

Sull'antagonismo bario-potassio nell'intestino tenue di cavia

Occasionalmente è stato da noi osservato che il bario e il potassio, due ioni aventi ambedue, da soli, una azione eccitante sulla motilità dell'intestino tenue di cavia¹, quando agiscono insieme, fino ad una certa concentrazione di potassio, determinano una contrazione inferiore del bario da solo, mentre a concentrazioni maggiori di potassio, determinano un effetto motorio eguale o superiore a quello del bario da solo.

L'ileo di cavia viene tolto dall'animale ucciso per dissanguamento a digiuno, viene sospeso in 100 cm³ di Tyrode a 38° C ossigenato, e viene collegato per la registrazione dei movimenti longitudinali ad una leva di tipo svedese. Il bario come cloruro di bario viene aggiunto al bagno in soluzione al 0,1% nella quantità di 3 cm³ ($1,44 \cdot 10^{-5}$ M); il potassio viene aggiunto come cloruro di potassio in soluzione al 2%, in quantità

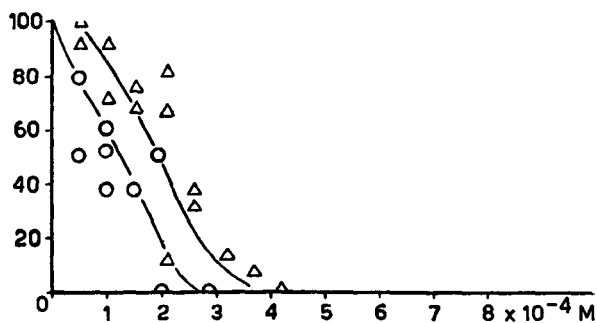


Fig. 1. – Effetto inibente del cloruro di magnesio (Δ) e del cloruro di calcio (○) sulla contrazione da cloruro di bario, quando vengano aggiunti assieme al bario in quantità progressivamente crescenti. Sulle ascisse quantità in moli di cloruro di magnesio o di cloruro di calcio aggiunti assieme al cloruro di bario al liquido di Tyrode; sulle ordinate altezza del meccanogramma, supponendo eguale a 100 quello ottenuto con il cloruro di bario da solo.

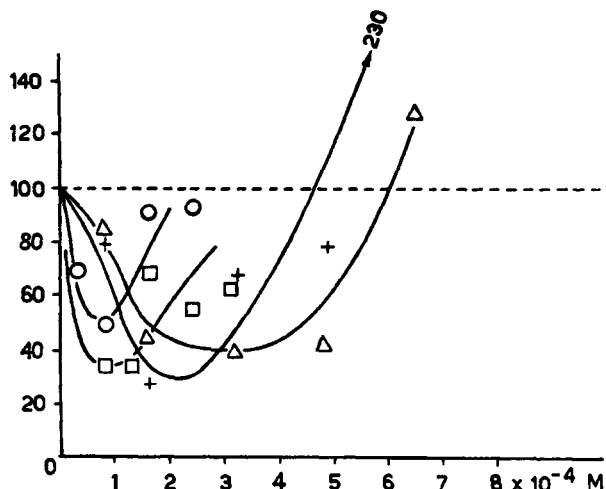


Fig. 2. – Doppio effetto del cloruro di potassio sulla contrazione da cloruro di bario, quando venga aggiunto assieme al bario in quantità progressivamente crescenti. Sulle ascisse quantità in moli di cloruro di potassio aggiunto assieme al cloruro di bario al liquido di Tyrode; sulle ordinate altezza del meccanogramma, supponendo eguale a 100 quello ottenuto con il cloruro di bario da solo.

Sono indicati con segni diversi i risultati di 4 esperimenti ottenuti con 4 distinti preparati.

variabili (fino ad $8 \cdot 10^{-4}$ M), da solo o assieme alla solita quantità di bario. Nelle prove che sono state fatte per saggiare l'attività del calcio e del magnesio, questi metalli sono stati aggiunti come cloruri in soluzione all'1,5 risp. all'1%, in quantità variabili (fino a $4 \cdot 10^{-4}$ M), da soli o assieme alla solita quantità di bario.

