

Zur Resorption von Calcium und Strontium im Dünndarm von Ratte, Maus und Meerschweinchen

JOHANNES E. PANY

Physiologisches Institut der Universität Wien, Wien, Österreich

ABSTRACT: On the resorption of calcium and strontium in the intestine of rat, mouse and guinea pig. The possible modes of permeation of Ca and Sr through the intestinal epithelium are discussed. The problems of the diffusion and the active transport were studied with prepared bags of duodenum, jejunum and ileum of normal but still immature animals (both sexes) in the Warburg apparatus, at body temperature and in some cases at 4° C. Active transport occurs under oxygen, whereas under nitrogen and blockade of the metabolism with cyanide, only diffusion takes place. Isotopes (⁴⁵Ca and ⁹⁰Sr) of high specific activity were used. The diffusion of both elements shows the same ratio at low and at body temperature, with an higher intensity of course at 38° C. This ratio (Ca/Sr) is approximately 3 in the duodenum and in the proximal parts of the jejunum; in the distal parts of the intestine, it is approximately 2 or lower. During active transport there is no alteration in these ratios within the serosa in the tissue. Therefore the selection between the two elements takes place immediately at the entrance in the mucosa. There are only small and negligible differences between rats and mice. In the intestine of guinea pigs, however, a remarkably higher permeation of Ca and lower retention in the tissue, and consequently higher quotients for Ca/Sr, can be observed. The application of Ca-salts (gluconate, lactate) enhances the permeation of Ca and diminishes the entrance of Sr in all animals. The fact that this alteration takes place during conditions of diffusion as well as of active transport supports the assumption that the selection is preferably dependent upon the differences of the physical state of the two ions (atom volume, hydration of the ions) rather than on their chemical properties.

EINLEITUNG

Die zahlreichen Arbeiten, die sich in den letzten 20 Jahren mit der Diskriminierung zwischen Calcium und Strontium beim Durchgang der beiden Elemente durch den Säugetierorganismus beschäftigt haben, führten zu dem Ergebnis, daß der wesentlichste Schritt der Diskriminierung zwischen beiden Elementen im gastro-intestinalen Trakt abläuft (LOWRY & BELL 1964). Schon sehr viel länger ist bekannt, daß Ca vorwiegend durch das Duodenum und das Jejunum und in geringerem Maß durch das Ileum resorbiert wird. Die nahe chemische Verwandtschaft von Ca und Sr berechtigt zu der Annahme, daß die Resorption des Sr in denselben Darmpartien erfolgen wird, wie dies für das Ca festgestellt wurde, daß jedoch die Intensität der Resorption beider Elemente verschieden sein muß.

Diese Resorption wird von einer Reihe spezieller Mechanismen gesteuert, die von vielen Faktoren beeinflusst werden kann. Hierzu zählen beispielsweise die elektrische Potentialdifferenz zwischen Mukosa- und Serosaseite des betreffenden Darmabschnittes, die Intensität des Flüssigkeitsstromes, der Zustand des Darmgewebes und nicht zuletzt die Konzentrationsverhältnisse der beiden Ionen auf der Mukosaseite, der ein durch hormonale Steuerung weitgehend stabilisiertes Niveau auf der Serosaseite gegenübersteht. Der Transfermechanismus setzt sich seinerseits wieder aus einer Reihe von verschiedenen Vorgängen zusammen, die gleichzeitig und auch weitgehend unabhängig voneinander ablaufen können. Hier sind zu erwähnen: die verschiedenen Arten der Diffusion (erleichterte und beschränkte Diffusion sowie die Austauschdiffusion), der Transport durch den hydraulischen Fluß und der aktive Transport, gesteuert durch metabolische Vorgänge.

