

BBA 75024

BEZIEHUNGEN ZWISCHEN ENTERALER RESORPTION AKTIV TRANSPORTIERTER SOWIE DIFFUNDIERENDER SUBSTANZEN UND KONZENTRATION SOWIE TRANSPORT VON Na⁺-IONEN*

FRITZ LAUTERBACH

Biologisches Institut Madaus, Köln-Merheim (Deutschland)

(Eingegangen am 5. August, 1966)

SUMMARY

Relationships between intestinal absorption of actively transported or diffusing substances and concentration or transport of Na⁺

1. The influence of Na⁺ concentration and Na⁺ transport on enteral absorption of either actively transported or diffusing substances was studied by perfusion of the small intestines of rats and guinea pigs *in vitro* (method of FISHER AND PARSONS). The Na⁺ concentration of the perfusion solutions was varied by isotonic exchange of NaCl with mannitol.

2. Two relationships were found correlating Na⁺ and glucose absorption:

(a) There was a strong linear correlation between glucose and Na⁺ absorption if the Na⁺ concentration was held constant.

(b) The regression coefficient decreased with increasing Na⁺ concentration of the perfusion solutions; therefore, the ratio of the absorbed amounts: glucose/Na⁺ decreased with increased supply of Na⁺.

3. The same relationships held true for the absorption of K⁺ and Ca²⁺.

4. With increased levels of Na⁺ in the perfusing fluid a proportionate rise in the mean rate of Na⁺ absorption occurred; at the same time, the mean absorption of glucose, K⁺ and Ca²⁺ increased and showed saturation kinetics even though their concentration was kept constant.

5. The absorption of cortisol by the perfused small intestine and the penetration of urea across the wall of everted gut sacs were both found to be independent of the Na⁺ concentration of the perfusion and incubation media.

6. The results indicate that the actively transported substances glucose, K⁺ and Ca²⁺ are each absorbed by principally the same mechanism, which, it is suggested, functions through 'common transport sites'. The proportional quantity of Na⁺ and of other substances transported may be determined by the number of these sites, while the ratio between the mass of substance and the mass of Na⁺ transported may be determined by the particular functional character of the sites. The theoretical

* Über einen Teil der vorliegenden Ergebnisse wurde bereits auf der Herbsttagung der Gesellschaft für Physiologische Chemie am 22.10.1964 in Köln berichtet.

difficulties which arise from such a 'common transport site' hypothesis in which both Na^+ and, e.g., glucose are assumed to be complexed and carried by the same active carrier are discussed.

EINLEITUNG

CHRISTENSEN und Mitarbeiter¹ beobachteten 1952 eine Verminderung der Akkumulation von Glycin durch Ehrlich-Ascites-Zellen bei partiellem Ersatz des Na^+ der Inkubationslösung durch andere Kationen. 1958 fanden RIKLIS UND QUASTEL² am isolierten Dünndarm eine Einschränkung der Glucose-Resorption unter Na^+ -Mangel. 1960 konnten CSÁKY UND THALE³ zeigen, daß für die Resorption von 3-O-Methyl-glucose nur ein Na^+ -Angebot auf der Mucosa-Seite des Darmes essentiell ist. Inzwischen ist die maßgebende Rolle des Na^+ für biologische Transportprozesse für zahlreiche Spezies, Organe und Substanzen bestätigt worden⁴⁻³⁴. Das ubiquitäre Vorkommen Na^+ -abhängiger Transportprozesse legt die Vermutung sehr nahe, daß hier ein Grundphänomen des Transportes durch biologische Membranen offenbar wird. Bislang besteht jedoch keine Klarheit, ob intra- bzw. extrazelluläre Na^+ -Konzentration oder der Na^+ -Transport maßgebender Parameter ist. Auch kann nicht entschieden werden, ob das Na^+ den Stoffdurchtritt durch unmittelbare Reaktion mit einem beweglichen Carrier für das Substrat begünstigt³⁵, die Energiebereitstellung für die Transportprozesse steuert³⁶ oder über weitere denkbare Mechanismen wirkt. Eine Beurteilung wird dadurch erschwert, daß bisher entweder die Bewegung des Substrats bei verschiedenen extrazellulären Na^+ -Konzentrationen oder die Bewegung des Na^+ selbst verfolgt wurden. Dagegen liegen—soweit wir sehen—keine simultanen Messungen des Na^+ - und Substrattransportes bei drastisch variierendem Na^+ -Angebot vor.

Die vorliegende Arbeit versucht, zur Klärung des Mechanismus der Wirkung von Na^+ -Ionen auf biologische Transporte beizutragen. Zu diesem Zweck wurden isolierte Dünndärme von Ratten und Meerschweinchen mit Lösungen verschiedener Na^+ -Konzentration perfundiert und gleichzeitig die Resorption von Na^+ sowie von aktiv transportierten oder von diffundierenden Substanzen bestimmt. Während diffundierende Substanzen unabhängig von Na^+ -Ionen resorbiert werden, ergeben sich für den aktiven Substanztransport sowohl Beziehungen zum Na^+ -Transport als auch zum Na^+ -Angebot. K^+ und Ca^{2+} verhalten sich dabei wie Glucose; die drei Substanzen werden im Folgenden auch kurz als 'Substrate' bezeichnet.

METHODEN UND MATERIALIEN

Tiermaterial und Versuchstechnik

Verwendet wurden ♂ Ratten (Wistar, eigene Inzucht) von 150–200 g und Meerschweinchen (eigene Inzucht sowie Ankaufiere, Fa. Garvens, Aerzen/Hann.) von 150–250 g. Die Ratten wurden mit Altromin (Fa. Altrogge, Lage/Lippe), die Meerschweinchen mit Grün- und Körnerfutter ernährt; alle Versuchstiere erhielten 15 h vor Versuchsbeginn nur 5%ige Glucose-Lösung und Wasser *ad libitum* angeboten. Präparation (in Äthernarkose) und Perfusion der Darmschlingen erfolgte nach der Methode von FISHER UND PARSONS³⁷. Da hinsichtlich der Resorptionsleistungen

große Unterschiede zwischen den einzelnen Darmbezirken bestehen, wurden stets gleiche Darmabschnitte für den Versuch verwendet: Bei der Ratte ein etwa 30 cm langes Stück 5 cm nach dem Pylorus, beim Meerschweinchen ein 15–20 cm langes Stück etwa 30 cm nach dem Pylorus. Die resorbierte Flüssigkeit tropfte serosaseitig ab und wurde in einer feuchten Kammer gesammelt. Der Sauerstoff passierte nacheinander eine 50 cm lange Wassersäule, den mucosaseitigen Kreislauf der Perfusionsapparatur und die feuchte Kammer. Verdunstungsverluste in der feuchten Kammer durch mangelhafte Feuchtigkeitssättigung des Gases traten dann auch bei kleinen Resorbatmengen nicht mehr ein. Das Volumen der Perfusionslösung betrug gleichmäßig 40 ml, die Versuchstemperatur 37.5°, die Versuchsdauer 90 min (Ratte) bzw. 45 min (Meerschweinchen).

Perfusionslösungen

Zur Perfusion wurden modifizierte Krebs-Ringer-Lösungen folgender Zusammensetzung verwendet (Konzentrationen in mM):

NaCl	110.6	37.8	8.4
KCl	7.0	7.0	7.0
CaCl ₂	3.0	3.0	3.0
MgSO ₄	1.0	1.0	1.0
Natrium-phosphat-puffer (pH 7.4)	0.9	0.9	0.9
Tris-(hydroxymethyl)- amino methan-puffer (pH 7.4)	29.4	29.4	29.4
Mannit	0	145.6	204.4
Glucose	27.8	27.8	27.8

Unter Einrechnung des Natrium-phosphat-puffers ergeben sich damit Lösungen von 112.3, 39.5 bzw. 10.1 mM Na⁺. In mehreren Versuchsreihen wurde gleichzeitig die Resorption von Convallatoxin u.a. cardiotonen Steroiden untersucht*. Bei der Ratte sind dabei Konzentrationen bis zu 0.4 mM ohne Wirkung³⁸; die entsprechenden Ansätze sind in den Ergebnissen mit enthalten. Beim Meerschweinchen wurden in vorliegender Arbeit nur Versuche ohne Steroidzusatz ausgewertet. Versuche mit schwerlöslichen Steroiden machten einen Zusatz von 4 Vol.% Alkohol zur Perfusionslösung notwendig; um genaue Vergleichbarkeit zu wahren, wurde dieser Zusatz auch in den übrigen Versuchsserien beibehalten. Die Konzentrationen in der Perfusionslösung betragen dann nur 96% der oben angegebenen.