L'osservazione dell'azione del bario e del catione in esperimento è stata fatta sempre sullo stesso preparato, alternando una prova con il bario da solo e una prova con la miscela o con il catione da solo. L'azione delle sostanze sperimentate si è dedotta dall'altezza del meccanogramma dopo la stabilizzazione tonica¹ confrontando con la media delle due contrazioni da bario, precedente e susseguente, posta eguale a 100.

I risultati sono riassunti nei grafici 1 e 2; da essi appare che mentre l'aggiunta di calcio e magnesio (Fig. 1) in quantità molar crescenti porta ad una progressiva diminuzione della contrazione da bario, la aggiunta di potassio, fino ad una certa molarità, deprime l'azione del bario, mentre a dosi maggiori l'azione contratturante della miscela è come quella del bario da solo o maggiore (Fig. 2 e 3).

È noto che l'azione eccitante del bario viene inibita dal calcio che ha invece una azione deprimente sulla motilità intestinale²; anche il magnesio, come si è detto, può associarsi al calcio, manifestando una azione di poco inferiore a quella del calcio.

Non mi consta invece che fosse noto il duplice effetto del potassio, che abbiamo prima ricordato.

L'antagonismo fra gli ioni bario, calcio e magnesio, si potrebbe spiegare in base alle nozioni generali che noi possediamo³ come è stato spiegato anche l'antagonismo tra calcio e magnesio (HEILBRUNN, l. c.), cioè ammettendo che il calcio ed il magnesio, per competizione con il bario sullo stesso substrato proteico, impediscano a quest'ultimo di combinarsi e di formare del proteinato di bario, e così di esplicare la sua azione.

Più difficile è invece spiegare il comportamento del potassio nei confronti dell'azione esplicata dal bario; qui la semplice competizione sullo stesso substrato non ci può dar ragione di tutto ed è presumibile invece che si abbia a che fare con un meccanismo diverso. Difatti ci possiamo immaginare che il potassio, che ha una azione eccitante molto meno intensa del bario, impedendo al bario di combinarsi, ne impedisca l'azione, ma non sappiamo immaginarci, rimanendo nello stesso schema, come con dosi maggiori di potassio, che però posseggono sempre una azione meno intensa del bario da solo, si riesca tuttavia ad ottenere una azione eccitante eguale o maggiore di quella del bario da solo (Fig. 3). Presumibilmente con le dosi maggiori di potassio entra in azione un'altra proprietà del potassio che potrebbe essere la sua influenza favorente sulla permeabilità cellulare, ormai associata da numerosi lavori anche recenti⁴. Per effetto di tale azione il bario potrebbe entrare in maggiore concentrazione nelle cellule eccitabili ed, ivi, nonostante la competizione del potassio, esplicare egualmente il suo effetto eccitante.

È recente l'affermazione di alcuni AA⁵, secondo i

¹ V. CAPRARO, *Il Farmaco* 3, 137 (1948).

² L. DONATELLI e A. AMADUZZI, *Boll. Soc. It. Biol. sper.* 24, 201 (1948).

³ R. HÖBER, *Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe* (Lipsia 1926). – L. V. HEILBRUNN, *An Outline of general Physiology*, (Philadelphia e London 1947). – W. SEIFRIZ, *Protoplasm* (New York 1936).

⁴ A. L. HODGKIN e A. F. HUXLEY, *Abstracts of XVII Int. Physiol. Congress* (Oxford 1947).

⁵ C. H. THIENES, *Arch. int. Pharmacodyn. Therap.* 31, 447 (1926).

¹ Z. M. BACQ, *Arch. intern. Pharmac. Thérap.* 63, 59 (1939).