Bei der Messung von Konzentrationsveränderungen auf beiden Seiten des Darmes ist daher zu berücksichtigen, daß die gemessenen Werte immer die Resultierende verschiedener Vorgänge darstellen, was bei der Interpretation solcher Resultate nicht unberücksichtigt bleiben darf. Der entscheidende Unterschied zwischen den verschiedenen Formen der Diffusion und dem aktiven Transport besteht darin, daß letzterer den Durchtritt von Ionen und Molekülen gegen einen elektrochemischen Potentialgradienten durchzuführen imstande ist. Er ist ein energieverbrauchender Prozeß, der notwendigerweise mit dem Stoffwechsel und dem Sauerstoffverbrauch gekoppelt sein muß. Die Diffusion, die den Stofftransport durch die Membran ohne meßbaren Energieverbrauch durchführt, zeigt besonders bei organischen Molekülen eine relativ hohe Selektivität hinsichtlich der Konfiguration solcher Verbindungen (zum Beispiel Zucker, Aminosäuren). Die Erörterung von Hypothesen, die sich mit der Diffusion von Stoffen durch epitheliale Membranen, wie im vorliegenden Fall die Darmwand, beschäftigen, muß hier offen bleiben, da konkrete Informationen nicht vorhanden sind. Erwähnt sei lediglich, daß die Diffusion durch das Epithel des Darmes sicher ein sehr komplexer Vorgang ist, der nicht allein durch die in letzter Zeit mehrfach diskutierten „Poren“ (PAGANELLI & SOLOMON 1957, LE FEVRE 1961), das heißt ohne Reaktion mit anderen Materialien der Membran abläuft, sondern auch vom Flüssigkeitsstrom bedingt durch osmotische Veränderungen (was auf beiden Seiten des Darmes in besonderem Maße vorliegt) und im Falle der „erleichterten“ Diffusion von der entsprechenden Reaktion mit verschiedenen Vehikelsubstanzen, abhängig ist.

In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, inwieweit neben dem aktiven Transport der beiden Elemente Ca und Sr durch die Darmwand, die Diffusion in ihren verschiedenen Formen eine Rolle spielt. Es wird ferner untersucht, ob gewisse Zusätze zum Darminhalt in Form von speziellen Calciumsalzen die Diskriminierung der beiden Elemente im Darmepithel zu beeinflussen vermag.

METHODIK

Da der Diskriminierungsfaktor von Ca und Sr bei allen untersuchten Individuen von der Vorpubertätszeit bis zur vollendeten Geschlechtsreife ziemlich abfällt (GOLDMANN & DELLE ROSA 1964), wurden zu allen Versuchen nur junge Tiere verwendet,

und zwar Ratten von einem Alter bis zu höchstens 8 Wochen, Mäuse bis zu 5 Wochen und Meerschweinchen bis zu 10 Wochen. Sie wurden unter normalen Bedingungen gehalten und gefüttert. Zur möglichst vollständigen Entleerung des zum Versuch verwendeten Darmteiles (Duodenum, Jejunum und Ileum) wurde am Abend vor dem Versuch das Futter entzogen, das Trinkwasser belassen. Ratten und Meerschweinchen stammten wie die Mäuse aus eigener Zucht, erstere ohne besondere Rassenbezeichnung; Mäuse gehörten jedoch dem Stamm C57Bl Han an. Von allen Arten wurden beide Geschlechter verwendet. Nach Dekapitieren des Tieres und Auffangen des Blutes zur Serumgewinnung wurde der Darm sofort präpariert und mit kalter Bikarbonat-Ringerlösung mehrmals durchgespült. Die Darmstücke wurden stets unter kalter Ringerlösung gehalten und von den anhaftenden Teilen des Mesenteriums befreit. Der Dünndarm wurde in mehrere etwa 5 bis 6 cm lange Stücke zerschnitten, jedes Stück einseitig ligiert und aus einer Spritze mit einer gemessenen Menge Bikarbonat-Ringerlösung gefüllt und auf Dichtigkeit geprüft. Erst dann wurde die jeweilige Versuchslösung mit den Aktivitäten an ^{45}Ca und ^{90}Sr sowie den sonstigen Zusätzen so gefüllt, daß das Darmstück gleichmäßig, aber nicht prall gefüllt erschien. Das auf der Spritze sitzende Ende wurde abgebunden. Die eingefüllte Flüssigkeitsmenge wurde möglichst genau gemessen. Die von vielen Autoren (SCHACHTER & FINKELSTEIN 1963) verwendete Methode des Umwendens des Darmes, wobei die Mukosa nach außen gewendet erscheint, wurde nicht verwendet, da die nativen Bedingungen soweit als möglich erhalten bleiben sollen. Aus demselben Grunde wurden die Testlösungen, die in das Darminnere eingefüllt werden sowie die Badflüssigkeiten, in welche die Darmsäcke eingelegt werden, möglichst den natürlichen Verhältnissen angepaßt, da Fehlresultate und Fehlschlüsse sonst unvermeidlich sind. Dies betraf in erster Linie die auf der Serosaseite verwendeten Lösungen. Gegen Ringerlösung ausreichend dialysiertes Serum artgleicher Tiere wurde möglichst frisch (nur kurzzeitiges Aufbewahren im Tiefkühlfach) mit dem Serum der Versuchstiere gemischt und als Außenflüssigkeit verwendet (Serosaseite). Zur Füllung der Darmsäcke wurde als Basis Bikarbonat-Ringerlösung mit 100 mg% Glukosegehalt im Kühlschrank vorrätig gehalten. Ihr wurde kurz vor dem Versuch die Aktivität von ^{45}Ca und ^{90}Sr , ebenfalls in Ringerlösung gelöst (aus Originallösungen mit hoher spezifischer Aktivität, praktisch gewichtslos) sowie eventuelle Zusätze (im Falle der Stoffwechselblockierung an NaCN, Endkonzentration 10^{-4} molar) oder Calciumsalze (Glukonat, Sandoz 10%/ig in Ampullen sowie Laktat, dargestellt aus frisch destillierter Milchsäure und Calciumkarbonat in berechneten Mengen, das Ca-Laktat mehrmals umgefällt und zur Verwendung jeweils frisch eingewogen und gelöst) zugesetzt. In Versuchen ohne besonderen Zusatz von Calciumsalzen entsprach die Ca-Menge der normalen in der Ringerlösung vorhandenen mit einem Ca/P-Verhältnis von 2,75 : 1. Bei Calciumsalz-Zusätzen verschiebt sich dieses Verhältnis bis zum 20fachen. Die Messung der Diffusion der Aktivitäten sowie deren aktiver Transport wurde im Warburg-Apparat durchgeführt, wodurch eine genaue Temperaturkontrolle sowie die notwendige Gasphase gegeben werden kann (N_2 im Falle des Stoffwechselblocks, sonst O_2). Die Versuchsdauer wurde für alle Bedingungen mit einer Stunde festgesetzt. Nach Beendigung des Versuches wurden die Aktivitäten in der Innen- sowie Außenflüssigkeit gemessen, die Darmstückchen aufgeschnitten, in Ringerlösung mehrmals gewaschen und der Gefriertrocknung unterworfen. Nach Feststellung des Trockengewichtes wurde

