): Activation and inhibition of intestinal absorption by drugs. In: Pharmacology of intestinal absorption: Gastrointestinal absorption of drugs, edited by W. Forth and W. Rummel, Vol. I, International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics; Pergamon Press, Oxford, Sec. 39 b, pp. 171 - 244
- Forth, W., Rummel, W. und Baldauf, J. (1966): Wasser- und Elektrolytbewegung am Dünn- und Dickdarm unter dem Einfluss von Laxantien, ein Beitrag zur Klärung ihres Wirkungsmechanismus. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. Exp. Path. 254: 18 – 32
- Forth, W., Rummel, W. und Glasner, H. (1964): Zur resorptionshemmenden Wirkung von Gallensäuren. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. Exp. Path. 247: 382

- Forth, W., Rummel, W., Glasner, H. und Andres, H. (1966): Zur resorptionshemmenden Wirkung von Gallensäuren. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. Exp. Path. 254: 364 - 380
- 29. Frame, B., Guiang, H.L., Frost, H.M. and Reynolds, W.A. (1971): Osteomalacia Induced by Laxative (Phenolphthalein) Ingestion. Arch. Intern. Med. 128: 794 796
- Fujita, M., Matsui, H., Nagano, K. and Nakao, M. (1971): Asymmetric distribution of ouabain-sensitive ATPase-activity in rat intestinal mucosa. Biochim. Biophys. Acta 233: 404 - 408
- 31. Gracey, M., Burke, V. and Oshin, A. (1971): Reversible inhibition of intestinal active sugar transport by deconjugated bile salt in vitro. Biochim. Biophys. Acta 225: 308 314
- Hand, D.W., Sanford, P.A. and Smyth, D.N. (1966): Polyphenolic compounds and intestinal transfer. Nature 209: 618
- 33. Harries, J.T. and Sladen, G.E. (1972): The effects of different bile salts on the absorption of fluid, electrolytes and monosaccharides in the small intestine of the rat in vivo. Gut 13: 596 603
- 34. Hart, S.L. and McColl, I. (1967): The effect of purgative drugs on intestinal absorption of glucose. J. Pharm. Pharmac. 19: 70 71
- Hart, S.L. and McColl, I. (1968): The effect of the laxative oxyphenisatin on the intestinal absorption of glucose in rat and man. Brit. J. Pharmacol. Chemotherap. 32: 683 -686
- Hofmann, A.F. (1967): The syndrome of ileal disease and the broken enterohepatic circulation: Cholerheic enteropathy. Gastroenterology 52: 752 - 757
- Hofmann, A.F. (1968): Functions of bile in the alimentary canal, In: Handbook of physiology, edited by C.F. Code, sec. 6, Vol. V. Amer, Physiol. Soc., Washington, D.C., pp. 2507 2533
- 38. Houghton, B.J. and Pears, M.A. (1958): Chronic Potassium Depletion Due To Purgation with Cascara. British Med. J. 1: 1328 1330
- Mekhjian, H.S. and Phillips. S.F. (1970): Perfusion of the canine colon with unconjugated bile acids: effect on water and electrolyte transport, morphology and bile acid absorption. Gastroenterology 59: 120 129
- Meulengracht, E. (1939): Osteomalacia of the spinal column from deficient diet or from disease of the digestive tract. III. Osteomalacia e abuse laxantium. Acta Med. Scand. 101: 187 – 210
- Nell, G. Forth, W., Freiberger, T., Rummel, W. and Wanitschke, R. (1975): Characterization of Permeability Changes by Test Molecules in Rat Colonic Mucosa under the Influence of Sodium Deoxycholate. Advances in Bile Acid Research, III. S. Matern, J. Hackenschmidt, P. Back and W. Gerok, eds., F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York; pp. 421 424
- Nell, G., Forth, W., Rummel, W. and Wanitschke, R. (1972): Abolition of the apparent Na⁺ impermeability of the colon mucosa by deoxycholate. In: Bile acids in human diseases, edited by P. Back and W. Gerok. F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart, pp. 263 – 267
- Nell, G., Forth, W., Rummel, W. and Wanitschke, R. (1976): Pathway of sodium moving from blood to intestinal lumen under the influence of oxyphenisatin and deoxycholate. Arch. Pharmacol. 293: 31 – 37
- Nell, G., Overhoff, H., Forth, W. and Rummel, W. (1973): The influence of water gradients and oxyphenisatin on the net transfer of sodium and water in the rat colon. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 277: 363 372
- 45. Nell, G., Wanitschke, R. und Rummel, W. (1976): Unveröffentlichte Befunde
- Parkinson, T.M. and Olson, J.A. (1963): Inhibitory effects of bile acids on the uptake, metabolism and transport of water-soluble substances in the small intestine of the rat. Life Sci. 2: 393 – 398