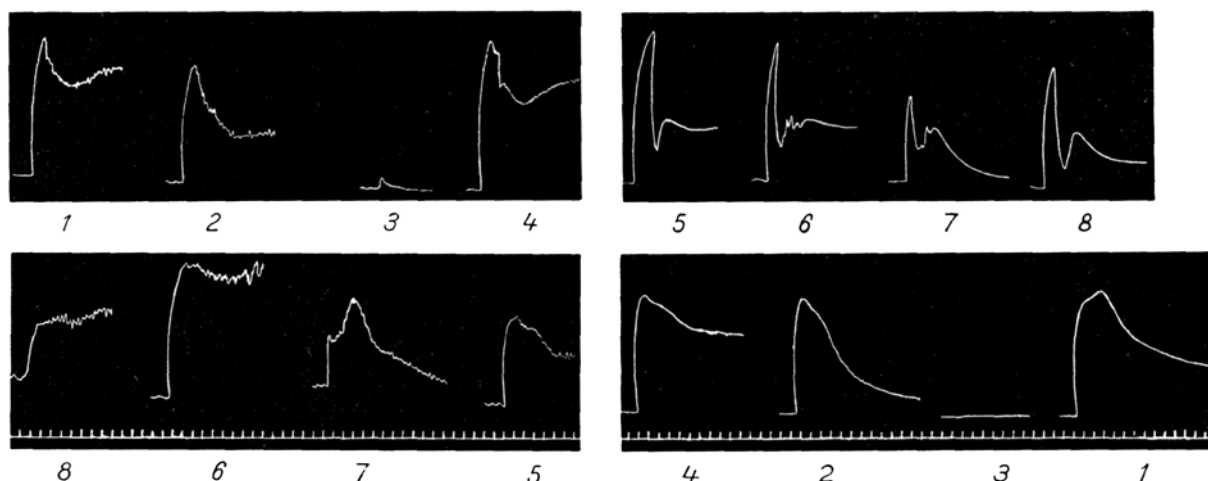


Fig. 3. – Sopra, andando da sinistra a destra: 1 mecnogramma di intestino tenue di cavia trattato con $1,44 \cdot 10^{-5}$ M di cloruro di bario, 2 trattato con la stessa quantità di bario + $1,60 \cdot 10^{-4}$ M di cloruro di potassio, 3 trattato con $1,60 \cdot 10^{-4}$ M di cloruro di potassio, 4, 5 trattato con la quantità di bario di cui sopra per due volte di seguito, 6 trattato con la solita quantità di bario + $6,5 \cdot 10^{-4}$ M di cloruro di potassio, 7 trattato con $6,5 \cdot 10^{-4}$ M di cloruro di potassio, 8 trattato ancora con la solita quantità di bario. Sotto, in un altro preparato, andando da sinistra a destra, le stesse prove, ma nell'ordine inverso a quello sopra menzionato. Tempo: ogni intervallo 6 sec.

quali il potassio può restituire l'eccitabilità vagale del cuore perduta per intossicazione con bario. Anche sul cuore quindi, come sull'intestino tenue (entro certe concentrazioni), il bario ed il potassio sarebbero ioni antagonisti.

V. CAPRARO e V. BARILLI

Istituto De Angeli, Milano, il 15 luglio 1948.

Zusammenfassung

Barium, und ebenso Kalium, erregen, wie bekannt, den isolierten Dünndarm des Meerschweinchens. Werden beide zusammen gegeben, so ist die Kontraktion bis zu einer gewissen Kaliumkonzentration kleiner als wie durch Barium allein. Bei größeren Konzentrationen von Kalium wird dagegen eine gleiche oder stärkere Erregung hervorgerufen. Es wird versucht, diesen eigenartigen Kaliumeffekt zu erklären.

² L. BOULET e A. M. BOULET, C. R. Soc. Biol. 141, 1226 (1947).

Tannin und Adrenalin

An isolierten Organen fiel uns die Verstärkung der Adrenalinwirkung durch Auszüge aus gerbstoffhaltigen Pflanzen auf. Gerbsäure selbst erwies sich ähnlich wirksam. Da über die Gerbsäure in dieser Hinsicht nur wenig bekannt ist¹, haben wir ihren Einfluß auf die Adrenalinwirkung an verschiedenen Testobjekten untersucht.