über dem Bunsenbrenner verascht, im Tiegelofen geglüht, gewogen und nach Lösen in verdünnter HCl die im Gewebe verbliebene Aktivität gemessen.

Die Messung der ^{45}Ca - und ^{90}Sr -Aktivität erfolgte jeweils in ein und derselben Probe in einem Gasflow-counting-System (Nuclear Chicago Corp.) Die Differenzierung zwischen der Calcium-Emission und der energiereicheren Strontium-Strahlung wird durch zwei Messungen, mit und ohne Aluminiumfilterung erreicht. Das nach mehreren Meßserien ausgewählte Al-Filter hat ein Gewicht von 33 mg/cm^2 und absorbiert die Ca-Strahlung bis auf einen vernachlässigbaren Wert, die Sr-Strahlung nur zu einem gewissen Prozentsatz. Die für das Filter mit Testlösungen verschiedener Zusammensetzung ermittelten Absorptionswerte werden den Probemessungen zugrunde gelegt.

ERGEBNISSE

Diffusion

Am Rattendarm wurde die Diffusion bei gleichzeitiger Blockierung des aktiven Transportes durch Cyanid und in Stickstoffatmosphäre sowohl bei Körpertemperatur als auch bei Unterkühlung auf $+ 4^{\circ} \text{C}$ untersucht. In Tabelle 1 sind die Ergebnisse für Ca und Sr getrennt voneinander wiedergegeben. Daraus geht hervor, daß bei tiefer Temperatur der Eintritt ins Gewebe für Ca im Durchschnitt dreimal so groß ist wie für Sr. Dies gilt besonders für das Duodenum und das Jejunum; gegen das Dünndarmende sind die Diffusionswerte für Ca nur noch doppelt so hoch. Dagegen ist die Differenz zwischen den beiden Elementen bei der Abgabe auf der Serosaseite wesentlich geringer. Die relativ kurze Beobachtungszeit von einer Stunde ist bei der Geschwindigkeit, mit welcher die Vorgänge ablaufen, ausreichend. Immerhin ist auch im Serum die stärkere Abgabe des Ca in den oberen Darmpartien deutlich und macht das Doppelte des Sr aus. In den unteren Partien des Dünndarmes zeigt sich unter diesen Bedingungen praktisch kein Unterschied. Eine eingehendere Interpretation dieses Ergebnisses muß vorläufig unterbleiben, solange weiteres Untersuchungsmaterial nicht vorliegt. Festzuhalten ist, daß bei 4°C anomale Verhältnisse vorliegen und solche Ergebnisse lediglich als Details der verschiedenen Permeationsvorgänge zu werten sind.