Substanzen

Die verwendeten Substanzen wurden zumeist *p.a.* von E. Merck AG, Darmstadt, Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan von Dr. Th. Schuchardt, München, Hydrocortison USP XVI von Schering AG, Berlin, bezogen.

Bestimmungsmethoden

Natrium, Kalium und Calcium wurden mit einem Flammenphotometer Eppendorf nach zuvor aufgenommenen Eichkurven bestimmt. Glucose wurde enzymatisch

* Über diese Ergebnisse wird in Arch. Exptl. Pathol. Pharmakol. berichtet.

mittels Glucose-Oxydase-Peroxydase-o-Dianisidin erfaßt (Biochemica-Test-Combination, C. F. Boehringer und Soehne, Mannheim). Die Bestimmung von Harnstoff erfolgte mittels Urease und Mikrodifffusion nach CONWAY UND O'MALLEY³⁹, von Hydrocortison nach SILBER UND PORTER⁴⁰.

Berechnungen

Die resorbierten Substanzmengen wurden stets auf 1 cm Darm (gemessen zu Perfusionsende) und 1 h bezogen. Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten und der Regressionsgeraden erfolgte nach den von KOLLER⁴¹, der Vergleich der Regressionskoeffizienten nach den von WEBER⁴² zitierten Methoden.

ERGEBNISSE

Die Relation von Substrat- und Na⁺-Resorption

Auch unter konstanten Versuchsbedingungen weisen *in vitro* perfundierte Dünndärme von Ratten und Meerschweinchen beträchtliche Unterschiede hinsichtlich ihrer individuellen Resorptionsleistungen auf. Ein systematischer Vergleich zeigt nun, daß die gleichzeitig resorbierten Mengen verschiedener Stoffe nicht unabhängig voneinander variieren, sondern der resorbierten Na⁺-Menge proportional sind. Abb. 1 stellt diese Beziehung am Beispiel der Glucose-Resorption dar, wobei jeder Punkt einem einzelnen Versuch entspricht. Bei Perfusion mit dem Trisgepufferten Medium von 108 mM Na⁺ und 27 mM Glucose ist die resorbierte Zuckermenge der resorbierten Na⁺-Menge streng linear korreliert. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0.952 ± 0.017 . Wird die Zusammensetzung der Perfusionslösung hinsichtlich

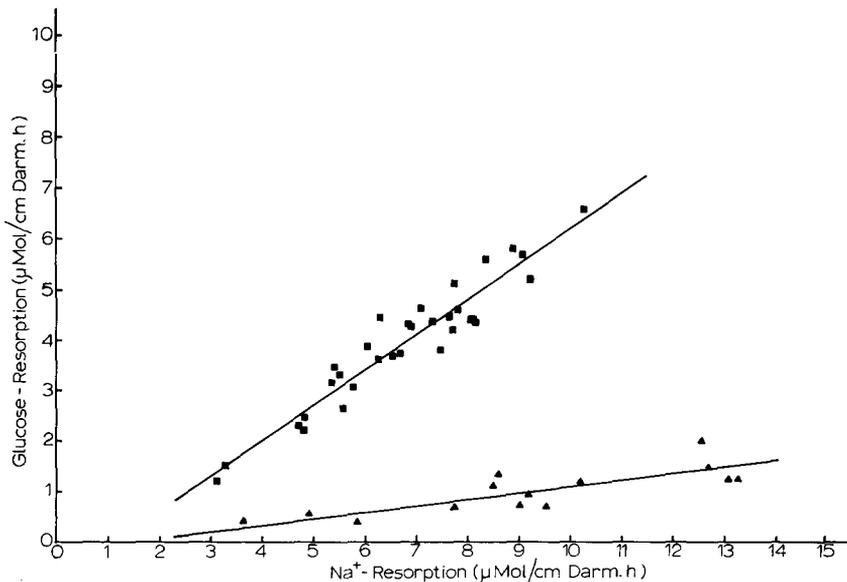


Abb. 1. Relation von Glucose- und Na⁺-Resorption. Ratten-Dünndarm, Perfusion *in vitro* bei 37.5° für 90 min. Perfusionslösung (mM): ■, 27 Glucose, 108 Na⁺, 28 Tris; ▲, 11 Glucose, 139 Na⁺, 24 HCO₃⁻. Regressionsgerade: ■, $y = 0.69 x - 0.76$; ▲, $y = 0.13 x - 0.15$.

der Puffersubstanz, der Glucose- und der Na^+ -Konzentration verändert, so bleibt das Prinzip der Korrelation von Glucose- und Na^+ -Resorption erhalten (Korrelationskoeffizient 0.873 ± 0.072). Es ergibt sich jedoch eine neue Regressionsgerade. Das Verhältnis der resorbierten Mengen Glucose/ Na^+ ist mithin nicht konstant, sondern abhängig von den Versuchsbedingungen.

Die Wirkung der mucosaseitigen Na^+ -Konzentration auf die Relation von Substrat- und Na^+ -Resorption

In Anbetracht der Variabilität des Verhältnisses der resorbierten Mengen Glucose/ Na^+ schien es wünschenswert die Abhängigkeit dieses Quotienten von der Na^+ -Konzentration der Perfusionslösung zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden Dünndärme auch mit Lösungen perfundiert, deren Na^+ -Gehalt durch Austausch gegen Mannit auf 38 bzw. 10 mM vermindert war; die Konzentration aller übrigen Stoffe blieb konstant. Abb. 2 stellt die Einzelwerte von 3 Versuchsserien gemeinsam

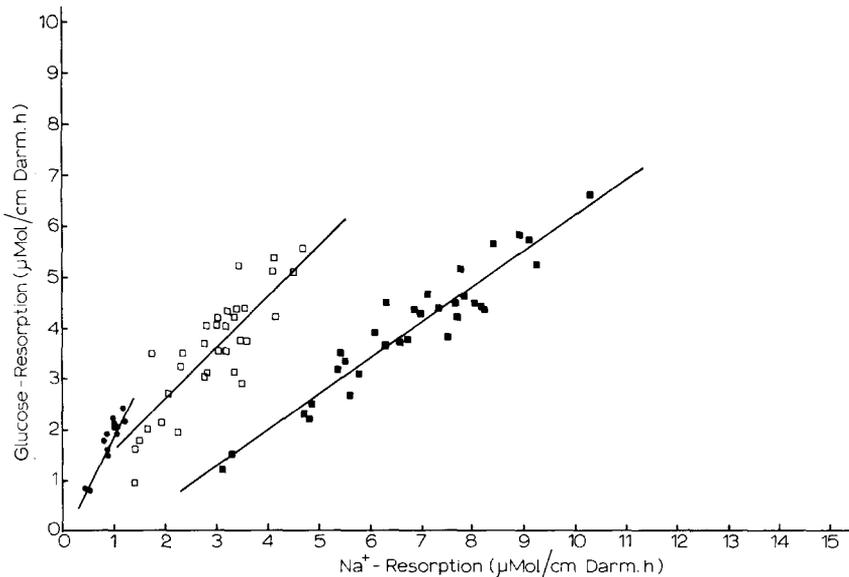


Abb. 2. Wirkung der mucosaseitigen Na^+ -Konzentration auf die Relation von Glucose- und Na^+ -Resorption. Ratten-Dünndarm, Perfusion *in vitro* bei 37.5° für 90 min. Perfusionslösung: ●, 10 mM Na^+ ; □, 38 mM Na^+ ; ■, 108 mM Na^+ . Korrelationskoeffizient: ●, 0.938 ± 0.031 ; □, 0.829 ± 0.059 ; ■, 0.952 ± 0.017 . Regressionsgerade: ●, $y = 2.10x - 0.23^a$; □, $y = 1.01x + 0.58^b$; ■, $y = 0.69x - 0.76^{a,b}$. Unterschied der Regressionskoeffizienten signifikant mit ^a 0.27%; ^b 5%.

dar, in denen Dünndärme der Ratte mit 108, 38 bzw. 10 mM Na^+ perfundiert wurden. Aus dem Diagramm werden zwei Beziehungen ersichtlich:

1. Die Korrelation der resorbierten Glucose- und Na^+ -Mengen bleibt auch bei Verminderung der Na^+ -Konzentration der Perfusionslösung voll erhalten.