Isolierter Kaninchendarm. Gerbsäure in Konzentrationen von 1:10000 bis 1:10 Millionen verstärkt und verlängert die Hemmung der rhythmischen Darmkontraktionen durch Adrenalin. Die Adrenalinschwellendosis (1:20 Millionen) wird etwa fünffach erniedrigt (1:100 Millionen). Die Gerbsäure ist leicht auswaschbar; die Sensibilisierung für Adrenalin, die am gleichen Präparat beliebig oft wiederholt werden kann, tritt auf, wenn Gerbsäure vorher ($\frac{1}{2}$ –1 Minute) oder gleichzeitig mit Adrenalin beigebracht wird; höhere Gerbsäurekonzentrationen wirken stärker als niedere.

Gerbsäure allein hatte in Konzentrationen unter 1:10000 keine Wirkung auf den Darm; Konzentrationen von 1:10000 verursachten gelegentlich eine kurzdauernde

ernde Hemmung der Darmtätigkeit, gelegentlich eine Tonuszunahme des Darmstücks.

Isolierter nichtgravidier Kaninchenuterus. Gerbsäure in Konzentrationen von 1:100000 bis 1:1 Million, die allein keine Wirkung auf den Uterusstreifen haben, verstärkt und verlängert die Adrenalinkontraktion des Uterus. Die Adrenalinschwellendosis (1:10 Millionen) wird etwa fünffach erniedrigt. Der Gerbsäureeffekt tritt bei vorheriger oder gleichzeitiger Heranbringung mit Adrenalin auf; ist leicht auswaschbar und wiederholbar.

Ergotamin vermag bekanntlich bei entsprechender Dosierung die Uteruskontraktion durch Adrenalin in geringer Konzentration (z. B. 1:1 Million) aufzuheben bzw. in eine Erschlaffung umzuwandeln («Umkehrwirkung»), während die von höheren Adrenalinkonzentrationen (z. B. 1:100000) bewirkte Verkürzung des Uterusstreifens durch die gleiche Ergotaminvorbehandlung nur etwas abgeschwächt wird. Wir beobachteten nach Vorbehandlung mit Ergotamintartrat (Gynergen), daß Adrenalin in einer Konzentration von 1:1 Million den Uterus zur Erschlaffung brachte («Umkehrwirkung»), während dieselbe Adrenalinkonzentration plus Gerbsäure (1:100000) noch einwandfrei kontrahierend wirkte.

Blutdruck der dekapierten Katze. Die Blutdrucksteigerung durch Adrenalin (1–3 γ /kg) ist in der Regel ebenfalls höher, wenn Tannin (0,1–1,0 mg/kg) $\frac{1}{2}$ –1 Minute vorher oder gleichzeitig mit Adrenalin intravenös verabreicht wird.

Intravenöse Vorbehandlung mit Tannin verstärkt auch die durch Adrenalin (0,5–50 γ) ausgelösten Kontraktionen der Nickhaut der Katze, und zwar sowohl nach vorheriger Durchtrennung der präganglionären sympathischen Nervenfasern – wodurch schon an sich eine Sensibilisierung für Adrenalin erfolgt – als auch am normal innervierten Organ. Doch ist der Tannineffekt am Ganztier nicht so stark ausgeprägt wie an isolierten Organen.

Es ist möglich, daß die Verstärkung der Adrenalinwirkung durch Tannin darauf beruht, daß die Oxydation von Adrenalin gehemmt wird. Hiefür sprechen *in vitro*-Versuche, in denen ein solcher Effekt gefunden wurde. Adrenalinlösungen in Konzentrationen von 1:2000 bis 1:200000 verfärbten sich am Licht rasch rötlich. Sehr verdünnte Lösungen verlieren überdies an Wirksamkeit, gemessen am Blutdruck der dekapierten Katze. Mit