Vergleicht man damit die Intensität des Durchtritts von Ca und Sr bei Körpertemperatur, so zeigt die erwartete Steigerung der Permeationsgeschwindigkeit bereits eine deutliche Diskriminierung zwischen den beiden Elementen, die im Duodenum am stärksten, mit etwa dem 4fachen an Ca gegenüber dem Sr, im anschließenden ersten Teil des Jejunums noch mehr als das 2fache, dann aber gegen Ende des Dünndarmes weniger als das Doppelte ausmacht. Die Retention der beiden Elemente im Darmgewebe innerhalb einer Stunde ist bei 4°C schon beachtlich; bei Körpertemperatur ist diese natürlich wesentlich höher, und auch hier ist die Aufnahme des Ca ins Gewebe mehr als doppelt so groß als diejenige des Sr. Wird berücksichtigt, daß die Mengen der eingesetzten (gewichtslosen) Aktivitäten für beide Elemente etwa gleich groß sind und die Menge des Radiocalciums durch die an sich geringe Menge des nicht aktiven Ca der Ringerlösung noch verdünnt wird und daß ferner die sehr nahe chemische Verwandtschaft der beiden Elemente das Gewebe zu einer entsprechenden Selektion kaum an-

regen wird, zumal auch der aktive Transport ganz ausgeschaltet ist, so liegt eher die Annahme nahe, daß gewisse physikalische Verschiedenheiten der Ca- und Sr-Ionen (Atomvolumen, elektrische Ladung und damit zusammenhängend auch die Intensität der Hydratation) für die verschieden starke Aufnahme im Gewebe und Abgabe auf der Serosaseite verantwortlich sein werden.

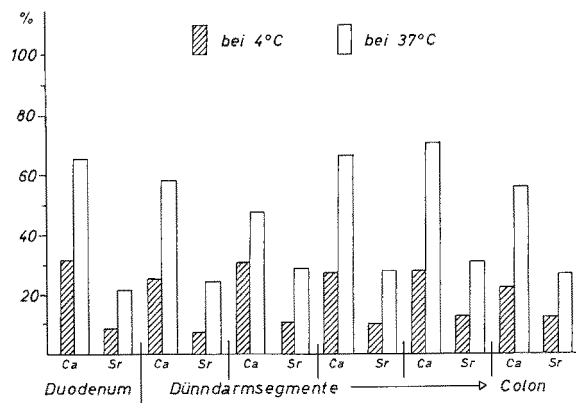


Abb. 1: Innerhalb einer Stunde ins Gewebe diffundierte Mengen von Ca und Sr bei blockiertem Stoffwechsel (100 % = eingesetzte Aktivitätsmenge)

Zur besseren Übersicht sind die innerhalb einer Stunde im Darmgewebe aufgenommenen Aktivitäten von Ca und Sr einander gegenübergestellt (Abb. 1). Die Graphik zeigt, daß das Verhältnis der beiden Ionen (Ca/Sr) bei beiden untersuchten Temperaturen annähernd gleich ist, was die oben gemachte Annahme weiter unterstützt.

Diffusion und aktiver Transport

Wird dieser Quotient Ca/Sr für die Diffusion und für den aktiven Transport ermittelt und die Werte einander gegenübergestellt, so ergeben sich überraschenderweise sowohl für das auf der Serosaseite ausgetretene Material als auch die im Gewebe retinierte Menge nur sehr geringe Unterschiede (Abb. 2). Eher erscheint das Verhältnis der permeierten Ionen beim aktiven Transport geringer als bei der Diffusion. Diese Erscheinung kann angesichts der wahrscheinlich sehr komplexen Vorgänge beim aktiven Transport und der noch zusätzlich gleichzeitig ablaufenden Diffusionsvorgänge zur Zeit nicht erklärt werden. Für die im Gewebe verbleibenden Mengen ist das Verhältnis Ca/Sr bei Diffusion und aktivem Transport jedoch unverändert. Dieses Resultat unterstützt erneut die bereits diskutierte Annahme, daß die Selektion zwischen beiden Elementen bei der Aufnahme ins Gewebe vorwiegend auf Grund der Verschiedenheit physikalischer Zustandsformen der beiden Elemente beruht und daß ferner diese Selektion schon beim Eintritt der beiden Elemente in die obersten Zellschichten der Mukosa durchgeführt wird. Zur Aufklärung dieser Frage sind weitere Untersuchungen besonders unter Zuhilfenahme der Autoradiographie notwendig. Der Quotient Ca/Sr weist