- 47. Parsons, D.S. and Paterson, C.R. (1960): Movements of fluid and glucose in an everted sac preparation of rat colonic mucosa. Biochim. Biophys. Acta 41: 173 175
- Parsons, D.S. and Paterson, C.R. (1965): Fluid and solute transport across rat colonic mucosa. Quart. J. Physiol. 50: 220 – 231
- Phillips, R.A., Love, A.H.G., Mitchell, T.G. and Neptune, E.M., Jr. (1965): Cathartics and the sodium pump. Nature 206: 1367 1368
- Phillips, S.F. (1972): Diarrhea: A current view of the pathophysiology. Gastroenterology 63: 495 - 518
- Pope, J.L., Parkinson, T.M. and Olson, J.A. (1966): Action of bile salts on the metabolism and transport of water-soluble nutrients by perfused rat jejunum in vitro. Biochim. Biophys. Acta 130: 218 – 232
- Rummel, W. and Stupp, H.F. (1962): The influence of diuretics on the absorption of salt, glucose and water from the isolated small intestine of the rat. Experientia 18: 303 – 309
- Rummel, W., Nell, G. and Wanitschke, R. (1975): Action mechanisms of antiabsorptive and hydragogue drugs. In: Intestinal absorption and malabsorption, edited by T.Z. Csák, Raven Press, New York
- Russel, R.I. Allan, J.G., Gerskowitsch, V.P. and Cochran, K.M. (1973): The effect of conjugated and unconjugated bile acids on water and electrolyte absorption in the human jejunum. Clin. Sci. Mol. Med. 45: 301 – 311
- 55. Saunders, D.R. (1975): Regional Differences in the effect of bile salts on absorption by rat small intestine in vivo. J. Physiol. 250: 373 383
- Schwartz, W.B. and Relman, A.S. (1952): Balance studies in two remarkable instances of "pure" chronic potassium depletion resulting from the overuse of laxatives. J. Clin. Invest. 31: 660
- 57. Schwartz, W.B. and Relman, A.S. (1953): Metabolic and renal studies in chronic potassium depletion resulting from overuse of laxatives, J. Clin. Invest. 32: 258 271
- Staffurth, J.S. and Allott, E.N. (1962): Paralysis and Tetany Due to Simultaneous Hypokalemia and Hypocalcemia, with Other Metabolic Changes. Am. J.Med. 33: 800 – 806
- Stirling, C.E. (1972): Radioautographic localization of sodium pump sites in rabbit intestine. J. Cell. Biol. 53: 704 - 714
- Straub, W. und Triendl, E. (1934): Ueber die Wirkung des Senna-Infuses auf den Dickdarm der Katze. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 175: 528 – 535
- Teem, M.V. and Phillips, S.F. (1972): Perfusion of the hamster jejunum with conjugated and unconjugated bile acids: Inhibition of water absorption and effects on morphology. Gastroenterology 62: 261 – 267
- Vogt, W., Schmidt, G. und Dakhil, T. (1965): Die Bedeutung der Glucuronidbildung und
 -spaltung für das Schicksal von Dihydroxy-diphenyl-pyridylmethan. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 250: 488 495
- Wanitschke, R., Nell, G. and Rummel, W. (1973): The influence of deoxycholate on the unidirectional sodium-fluxes in rat colon in vitro. Arch. Pharmacol., Suppl. to Vol. 277: R 87
- Wanitschke, R. and Nell, G. (1974): Transfer of sodium and water through the isolated colonic mucosa as a function of the hydrostatic pressure under the influence of oxyphenisatin. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 282: Suppl. R 104
- Wingate, D.L., Phillips, S.F. and Hofmann, A.F. (1973): Effect of Glycine-Conjugated Bile Acids with and without Lecithin on Water and Glucose Absorption in Perfused Human Jejunum. J. Clin. Invest. 52: 1230 – 1236
- 66. Wolff, H.P., Henne, G., Krück, F., Roscher, S., Vecsei, P., Brown, J., Düsterdieck, G., Lever, A.F. und Robertson, J.I.S. (1968):

Psychosomatische Syndrome mit gastroenteralem und/oder renalem Kalium- und Natriumverlust, Hyperreninämie und sekundärem Aldosteronismus. Schweizer Med. Wschr. 98: 1883 – 1892.

Adresse des Autors: Prof. Dr. W. Rummel, Fachbereich 3 der Universität des Saarlandes, Fachrichtung 3.4 Pharmakologie, Toxikologie, Universität des Saarlandes, D-665 Homburg (BRD)