2. Für jede Perfusionslösung errechnet sich eine eigene Regressionsgerade. Der Regressionskoeffizient ist abhängig von der Na^+ -Konzentration der Perfusionslösung; er steigt mit sinkender Na^+ -Konzentration an. Bei kleinem Na^+ -Angebot wird das Verhältnis der resorbierten Mengen Glucose/ Na^+ zugunsten der Glucose

verschoben. Die gleiche Glucose-Menge kann demnach in Abhängigkeit vom gleichzeitigen Na⁺-Angebot mit verschiedenen Na⁺-Mengen resorbiert werden. Die Unterschiede der Regressionskoeffizienten für Perfusionen mit 108 und 38 mM Na⁺ sind signifikant mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%, zwischen 108 und 10 mM Na⁺ von 0.27%.

Der Befund, daß der Transport von Glucose und anderen organischen Substraten vom Na⁺ abhängig ist, war kein absolutes Novum. Beziehungen zwischen stoffwechselabhängigen Transportleistungen und Na⁺ waren sehr viel früher bekannt, nämlich von der intrazellulären Akkumulation des K⁺. Zur Beurteilung der oben aufgezeigten Beziehungen zwischen Glucose-Transport, Na⁺-Transport und Na⁺-Konzentration erschien es daher wesentlich unter gleichen Versuchsbedingungen auch die Resorption anderer Kationen wie K⁺ und Ca²⁺ zu untersuchen. Die Auswertung der entsprechenden Versuche ist in den Abb. 3 und 4 dargestellt. Sie zeigen, daß zwischen K⁺- und Ca²⁺-Resorption, Na⁺-Resorption und Na⁺-Konzentration die gleichen Beziehungen wie für die Glucose-Resorption bestehen. Die resorbierten Mengen K⁺ bzw. Ca²⁺ sind unter fast allen Versuchsbedingungen den resorbierten Na⁺-Mengen linear korreliert. Das Verhältnis der resorbierten Mengen K⁺/Na⁺ bzw. Ca²⁺/Na⁺ wird von der Na⁺-Konzentration der Perfusionslösung bestimmt; mit sinkender

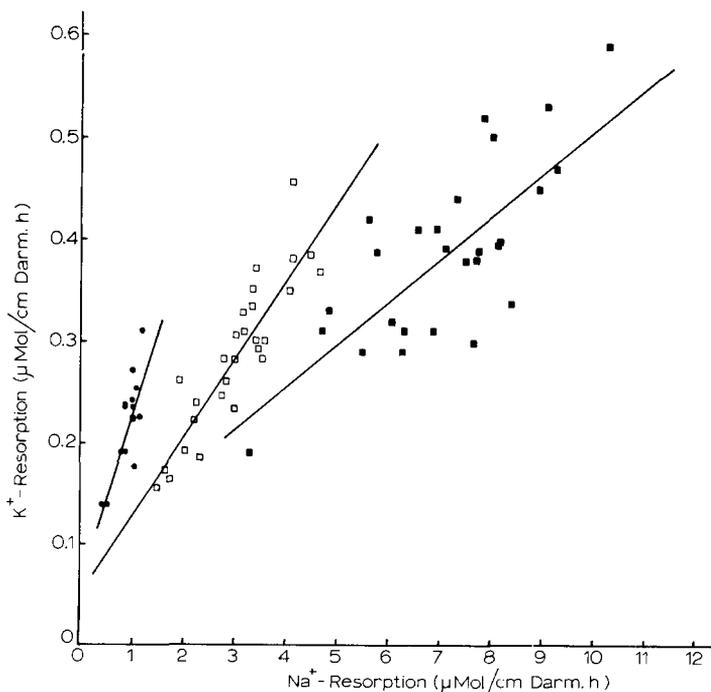


Abb. 3. Wirkung der mucosaseitigen Na⁺-Konzentration auf die Relation von K⁺- und Na⁺-Resorption. Ratten-Dünndarm, Perfusion *in vitro* bei 37.5° für 90 min. Perfusionslösung: ●, 10 mM Na⁺; □, 38 mM Na⁺; ■, 108 mM Na⁺. Korrelationskoeffizient: ●, 0.904 ± 0.047; □, 0.888 ± 0.040; ■, 0.813 ± 0.063. Regressionsgerade: ●, $y = 0.169x + 0.054^{a,c}$; □, $y = 0.077x + 0.050^{a,b}$; ■, $y = 0.042x + 0.087^{b,c}$. Unterschied der Regressionskoeffizienten signifikant mit ^a 5%; ^b 1%; ^c 5%.

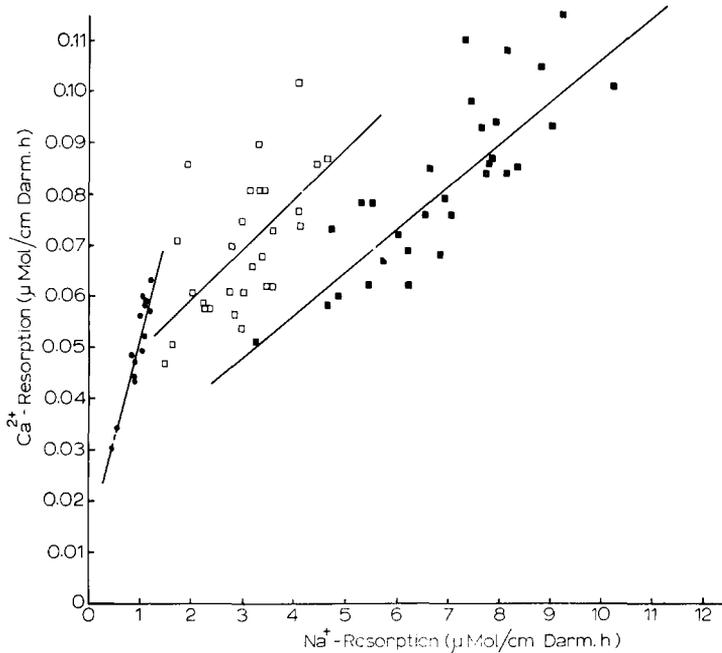


Abb. 4. Wirkung der mucosaseitigen Na^+ -Konzentration auf die Relation von Ca^{2+} - und Na^+ -Resorption. Ratten-Dünndarm, Perfusion *in vitro* bei 37.5° für 90 min. Perfusionslösung: ●, 10 mM Na^+ ; □, 38 mM Na^+ ; ■, 108 mM Na^+ . Korrelationskoeffizient: ●, 0.960 ± 0.020 ; □, 0.607 ± 0.119 ; ■, 0.924 ± 0.027 . Regressionsgerade: ●, $y = 0.0390x + 0.012^{a,b}$; □, $y = 0.0096x + 0.040^a$; ■, $y = 0.0084x + 0.023^b$. Unterschied der Regressionskoeffizienten signifikant mit ^a 5%; ^b 0.1%.

Na^+ -Konzentration wird der Regressionskoeffizient größer. Pro Mol resorbiertes Na^+ werden dann mehr Mole K^+ bzw. Ca^{2+} resorbiert.

Am Meerschweinchendarm werden prinzipiell die gleichen Beziehungen wie bei der Ratte gefunden (Tabelle I): Die Resorption von Glucose, K^+ bzw. Ca^{2+} ist der

TABELLE I

WIRKUNG DER MUCOSASEITIGEN Na^+ -KONZENTRATION AUF DIE RELATION DER RESORPTION VON GLUCOSE, K^+ BZW. Ca^{2+} UND DER RESORPTION VON Na^+ BEIM MEERSCHWEINCHEN

Perfusion des Dünndarmes *in vitro* bei 37.5° für 45 min.

Substrat	Na^+ -Konzentration der Perfusionslösung (mM)	Korrelationskoeffizient	Regressionsgerade
Glucose	10	0.678 ± 0.083	$y = 1.45x + 0.02$
	38	0.968 ± 0.010	$y = 0.68x + 0.17$
K^+	10	0.531 ± 0.271	$y = 0.282x + 0.058$
	38	0.985 ± 0.011	$y = 0.138x - 0.037$
	108	1.0 ± 0.02	$y = 0.049x + 0.062$
Ca^{2+}	10	0.391 ± 0.32	$y = 0.114x + 0.058$
	38	0.899 ± 0.073	$y = 0.069x + 0.031$

gleichzeitig resorbierten Na⁺-Menge linear korreliert. Wird die Na⁺-Resorption als unabhängige Variable (x) betrachtet, so steigt der Regressionskoeffizient mit sinkender Na⁺-Konzentration der Perfusionslösung an. Für die Glucose- und Ca²⁺-Resorption bei Perfusion mit 108 mM Na⁺ konnte wegen der starken Streuungen eine Regressionsgerade nicht errechnet werden. Mit Ausnahme zweier Ca²⁺-Werte resultierte jedoch auch in diesen Versuchen stets ein kleineres Verhältnis der resorbierten Mengen Glucose/Na⁺ bzw. Ca²⁺/Na⁺ als in den Versuchsserien mit geringerer Na⁺-Konzentration.