Tabelle 1
 Diffusion von ^{45}Ca und ^{90}Sr bei verschiedenen Temperaturen und blockiertem Stoffwechsel (10^{-4} m CN, N_2) in 1 Stunde durch den Darm von Jungtieren

	^{90}C	Duodenum	Dünndarmsegmente bis Colon				
^{45}Ca							
% Aktivität nach außen diffundiert	4	$8,7 \pm 2,2$	$12,1 \pm 1,2$	$12,5 \pm 2,1$	$8,3 \pm 1,5$	$8,0 \pm 1,1$	$7,9 \pm 0,9$
Aktivität im Gewebe/ mg Trockengewicht	4	$30,9 \pm 3,7$	$24,6 \pm 3,2$	$30,0 \pm 4,2$	$26,3 \pm 3,8$	$27,2 \pm 4,1$	$21,4 \pm 3,2$
% Aktivität nach außen diffundiert	37	$26,7 \pm 2,5$	$29,9 \pm 3,5$	$25,3 \pm 2,7$	$29,7 \pm 3,8$	$26,8 \pm 1,8$	$26,1 \pm 2,4$
Aktivität im Gewebe/ mg Trockengewicht	37	$65,0 \pm 4,0$	$57,5 \pm 6,2$	$46,8 \pm 4,9$	$65,5 \pm 7,4$	$70,1 \pm 4,9$	$55,4 \pm 7,2$
^{90}Sr							
% Aktivität nach außen diffundiert	4	$7,1 \pm 1,1$	$6,8 \pm 1,4$	$6,0 \pm 0,8$	$8,0 \pm 1,9$	$8,5 \pm 1,2$	$7,7 \pm 1,1$
Aktivität im Gewebe/ mg Trockengewicht	4	$8,2 \pm 1,3$	$8,7 \pm 0,9$	$10,1 \pm 1,3$	$9,5 \pm 1,4$	$12,0 \pm 1,6$	$11,2 \pm 1,9$
% Aktivität nach außen diffundiert	37	$6,0 \pm 0,8$	$12,6 \pm 1,9$	$15,4 \pm 1,6$	$16,4 \pm 2,1$	$13,4 \pm 1,6$	$14,9 \pm 1,4$
Aktivität im Gewebe/ mg Trockengewicht	37	$21,6 \pm 4,1$	$23,7 \pm 2,7$	$27,8 \pm 2,9$	$26,7 \pm 4,2$	$29,8 \pm 2,2$	$24,8 \pm 3,9$

auf die bessere Selektion des Duodenums und der oberen Darmpartien gegenüber dem Ileum hin, was von anderen Arbeitsgruppen bereits mehrfach festgestellt worden ist (WASSERMANN & COMAR 1960, SCHACHTER & FINKELSTEIN 1963). Dies gilt aber an-

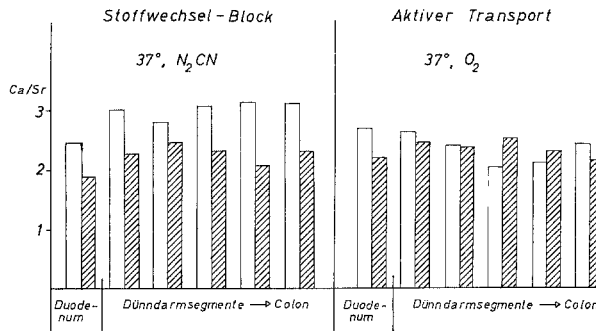


Abb. 2: Verhältnis von Ca/Sr bei blockiertem Stoffwechsel und aktivem Transport im Rattendarm; weiß: auf die Serosaseite permeiert; schraffiert: im Gewebe verblieben; Versuchsdauer: 1 Stunde