Die Wirkung der mucosaseitigen Na⁺-Konzentration auf die resorbierten Substanzmengen

Die Abhängigkeit der Resorption von Glucose, K⁺ und Ca²⁺ vom Na⁺ ist bis hierher nur hinsichtlich der Relationen zwischen resorbierter Substrat- und Na⁺-Menge unter verschiedenen Versuchsbedingungen betrachtet worden. Wie aus den Abb. 1–4 bereits abzuschätzen ist, wird von der Na⁺-Konzentration der Perfusionslösung nicht nur das Verhältnis der resorbierten Mengen Substrat/Na⁺, sondern auch die im Mittel resorbierte Substratmenge bestimmt (Tabelle II). Diese Beziehungen sind in Abb. 5 für die Ratte dargestellt. Tabelle II unterrichtet außerdem über die im Resorbat auftretenden Substanzkonzentrationen.

Wie aus Abb. 5 und Tabelle II ersichtlich ist, steigt die im Mittel resorbierte Na⁺-Menge kontinuierlich mit der Na⁺-Konzentration der Perfusionslösung an. Die Na⁺-Transportkapazität des Dünndarmes ist also auch bei 108 mM Na⁺ noch nicht gesättigt. Sie wird auch durch die höchste verwendete Mannit-Konzentration offensichtlich nicht beeinflusst. Während bei Perfusion mit 108 mM Na⁺ die Konzentration im Resorbat die Endkonzentration der Perfusionslösung nur geringfügig über-

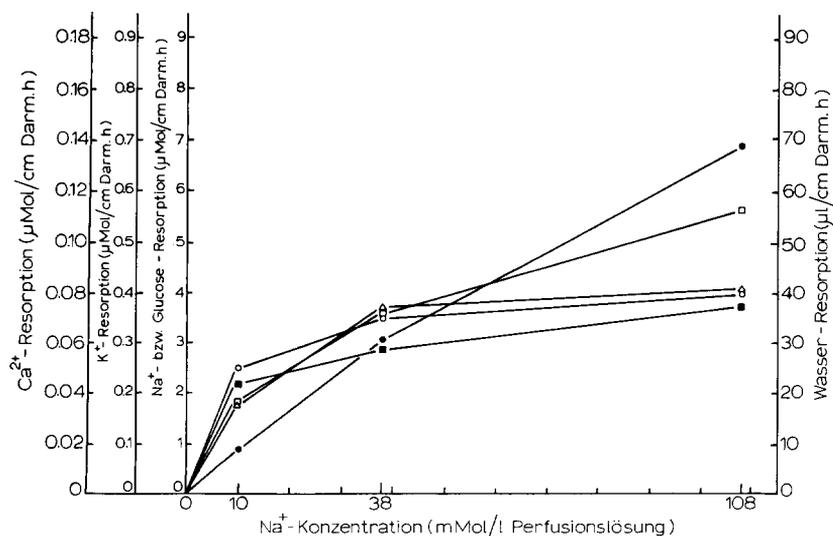


Abb. 5. Wirkung der mucosaseitigen Na⁺-Konzentration auf die resorbierten Substanzmengen. Ratten-Dünndarm, Perfusion *in vitro* bei 37.5° für 90 min. Die Punkte stellen Mittelwerte aus 15–29 Versuchen dar. ●, Na⁺; □, Wasser; △, Glucose; ■, K⁺; ○, Ca²⁺.

TABELLE II

RESORPTION VON WASSER, Na⁺, GLUCOSE, K⁺ UND Ca²⁺ AM ISOLIERTEN DÜNNDARM VON RATTE UND MEERSCHWEINCHEN BEI PERFUSION MIT LÖSUNGEN UNTERSCHIEDLICHER Na⁺-KONZENTRATION

Zusammensetzung der Lösungen siehe METHODIK. Perfusionsdauer 90 min (Ratte) bzw. 45 min (Meerschweinchen), Perfusionstemperatur 37.5°. Angegeben sind Mittelwerte \pm mittl. Fehler des Mittelwertes für die von 1 cm Darm in 1 h resorbierten Mengen und für die Konzentrationen im Resorbat. Die Spalten 'Konzentration Perfusionslösung' geben die Mittelwerte der Konzentrationen der Perfusionslösungen am Versuchsende an; der Konzentrationsquotient ist mit diesen Werten berechnet. In Klammern ist die Anzahl der Versuche angegeben.

	Na ⁺ -Konzentration der Perfusionslösung (mM)					
	Ratte			Meerschweinchen		
	10 (15)	38 (28)	108 (29)	10 (7)	38 (7)	108 (6)
<i>Wasser</i>						
Resorbierte Menge ($\mu\text{l} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	18.7 \pm 0.8	36.5 \pm 1.6	56.4 \pm 2.7	34.0 \pm 4.8	66.3 \pm 12.7	75.3 \pm 3.9
<i>Na⁺</i>						
Resorbierte Menge ($\mu\text{Mol} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	0.973 \pm 0.05	3.09 \pm 0.16	6.93 \pm 0.32	0.84 \pm 0.07	3.91 \pm 0.67	8.88 \pm 0.60
Konzentration						
Resorbat (mM)	49.6 \pm 1.0	83.8 \pm 1.7	119.1 \pm 1.2	27.3 \pm 4.0	61.6 \pm 2.9	117.8 \pm 3.9
Perfusionslösung (mM)	14.4	43.5	116.9	12.6	43.4	113.6
Quotient	3.44	1.93	1.02	2.17	1.42	1.04
<i>Glucose</i>						
Resorbierte Menge ($\mu\text{Mol} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	1.81 \pm 0.12	3.71 \pm 0.20	4.03 \pm 0.23	1.24 \pm 0.14	2.83 \pm 0.47	3.80 \pm 0.25
Konzentration						
Resorbat (mM)	92.4 \pm 3.0	101.2 \pm 2.7	67.3 \pm 1.4	38.2 \pm 3.6	45.7 \pm 4.0	50.9 \pm 3.5
Perfusionslösung (mM)	21.1	18.9	18.9	24.6	25.0	24.6
Quotient	4.38	5.35	3.56	1.55	1.83	2.07
<i>K⁺</i>						
Resorbierte Menge ($\mu\text{Mol} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	0.218 \pm 0.010	0.288 \pm 0.014	0.378 \pm 0.017	0.295 \pm 0.034	0.503 \pm 0.094	0.499 \pm 0.029
Konzentration						
Resorbat (mM)	11.35 \pm 0.30	7.84 \pm 0.17	6.59 \pm 0.21	8.87 \pm 0.33	7.84 \pm 0.37	6.63 \pm 0.10
Perfusionslösung (mM)	7.72	7.74	7.88	7.31	7.39	7.46
Quotient	1.47	1.01	0.84	1.21	1.06	0.89
<i>Ca²⁺</i>						
Resorbierte Menge ($\mu\text{Mol} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	0.050 \pm 0.0022	0.070 \pm 0.0025	0.081 \pm 0.0029	0.154 \pm 0.019	0.301 \pm 0.052	0.377 \pm 0.065
Konzentration						
Resorbat (mM)	2.61 \pm 0.054	1.97 \pm 0.076	1.41 \pm 0.044	4.72 \pm 0.37	4.94 \pm 0.49	5.94 \pm 0.85
Perfusionslösung (mM)	2.02	2.60	2.36	2.45	2.63	2.46
Quotient	1.29	0.76	0.60	1.93	1.88	2.05

steigt, beträgt sie bei Perfusion mit 38 bzw. 10 mM bei der Ratte das 1.9- bzw. 3.4-fache, beim Meerschweinchen das 1.4- bzw. 2.2-fache. Bei Verminderung des Na⁺-Angebotes wird Na⁺ also deutlich bergauf transportiert. Im Gegensatz zum Na⁺ ergeben sich für die Abhängigkeit der im Mittel resorbierten Mengen Glucose, K⁺ und Ca²⁺ von der Na⁺-Konzentration der Perfusionslösung ausgeprägte Sättigungskurven. Trotz konstanten Angebots an Glucose, K⁺ und Ca²⁺ steigen die resorbierten Mengen an, wenn die Na⁺-Konzentration der Perfusionslösung erhöht wird. Dabei

ist die Zunahme der Resorptionsleistung des Darmes zwischen 10 und 38 mM Na^+ in fast allen Fällen größer als bei weiterer Steigerung der Na^+ -Konzentration auf 108 mM. Eine gewisse Ausnahme bildet lediglich die K^+ -Resorption der Ratte, die von 10 bis 38 mM Na^+ um $0.07 \mu\text{Mol} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ und von 38 bis 108 mM Na^+ um $0.09 \mu\text{Mol} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ansteigt. Da das zweite Intervall größer ist, resultiert aber auch hier eine Abflachung der Resorptionskurve mit steigender Na^+ -Konzentration.