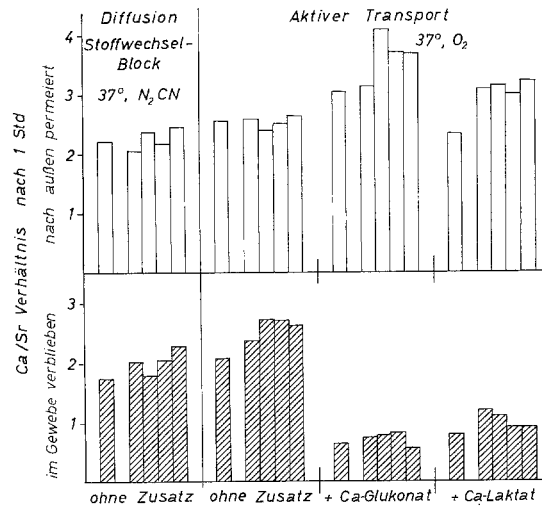


Abb. 3: Verhältnis Ca/Sr bei blockiertem Stoffwechsel und aktivem Transport im Mäusedarm

scheinend in erster Linie nur für die in den meisten Untersuchungen verwendeten Ratten. Dieser Selektionsunterschied zwischen dem Duodenum und den oberen Darmpartien einerseits und dem Ileum andererseits konnte nämlich für den Mäusedarm nicht festgestellt werden (Abb. 3). Auch im Mäusedarm liegt der Ca/Sr-Quotient über 2, sowohl bei der Diffusion als auch bei zusätzlichem aktiven Transport. Das Verhältnis der im Gewebe retinierten Menge von Ca und Sr bewegt sich in ähnlichen Größenordnungen wie bei der Ratte. Die in Abbildung 3 sichtbaren Unterschiede in dem im Gewebe retinierten Mengenverhältnis Ca/Sr fallen kaum ins Gewicht.

Anders liegen die Verhältnisse im Meerschweinchendarm (Abb. 4). Das Meerschweinchen nimmt, obgleich ein Nagetier, durch gewisse Abweichungen in der Anatomie, aber auch in der Physiologie seines Darmtraktes eine besondere Stellung ein. Änderungen in den Ergebnissen gegenüber Ratte und Maus sind daher verständlich. Das untersuchte Darmstück von der Einmündung des Ductus choledochus bis zum Beginn

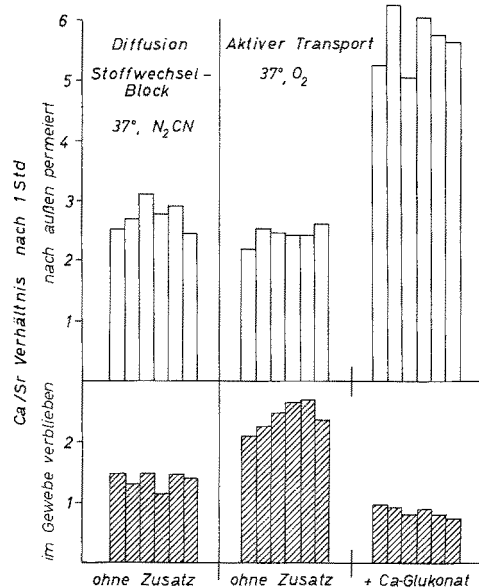


Abb. 4: Verhältnis von Ca/Sr bei blockiertem Stoffwechsel und aktivem Transport im Meerschweinchendarm

des Caecums weist über seine ganze Länge keine Unterschiede im Diskriminierungseffekt zwischen Ca und Sr auf, doch ist er für die Diffusion allein höher als bei den anderen untersuchten Nagern. Im Falle des aktiven Transportes dagegen zeigen sich zwischen den Tierarten keine Unterschiede. Die Werte der im Darmgewebe retinierten Ca/Sr-Quotienten sind aber beim Meerschweinchen für die Diffusion erheblich niedriger als bei Ratte und Maus. Dies besagt, daß das Ca im Meerschweinchendarm erheblich rascher durchgeschleust wird und daher seine Konzentration im Gewebe dem Sr gegenüber geringer ist und damit einen kleineren Ca/Sr-Quotienten ergibt. Folglich ist die auf der Serosaseite ausgetretene Ca-Menge größer als die des Sr und ergibt daher einen höheren Quotienten für Ca/Sr. Dieser Effekt verschwindet beim aktiven Transport. Eine Erklärung dieser Erscheinung muß zur Zeit noch offenbleiben, da sie vorläufig nur auf Vermutungen angewiesen ist.