Die Wasserresorption des isolierten Dünndarmes ist eine passive Funktion des aktiven Stofftransportes. Da mit steigender Na^+ -Konzentration des Perfusionsmediums die resorbierte Na^+ -Menge zwar stetig ansteigt, die resorbierten Substratmengen aber einem Plateau zustreben, ergibt sich für die resorbierte Wassermenge als Funktion der Na^+ -Konzentration des Perfusionsmediums bei der Ratte eine Kurve, die zunächst steil, dann langsamer ansteigt. Beim Meerschweinchen erreicht die Wasserresorption ebenfalls fast ein Plateau. Da sie in den Versuchen mit 38 mM Na^+ aber mit einem relativ hohen Fehler behaftet ist, ist diese Abweichung des Kurvenverlaufs gegenüber der Ratte nicht sicher.

Der Glucose-Transport erfolgt stets bergauf. Die Konzentration im Resorbat beträgt bei der Ratte etwa das 4–5-fache, beim Meerschweinchen das 1.5–2-fache der Zuckerkonzentration in der Perfusionslösung am Versuchsende. Ein Bergauftransport des Ca^{2+} wird beim Meerschweinchen immer, bei der Ratte nur bei Perfusion mit der kleinsten Na^+ -Konzentration beobachtet. Die K^+ -Konzentration im Resorbat übersteigt bei Ratte und Meerschweinchen die Konzentration der Perfusionslösung nur in den Versuchsserien mit 10 mM Na^+ mit Sicherheit. Wegen der hohen intrazellulären K^+ -Konzentration und einem gewissen Verlust an Gewebs- K^+ in beiden Richtungen kann hier jedoch von einem K^+ -Bergauftransport des isolierten Darmes nicht gesprochen werden.

Unwirksamkeit des Na^+ auf Diffusionsprozesse

Um zu sichern daß die beschriebenen Beziehungen zwischen Na^+ -Konzentration, Na^+ -Transport und Substrat-Transport charakteristisch für aktiv transportierte Substrate sind, schien es notwendig gleiche Versuche mit nicht aktiv transportierten Substanzen auszuführen. Zu diesem Zweck wurde Hydrocortison gewählt. Für dieses Steroid ist von SCHEDL UND CLIFTON⁴³ an der lebenden Ratte und von uns am *in vitro* perfundierten Darm⁴⁴ gezeigt worden, daß seine Resorption dem Diffusionsgesetz folgt. Werden die bei Perfusion des Darmes mit 25 μM Hydrocortison und 40 bzw. 112 mM Na^+ resorbierten Hydrocortison-Mengen gegen die gleichzeitig resorbierte Na^+ -Menge aufgetragen, so gruppieren sich alle Punkte praktisch um eine Gerade (Abb. 6). Das Verhältnis der resorbierten Mole Hydrocortison/ Na^+ beträgt bei 112 mM Na^+ 0.07, bei 40 mM Na^+ 0.09. Die Hydrocortison-Konzentration im Resorbat beträgt im ersten Falle $8.06 \pm 0.45 \mu\text{M}$, im zweiten $6.53 \pm 0.41 \mu\text{M}$. Im Gegensatz zur Resorption aktiv transportierter Stoffe wie Glucose, bei denen mit verminderter Na^+ -Konzentration der Perfusionslösung der Quotient der resorbierten Mole Substrat/ Na^+ ansteigt, treten bei Prüfung von Hydrocortison keine signifikanten Differenzen auf. Seine Resorption wird ausschließlich durch die resorbierte Wassermenge bestimmt. Aus dem oben beschriebenen Umstand, daß mit sinkender Na^+ -Konzentration der Perfusionslösung die Wasserresorption relativ langsamer als die Na^+ -Resorption sinkt, erklärt sich der geringe Anstieg des Quotienten von 0.07 auf 0.09.

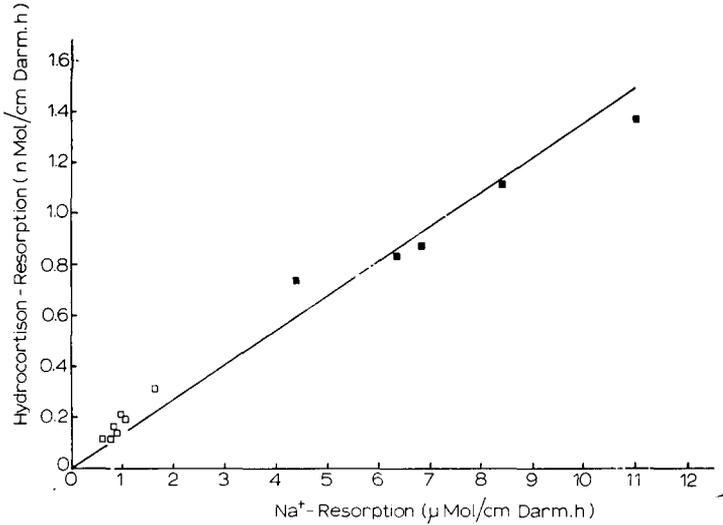


Abb. 6. Resorption von Hydrocortison. Ratten-Dünndarm, Perfusion *in vitro* bei 37.5° für 90 min. Perfusionslösung: 25 μM Hydrocortison und 112 (■) bzw. 40 (□) mM Na⁺.

Ein weiterer Versuch zur Unabhängigkeit der Resorption diffundierender Substrate vom Na⁺ wurde mittels der everted sac-Methodik nach WILSON UND WISEMAN⁴⁵ durchgeführt. Aus Meerschweinchendarm wurden everted sacs präpariert, mit 1 ml Inkubationsmedium gefüllt und in 20 ml des gleichen Mediums 45 min bei 37° inkubiert. Die Na⁺-Konzentration der Medien betrug 10, 108 bzw. 158 mM. Die Medien mit 10 und 108 mM waren mit denen für die Perfusionsversuche identisch, eine Konzentration von 158 mM wurde durch isotonen Austausch des NaCl gegen Na₂SO₄ erreicht. Dem äußeren, mucosaseitigen Medium wurden 15 mM Harnstoff, in einer Versuchsserie außerdem 27.8 mM Glucose, zugesetzt. Nach Versuchsende wurde die Konzentration an Harnstoff und Glucose im inneren, serosaseitigen Medium bestimmt (Tabelle III).

Während die permeierende Glucose-Menge auch an diesem Präparat eine Ab-

TABELLE III

PENETRATION VON HARNSTOFF UND RESORPTION VON GLUCOSE AM EVERTED SAC DES MEERSCHWEINCHEN-DARMES

Angebot von 15 mM Harnstoff und ggf. 27.8 mM Glucose nur von der Mucosaseite. Tabelliert ist die Konzentration an Harnstoff und Glucose im serosaseitigen Medium nach 45 min Inkubationsdauer in Prozenten der Konzentration der mucosaseitigen Lösung.

Na ⁺ -Konzentration der Inkubationslösung (mM)	Harnstoff-Penetration (%)	Glucose-Resorption (%)
10	43.9	20.9
108	41.0	58.4
158	40.3	57.7

hängigkeit von der Na^+ -Konzentration zeigt (vgl. Abb. 5), ist die Harnstoff-Penetration völlig Na^+ -unabhängig.