Wirkung von Calciumsalzen

Zunächst wurde nur die Wirkung des Zusatzes von Calciumglukonat und in anderen Versuchen von Calciumlaktat auf die Veränderung des Ca/Sr-Quotienten beim

aktiven Transport untersucht. Die Konzentrationen der Salze der in das Darmlumen eingefüllten Flüssigkeit waren gegenüber dem Ca-Gehalt der Ringerlösung verhältnismäßig hoch und betragen bis zum 20fachen. Diese starke Konzentrationserhöhung geht mit einer wesentlichen Verschiebung des Ca/P-Verhältnisses einher, die anomal ist. Bekanntlich reagiert die Ratte bei einer starken Verschiebung des Ca/P-Quotienten, der normalerweise etwa 2 : 1, höchstens 3 : 1 betragen soll, mit einer Rachitis, die auch durch Anwesenheit von Vitamin D nicht behoben werden kann. Durch dieses starke Ca-Angebot wird die Verdünnung der ^{45}Ca -Aktivität noch zusätzlich stark erhöht, was sich auf die Ca-Werte im Gewebe und auf der Serosaseite eher verringern sollte.

Tatsächlich wirkt aber der Zusatz von Calciumsalzen beschleunigend auf die Permeation des Ca durch das Darmepithel. Es werden in der Außenflüssigkeit höhere Calciumwerte (und daher auch Ca/Sr-Quotienten) gefunden, als dies bei Ansätzen ohne besonderen Ca-Zusatz der Fall ist. Im Gewebe sind die Ca-Werte dagegen stark verringert, und es finden sich Ca/Sr-Quotienten im allgemeinen unter 1. Diese Ergebnisse finden sich bei allen drei untersuchten Tierarten, beim Meerschweinchen ganz besonders ausgeprägt. Von den beiden verwendeten Calciumsalzen wirkt das Glukonat stärker als das Laktat (Abb. 3 und 4). Zunächst lag die Annahme nahe, daß dieser vermehrte Ca-Durchtritt mit einer Erhöhung des Stoffwechsels durch die zugesetzten Anionen – Glukonat und Laktat – verursacht würde. Dies ist jedoch nicht der Fall, da bei der Durchrechnung der Werte für den Sauerstoffverbrauch pro mg Darmtrockengewicht (und auch pro mg Eiweiß-Stickstoff) für die Ansätze mit und ohne Zusatz von Calciumsalzen sich kein Unterschied ergab. Diese Werte lagen zwischen 15 bis 20 mm³ O₂ pro mg Darmtrockengewicht. Daraufhin wurden diese Versuche unter den Bedingungen der Diffusion allein, also bei blockiertem Stoffwechsel (Cyanid, N₂) wiederholt und dieselben Ergebnisse gefunden, wie sie bei aktiven Transport sich ergeben hatten. Es könnte daher – obwohl die Verhältnisse beim aktiven Transport und der gleichzeitig ablaufenden Diffusion sicher sehr komplexer Natur sein werden – zunächst der Schluß gezogen werden, daß Glukonat und in etwas geringerem Maße auch Laktat als Vehikel für den Transport des Ca durch das Darmepithel fungieren. Wahrscheinlich handelt es sich dabei aber um eine stärkere Diffusion des Ca als Glukonat oder als Laktat auf Grund der erheblichen Konzentrationsunterschiede auf beiden Seiten des Darmes. Versuche mit Zusätzen von Ca als Chlorid haben nämlich ähnliche Ergebnisse gezeigt, was eher für die Bedeutung der Konzentrationsunterschiede als für eine besondere Vehikelfunktion der organischen Verbindungen sprechen würde.

Bei all diesen Versuchen wird nicht nur die absolute Menge des permeierenden Ca erhöht, sondern auch die absolute Menge des eingesetzten Sr verringert. Die starke Erhöhung des Ca/Sr-Quotienten ist also auf die Veränderung der Permeation beider Elemente zurückzuführen. Nun kann der Modellversuch, besonders ohne die hormonale Regulation des Ca (und damit auch des Sr) auf der Serosaseite keinen Aufschluß über die am lebenden Organismus ablaufenden Vorgänge geben. Es soll mit diesen Versuchen aber die Funktion des Darmepithels als Membran allein studiert werden, um Aufschluß über die einzelnen Schritte der Permeation zu gewinnen, die ihrerseits noch weiter vertieft und detailliert werden müssen. Die Verwendung von praktisch gewichtslosen Aktivitäten von Strontium im Gegensatz zu dem hohen Calciumangebot

(das Radiocalcium dient in diesem Fall nur als Indikator) sollte der an sich geringen, aber ständig gegenwärtigen Belastung mit Radiostrontium möglichst angepaßt werden. Neben der hier aufgezeigten Beeinflussung der Selektion zwischen den beiden Elementen bei erhöhtem Calciumangebot zugunsten des Calciums wird eine erhöhte Versorgung des Organismus mit Calcium auch zu einer verstärkten Ausscheidung von Ca führen (im wesentlichen über den Dickdarm), was sehr wahrscheinlich auch mit einer vermehrten Ausschwemmung von Strontium verbunden sein wird. Die Aufklärung dieser Frage am lebenden Objekt ist zur Zeit in Bearbeitung.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Im Warburg-Apparat werden sowohl bei Körpertemperatur als auch bei 40° C an Darmsäckchen von Duodenum, Jejunum und Ileum, Probleme der Diffusion und des aktiven Transportes von Ca und Sr studiert. Der aktive Transport wird unter Sauerstoff, die verschiedenen Formen der Diffusion unter Stickstoff und durch Blockieren des Stoffwechsels mittels Cyanid geprüft; dabei werden ⁴⁵Ca und ⁹⁰Sr von hoher spezifischer Aktivität verwendet.
2. Die Diffusion beider Elemente zeigt bei tiefer Temperatur und bei Körpertemperatur dasselbe Verhältnis (Ca/Sr); bei 38° C ist die Intensität jedoch höher.
3. Der Quotient ist mit etwa 3 höher im Duodenum und in den proximalen Teilen des Jejunums als in den distalen Teilen des Darmes, wo er etwa 2 und weniger beträgt.
4. Während des aktiven Transportes zeigt der Quotient im Gewebe und auf der Serosaseite keine Veränderung. Es wird daher angenommen, daß die Selektion zwischen den beiden Elementen sofort beim Eintritt in die Mucosa stattfindet.
5. Bei Ratten und Mäusen ergeben sich ähnliche Verhältnisse. Meerschweinchen dagegen zeigen für Ca stärkere Permeation und geringere Retention im Gewebe und demgemäß höhere Quotienten für Ca/Sr.
6. Bei allen untersuchten Tieren wird nach Applikation von Ca-Salzen (Gluconat und Lactat) die Permeation des Ca wesentlich erhöht, nicht aber der Eintritt des (gewichtslosen) Sr verstärkt.
7. Der Umstand, daß diese Veränderung sowohl unter den Bedingungen der Diffusion als auch unter denen des aktiven Transportes eintritt, legt die Annahme nahe, daß die Selektion zwischen den beiden Elementen vorwiegend von Verschiedenheiten im physikalischen Zustand der beiden Ionen (Atomvolumen, Hydratation des Ions) abhängig ist.

ZITIERTE LITERATUR

- GOLDMAN, M. & DELLA ROSA, R. J., 1964. Relationship of age to the retention kinetics of orally administered Ca⁴⁷ and Sr⁸⁶ in beagles. *Radiat. Res.* **22**, 190.
- LE FEVRE, P. G., 1961. Upper limit of sugar transport sites in red cell surface. *Fedn Proc. Fedn Am. Soc. exp. Biol.* **20**, 139.
- LOWRY, R. S. & BELL, L. C., 1964. Whole body irradiation in the young pig; growth, hematology and metabolism of Ca⁴⁵ and Sr⁸⁹. *Radiat. Res.* **23**, 580–593.

- PAGANELLI, C. V. & SOLOMON, A. K., 1957. Permeability of luminal surface of intestinal mucosal cells. *J. gen. Physiol.* **45**, 801–810.
- SCHACHTER, D. & FINKELSTEIN, J. D., 1963. Active transport of calcium by intestine. *Am. J. Physiol.* **203**, 873–881.
- WASSERMAN, R. H. & COMAR, C. L., 1960. *In*: Symposium on radioisotopes in the biosphere, Univ. of Minnesota, 1959. Ed. by R. S. Caldecott & L. A. Snyder. Univ. of Minnesota pr., Minneapolis, 526–564.

Diskussion im Anschluß an den Vortrag PANY

SCHARF: Ich darf vielleicht darauf hinweisen, das bei einem weiteren statistischen Ausbau die Verwendung des Quotienten Ca/Sr die elementarstatistische Auswertung sehr erschwert.

PANY: Ich wählte diese Form der Darstellung, weil sie mir einfacher und verständlicher erschien.