DISKUSSION

Zur Resorption des Na^+

Der Na^+ -Transport von der Mucosa- nach der Serosaseite ist am isolierten, perfundierten Dünndarm von Ratte und Meerschweinchen unter den Versuchsbedingungen der vorliegenden Arbeit eine fast lineare Funktion der Na^+ -Konzentration der Perfusionslösung. Anzeichen einer Sättigung des Prozesses sind auch bei Angebot von 108 mM Na^+ noch nicht erkennbar. Gleiche Befunde wurden von RUMMEL UND STUPP⁸ am Ratten- und von SCHULTZ UND ZALUSKY⁴⁶ am Kaninchendarm *in vitro* sowie von VOGEL UND TERVOOREN⁴⁷ an der perfundierten Froschniere erhoben. Im Gegensatz zu den beiden letztgenannten Objekten wird jedoch in unserer Versuchsanordnung die Austrittsseite des Na^+ nicht durch eine Inkubations- oder Perfusionslösung, sondern nur durch die geringe Wassermenge gespült, die resorbiert wird. Verminderung der Na^+ -Konzentration der Perfusionslösung mit entsprechender Steigerung des Anteils an schwer permeablem Mannit führt daher zu ansteigenden transmuralen Konzentrationsquotienten für Na^+ , die bei 10 mM Na^+ Werte über 3 erreichen können. Es erscheint bemerkenswert, daß die resorbierte Na^+ -Menge offenbar unabhängig vom Gradienten ist und nur vom Na^+ -Angebot bestimmt wird.

Zur Resorption der Glucose

Glucose gehört zu den Verbindungen, deren Verhalten in biologischen Transportprozessen durch Carrier-Mechanismen gedeutet wird. Insofern scheint sie geeignet auch die Einwirkung von Na^+ auf solche Prozesse näher zu untersuchen. Die Deutung der Befunde der vorliegenden Arbeit wird dadurch erschwert daß Glucose gleichzeitig transportiertes Substrat und Energielieferant der Mucosazelle ist. In beiden Funktionen kann sie die resorbierte Wassermenge beeinflussen, im ersten Falle direkt durch die osmotische Wirkung der resorbierten Glucose-Menge, im zweiten Falle indirekt über die Energieversorgung der serosaseitigen Na^+ -Pumpe. Die Frage ist daher berechtigt, inwieweit die gemessenen Relationen zwischen Na^+ - und Glucose-Transport auf den Eintritt der Glucose in die Zelle und damit ihre Erreichbarkeit als Energiedonator bei verschiedenen Na^+ -Konzentrationen der Perfusionslösungen zurückzuführen sind. Befunde anderer Autoren unter anderen Versuchsbedingungen, die im folgenden zu diskutieren sind, lassen indes den Schluss zu, daß unter den Versuchsbedingungen der vorliegenden Arbeit die Energieversorgung des Darmes stets gesichert war und in den aufgefundenen Beziehungen Glucose als Substrat eines Transportmechanismus zu verstehen ist.

Unter konstanten Versuchsbedingungen ist die resorbierte Glucose-Menge der resorbierten Na^+ -Menge proportional. Diese Beziehung wurde auch von ESPOSITO, FAELLI UND CAPRARO¹³ am everted sac für Glucose und Aminosäuren beobachtet. Desgleichen fanden NELSON UND BEARGIE⁴⁸ am Hund *in vivo* die resorbierte Glucose-Menge der Na^+ -Insorption (Na^+ -Fluß von der Lumen- nach der Blutseite) proportional.

Wird die Na^+ -Konzentration der Perfusionslösung variiert, so offenbart sich

eine zweite Beziehung zwischen Na^+ - und Zucker-Resorption: Für jede Na^+ -Konzentration wird eine eigene Regressionsgerade erhalten. Der Regressionskoeffizient steigt an, wenn die mucosale Na^+ -Konzentration absinkt. Bei niedrigem Na^+ -Angebot werden mehr Mole Glucose pro Mol resorbierter Na^+ -Ionen transportiert. Dieses Phänomen dürfte seine Ursache weder in einer veränderten Glucose-Konzentration auf der Blutseite der Mucosazelle mit sinkender Na^+ - und Wasser-Resorption noch in einer mangelhaften Energieversorgung der Zelle haben. Vielmehr scheint es sich um eine direkte Wirkung des lumenseitigen Na^+ -Angebotes auf den Glucose-Transport zu handeln. An der künstlich perfundierten Froschniere werden nämlich die gleichen Beziehungen zwischen Glucose und Na^+ wie am Darm gefunden, obwohl die Tubuluszellen der Nieren nicht nur von der Lumen-, sondern auch von der Blutseite reichlich von Perfusionslösungen umspült werden⁴⁹⁻⁵¹. Auch haben NELSON UND BEARGIE⁴⁸ eine steilere Regressionsgerade zwischen Glucose-Absorption und Na^+ -Insorption bei Perfusion des Hundedarmes *in vivo* mit 22 mM Na^+ anstelle von 145 mM Na^+ erhalten. Schließlich haben CURRAN und Mitarbeiter* in allerjüngster Zeit die gleichen Relationen (Proportionalität von Na^+ und Substrat-Transport; steilere Regressionsgerade bei niedrigerer Na^+ -Konzentration) für den Influx von Na^+ und Aminosäuren durch die lumenseitige Membran der Mucosazelle gefunden. Die im Mittel resorbierte Glucose-Menge $\cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ist ebenfalls eine Funktion der Na^+ -Konzentration des Perfusionsmediums. Sie steigt mit dem Na^+ -Angebot zunächst an, erreicht aber im Gegensatz zur resorbierten Na^+ -Menge ein Plateau. Versuche über die Glucose-Konzentration, welche zur Sättigung des Glucose-Transportmechanismus führt, wurden in vorliegender Arbeit nicht durchgeführt. FISHER UND PARSONS⁵² haben bei Versuchen mit physiologischer Na^+ -Konzentration ein K_m von etwa 9 mM Glucose gefunden. Das würde eine Sättigung des Glucose-Transportes bei Angebot von 27 mM zu etwa 75% bedeuten. In Versuchen an der Froschniere⁴⁹ wurde weiterhin bei Variation der Na^+ -Konzentrationen die Halb-sättigung des Glucose-Transportes nicht verändert. Aufgrund der schon zitierten Gleichheit im Verhalten von Niere und Darm möchten wir daher annehmen, daß unter unseren Versuchsbedingungen die Transportkapazität für Glucose bei sinkendem Na^+ -Angebot prozentual nicht schlechter ausgelastet wurde. Das würde bedeuten, daß, wie an der Froschniere, das Transportmaximum (T_m) für Glucose eine Funktion des lumenseitigen Na^+ -Angebotes ist. Deutlicher als an der Niere wird dabei am Darm ersichtlich, daß das T_m trotz Na^+ -Abhängigkeit einem endlichen Wert zustrebt. Letzteres steht in gewissem Widerspruch zu Beobachtungen von BIHLER UND CRANE²⁰, wonach eine Sättigung der Akkumulation von 1,5-Anhydro-D-glucit im Dünndarmgewebe des Goldhamsters auch bei 108 mM Na^+ im Inkubationsmedium noch nicht eintritt. Es kann vorläufig nicht entschieden werden, ob diese Diskrepanz in der Verwendung zu geringer Konzentrationen dieser Testsubstanz oder in einem unterschiedlichen Verhalten von transzellulärem Transport und intrazellulärer Akkumulation begründet ist.

Zur Resorption von Kalium und Calcium

Für die Resorption von Kalium und Calcium ergeben sich die gleichen Abhängigkeiten vom Na^+ wie bei der Glucose: Lineare Korrelation zwischen resor-

* P. F. CURRAN, S. G. SCHULTZ, R. A. CHEZ UND R. E. FUISZ, Vortrag 2, Internationaler Kongreß für Biophysik, Wien, 1966.

bierter Na^+ - und K^+ - bzw. Ca^{2+} -Menge, Anstieg des Regressionskoeffizienten mit sinkender Na^+ -Konzentration der Perfusionslösung und Sättigung des K^+ - bzw. Ca^{2+} -Transportes bei einer mittleren Na^+ -Konzentration. K^+ wird von Ratten und Meerschweinchen in etwa gleicher Menge resorbiert. Ein Konzentrationsverhältnis zwischen Resorbat und Perfusionslösung größer als 1 ist nur bei Perfusion mit 10 mM Na^+ zu demonstrieren. Wegen der hohen intrazellulären K^+ -Vorräte kann aber hieraus nicht auf einen Bergauftransport während der Versuchsperiode geschlossen werden. Ca^{2+} wird vom Meerschweinchen 3–4mal schneller als von der Ratte resorbiert. Während bei jenem daher stets ein Quotient über 1 errichtet wird, ist dies bei der Ratte nur bei Perfusion mit der kleinsten Na^+ -Konzentration der Fall.

Beide Kationen scheinen also wie organische Substrate nach einem Mechanismus transportiert zu werden, der mit Carriervorstellungen erklärt werden kann. Auf einen K^+ -Carrier haben bereits HEINZ und Mitarbeiter⁵³ aus Versuchen an der Ascitezelle und GOURLEY⁵⁴ aus Versuchen am Froschmuskel geschlossen. An beiden Objekten sowie am Erythrozyten des Menschen⁵⁵ wurde eine Sättigungskinetik der K^+ -Aufnahme gemessen. Ein aktiver Transport von Ca^{2+} , gekennzeichnet durch Errichtung transmuraler Konzentrationsgradienten, Sättigungskinetik und Stoffwechselabhängigkeit, durch Dünndarmpräparationen *in vitro* wurde von mehreren Autoren beschrieben^{11,56–59}. Eine Abhängigkeit der Ca^{2+} -Resorption von Na^+ konnte dagegen, soweit wir sehen, bisher nicht eindeutig festgestellt werden. SCHACHTER, DOWDLE und SCHENKER⁵⁸ fanden keine signifikante Verminderung der Ca^{2+} -Resorption des umgekehrten Darmsäckchens der Ratte bei Verminderung der Na^+ -Konzentration des Inkubationsmediums von 151 auf 75 mM. Möglicherweise findet das seine Erklärung durch den in vorliegender Arbeit beschriebenen Befund, daß eine Verminderung der resorbierten Ca^{2+} -Menge erst bei Erniedrigung der Na^+ -Konzentration der Perfusionslösung unter 40 mM erheblich wird. Auch HARRISON und HARRISON¹¹ und WASSERMAN und TAYLOR¹⁰ schließen aus ihren Ergebnissen, daß der Ca^{2+} -Transport unabhängig vom Na^+ ist. Die Beurteilung dieser Befunde wird allerdings dadurch erschwert, daß nur die Impulse des zugesetzten ^{45}Ca im mucosa- und serosaseitigen Medium bestimmt wurden, obwohl Verschiebungen in der spezifischen Aktivität der Lösungen durch Austausch mit dem Gewebs- Ca^{2+} eintreten. Auf eine Unabdingbarkeit von Na^+ -Ionen für den Ca^{2+} -Transport kann auch aus unseren Versuchen nicht geschlossen werden. Ein Einfluß ist aber mit Sicherheit gegeben, und dessen Gleichartigkeit mit der Wirkung des Na^+ auf den Glucose-Transport ist zumindest sehr auffällig.

Zur Wirkung des Na^+ auf enterale Transportprozesse

Unter konstanten Versuchsbedingungen sind trotz erheblicher Streuung der Einzelwerte die resorbierten Mengen der Substrate Glucose, K^+ und Ca^{2+} der gleichzeitig resorbierten Na^+ -Menge proportional. Eine derartige Kinetik der Transporte würde sich ergeben, wenn 'gemeinsame Transportorte' für Substrat und Na^+ angenommen werden, deren Funktionsweise die Relation der resorbierten Mengen und deren variierende Gesamtzahl die absolute Größe der Resorptionsleistung bestimmen würde. Es erscheint naheliegend, als gemeinsamen Transportort hierbei den von CRANE¹⁹ postulierten Komplex aus Carrier, Na^+ und Zucker zu sehen. Versuche über die Akkumulation von Zuckern im Darmgewebe aus Inkubationslösungen ver-

schiedener Na^+ -Konzentrationen führten CRANE, FORSTNER UND EICHHOLZ³⁵ indes zu der komplizierenden Zusatzhypothese, daß am Carrier ein wechselndes stöchiometrisches Verhältnis von Zucker und Na^+ vorliegen muß. Desgleichen finden wir als zweite Beziehung zwischen Na^+ - und Substratresorption, daß die resorbierte Na^+ -Menge der Na^+ -Konzentration der Perfusionslösung fast linear proportional ist, während die Zuckerresorption einer Sättigungsfunktion folgt. Mit steigenden Na^+ -Konzentrationen der Perfusionslösung stellt sich infolgedessen eine sinkende Relation der resorbierten Mengen Substrat/ Na^+ ein. Dies bedeutet, daß entweder Zucker und Na^+ in einem Komplex wechselnder Zusammensetzung transportiert werden, oder daß neben einem Zucker- Na^+ -Komplex auch Na^+ ohne Zucker transportiert werden muß. Im zweiten Falle müssen dann aber außerdem die beiden Komponenten —mit und ohne Zucker transportiertes Na^+ —so abgestimmt sein, daß sich trotz nicht linearer Abhängigkeit des Zuckertransportes von der Na^+ -Konzentration eine lineare Proportionalität zwischen Na^+ -Gesamttransport und Na^+ -Konzentration ergibt. Eine weitere Schwierigkeit für die Vorstellung gemeinsamer Substrat- Na^+ -Carrier-Komplexe ist darin zu sehen, daß für K^+ und Ca^{2+} die gleichen Beziehungen zu Na^+ -Transport und Na^+ -Konzentration wie für Glucose beobachtet werden, obwohl bisher bestenfalls ein entweder mit K^+ oder Na^+ , aber kein mit K^+ und Na^+ beladener Carrier diskutiert wurde.

In Anbetracht dieser Komplikationen scheint es sinnvoll nach anderen Vorstellungen von der Art eines gemeinsamen Transportortes zu suchen oder überhaupt eine andere Deutung der Proportionalität und Relation von Substrat- und Na^+ -Transport zu finden. Eine solche Möglichkeit wäre eventuell aus der Vorstellung der Steuerung beider Transporte durch einen dritten Faktor herzuleiten. Von CSÁKY³⁶ wurde eine gemeinsame Transport-ATPase als Koppelungsfaktor von Na^+ - und Substrattransport angesehen. Ehe über den Wert weiterer Vorstellungen entschieden werden kann, scheint es indes notwendig zunächst eine Frage zu klären: Bestimmt die Na^+ -Konzentration oder der Na^+ -Transport das Verhältnis der transportierten Mengen Substrat/ Na^+ . Da in den Versuchen der vorliegenden Arbeit eine Veränderung der mucosaseitigen Na^+ -Konzentration auch mit einer Veränderung des Na^+ -Transportes verbunden war, können zu dieser Frage keine Schlüsse gezogen werden. Zur Beantwortung dieses Problems sind Versuche nötig den Na^+ -Transport bei konstanter Na^+ -Konzentration der Perfusionslösung zu variieren. Über solche Experimente wird in der folgenden Arbeit berichtet.

DANK

Herrn Prof. Dr. G. VOGEL danke ich für die großzügige Förderung und ständige Diskussion der Arbeit, Fr. C. GERBER, Fr. D. NITZ und Fr. K. PRESCHER für umsichtige und gewissenhafte Mitarbeit bei Ausführung der Versuche.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Der Einfluß von Na^+ -Konzentration und Na^+ -Transport auf die enterale Resorption aktiv transportierter und diffundierender Substanzen wurde am *in vitro* perfundierten Dünndarm von Ratte und Meerschweinchen untersucht (Apparatur

nach FISHER UND PARSONS). Die Na⁺-Konzentration der Perfusionslösungen wurde dabei durch isotonen Austausch von NaCl gegen Mannit variiert.

2. Für die Abhängigkeit der Glucose-Resorption von Na⁺-Ionen werden 2 Beziehungen gefunden:

(a) Die resorbierte Glucose-Menge ist der gleichzeitig resorbierten Na⁺-Menge streng linear korreliert.

(b) Der Regressionskoeffizient sinkt mit steigender Na⁺-Konzentration der Perfusionslösung; das Verhältnis der resorbierten Mengen Glucose/Na⁺ wird mithin bei Erhöhung des Na⁺-Angebotes kleiner.

3. Die gleichen Beziehungen gelten auch für die Resorption von K⁺ und Ca²⁺.

4. Mit Erhöhung der Na⁺-Konzentration der Perfusionslösung steigt die im Mittel resorbierte Na⁺-Menge kontinuierlich an; die im Mittel resorbierten Mengen Glucose, K⁺ und Ca²⁺ vergrößern sich gleichzeitig—trotz unveränderten Angebots—nach einer Sättigungsfunktion.

5. Die Resorption von Hydrocortison am perfundierten Dünndarm sowie die Penetration von Harnstoff am everted sac sind unabhängig von der Na⁺-Konzentration der Perfusions- bzw. Inkubationsmedien.

6. Die Befunde legen den Schluß nahe, daß die bergauftransportierten Substrate Glucose, K⁺ und Ca²⁺ nach einem prinzipiell gleichen Mechanismus resorbiert werden. Für diesen Mechanismus wird die Annahme 'gemeinsamer Transportorte' vorgeschlagen, deren variierende Zahl die Proportionalität von Na⁺- und Substrattransport und deren Funktionsweise das Verhältnis der resorbierten Menge Substrat/Na⁺ bestimmt. Auf Schwierigkeiten, solche 'gemeinsamen Transportorte' als Komplexe eines beweglichen Carriers mit Na⁺ und z.B. Glucose anzusehen, wird hingewiesen.

LITERATUR

- 1 H. N. CHRISTENSEN, T. R. RIGGS, H. FISCHER UND I. M. PALATINE, *J. Biol. Chem.*, 198 (1952) 1.
- 2 E. RIKLIS UND J. H. QUASTEL, *Can. J. Biochem.*, 36 (1958) 347.
- 3 T. Z. CSÁKY UND M. THALE, *J. Physiol. London*, 151 (1960) 59.
- 4 T. Z. CSÁKY UND L. ZOLLIFFER, *Am. J. Physiol.*, 198 (1960) 1056.
- 5 J. H. ANNIGERS, *Proc. Soc. Exptl. Biol.*, 116 (1964) 933.
- 6 N. S. ROSENSWEIG, A. E. COCCO UND T. R. HENDRIX, *Biochim. Biophys. Acta*, 109 (1965) 312.
- 7 T. W. CLARKSON UND A. ROTHSTEIN, *Am. J. Physiol.*, 199 (1960) 898.
- 8 W. RUMMEL UND H. F. STUPP, *Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.*, 240 (1960) 79.
- 9 T. Z. CSÁKY, *Am. J. Physiol.*, 201 (1961) 999.
- 10 R. H. WASSERMAN UND A. N. TAYLOR, *Proc. Soc. Exptl. Biol.*, 114 (1963) 479.
- 11 H. E. HARRISON UND H. C. HARRISON, *Am. J. Physiol.*, 205 (1963) 107.
- 12 T. Z. CSÁKY UND U. V. LASSEN, *Biochim. Biophys. Acta*, 82 (1964) 215.
- 13 G. ESPOSITO, A. FAELLI UND V. CAPRARO, *Experientia*, 20 (1964) 122.
- 14 A. FAELLI, G. ESPOSITO UND V. CAPRARO, *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 40 (1964) 1119.
- 15 D. NATHANS, D. F. TAPLEY UND J. E. ROSS, *Biochim. Biophys. Acta*, 41 (1960) 271.
- 16 L. L. COHEN UND K. C. HUANG, *Am. J. Physiol.*, 206 (1964) 647.
- 17 R. P. SPENCER UND K. R. BRODY, *Biochim. Biophys. Acta*, 88 (1964) 400.
- 18 M. R. PLAYOUST UND K. J. ISSELBACHER, *J. Clin. Invest.*, 43 (1964) 467.
- 19 R. K. CRANE, D. MILLER UND I. BIHLER, in A. KLEINZELLER UND A. KOTYK, *Membrane Transport and Metabolism*, Proceedings of a Symposium, Prague, 1960, Academic Press, London, 1961, p. 439.
- 20 I. BIHLER UND R. K. CRANE, *Biochim. Biophys. Acta*, 59 (1962) 78.
- 21 F. ALVARADO UND R. K. CRANE, *Biochim. Biophys. Acta*, 93 (1964) 116.
- 22 A. KLEINZELLER UND A. KOTYK, *Biochim. Biophys. Acta*, 54 (1961) 367.
- 23 M. FOX, S. THIER, L. ROSENBERG UND S. SEGAL, *Biochim. Biophys. Acta*, 79 (1964) 167.

- 24 J. S. WILLIS, *Biochim. Biophys. Acta*, 102 (1965) 609.
- 25 S. K. SHARMA, R. M. JOHNSTONE UND J. H. QUASTEL, *Biochem. J.*, 92 (1964) 564.
- 26 J. E. PARRISH UND D. M. KIPNIS, *J. Clin. Invest.*, 43 (1964) 1994.
- 27 G. A. VIDAVER, *Biochemistry*, 3 (1964) 662.
- 28 C. G. WINTER UND H. N. CHRISTENSEN, *J. Biol. Chem.*, 240 (1965) 3594.
- 29 K. P. WHEELER, Y. INUI, P. F. HOLLENBERG, E. EAVENSON UND H. N. CHRISTENSEN, *Biochim. Biophys. Acta*, 109 (1965) 620.
- 30 A. A. YUNIS, G. ARIMURA UND D. M. KIPNIS, *J. Lab. Clin. Med.*, 60 (1962) 1028.
- 31 E. HEINZ, in J. T. HOLDEN, *Amino Acid Pools*, Elsevier, Amsterdam, 1962, p. 539.
- 32 H. KROMPHARDT, H. GROBECKER, K. RING UND E. HEINZ, *Biochim. Biophys. Acta*, 74 (1963) 549.
- 33 A. A. EDDY UND M. F. MULCAHY, *Biochem. J.*, 91 (1964) 231^P.
- 34 R. M. JOHNSTONE UND P. G. SCHOLEFIELD, *Biochim. Biophys. Acta*, 94 (1965) 130.
- 35 R. K. CRANE, G. FORSTNER UND A. EICHHOLZ, *Biochim. Biophys. Acta*, 109 (1965) 467.
- 36 T. Z. CSÁKY, *Federation Proc.*, 22 (1963) 3.
- 37 R. B. FISHER UND D. S. PARSONS, *J. Physiol. London*, 110 (1949) 36.
- 38 F. LAUTERBACH, *Biochim. Biophys. Acta*, 135 (1967) 273.
- 39 E. CONWAY UND E. O'MALLEY, *Biochem. J.*, 36 (1942) 655.
- 40 R. H. SILBER UND C. C. PORTER, *J. Biol. Chem.*, 210 (1954) 923.
- 41 S. KÖLLER, in HOPPE-SEYLER-THIERFELDER, *Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse*, Vol. 2/2, Springer, Berlin, 10. Aufl., 1955, p. 931.
- 42 E. WEBER, *Grundriß der biologischen Statistik*, Fischer, Jena, 2. Aufl., 1956, p. 298.
- 43 H. P. SCHEDL UND J. A. CLIFTON, *Gastroenterology*, 41 (1961) 491.
- 44 F. LAUTERBACH, *Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.*, 251 (1965) 105.
- 45 T. H. WILSON UND G. WISEMAN, *J. Physiol. London*, 123 (1954) 116.
- 46 S. G. SCHULTZ UND R. ZALUSKY, *J. Gen. Physiol.*, 47 (1964) 1043.
- 47 G. VOGEL UND U. TERVOOREN, *Arch. Ges. Physiol.*, 281 (1964) 356.
- 48 R. A. NELSON UND R. J. BEARGIE, *Am. J. Physiol.*, 208 (1965) 375.
- 49 G. VOGEL, F. LAUTERBACH UND W. KRÖGER, *Arch. Ges. Physiol.*, 283 (1965) 151.
- 50 F. LAUTERBACH UND G. VOGEL, *Arch. Ges. Physiol.*, 283 (1965) R75.
- 51 G. VOGEL UND W. KRÖGER, *Arch. Ges. Physiol.*, 288 (1966) 342.
- 52 R. B. FISHER UND D. S. PARSONS, *J. Physiol. London*, 119 (1953) 210.
- 53 H. GROBECKER, H. KROMPHARDT, H. MARIANI UND E. HEINZ, *Biochem. Z.*, 337 (1963) 462.
- 54 D. R. H. GOURLEY, *Am. J. Physiol.*, 206 (1964) 1340.
- 55 R. L. POST UND P. C. JOLLY, *Biochim. Biophys. Acta*, 25 (1957) 118.
- 56 H. E. HARRISON UND H. C. HARRISON, *Am. J. Physiol.*, 199 (1960) 265.
- 57 D. SCHACHTER UND S. M. ROSEN, *Am. J. Physiol.*, 196 (1959) 357.
- 58 D. SCHACHTER, E. B. DOWDLE UND H. SCHENKER, *Am. J. Physiol.*, 198 (1960) 263.
- 59 D. SCHACHTER, D. V. KIMBERG UND H. SCHENKER, *Am. J. Physiol.*, 200 (1961) 1263.