

Acta Medica Okayama

Volume 2, Issue 3

1930

Article 4

APRIL 1931

Über die pharmakologische Wirkung der
Desoxycholsäure auf die peripheren
glattmuskuligen Organe. 2. Mitteilung Der
Einfluss des Kalziumgehaltes in der
Nahrlosung.

Shigeyoshi Yata*

*Okayama University,

Copyright ©1999 OKAYAMA UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL. All rights reserved.

Über die pharmakologische Wirkung der Desoxycholsäure auf die peripheren glattmuskuligen Organe. 2. Mitteilung Der Einfluss des Kalziumgehaltes in der Nahrlosung.*

Shigeyoshi Yata

Abstract

Am Kaninchenohrgefasse sowie am Uterus des Kaninchens und der Ratte wird die Wirkung der Desoxycholsäure je nach dem Kalziumgehalt in der Nahrlosung beträchtlich beeinflusst. 1. Desoxycholsäure wirkt bei Verminderung des Kalziumgehaltes in der Nahrflussigkeit schwächer als in der normalen Ringer-Lockeschen Lösung. 2. Beim Fehlen des Kalziums in der Nahrlosung wird die Wirkung dieses Giftes hingegen verstärkt. 3. Bei Vermehrung des Kalziumgehaltes in der Nahrflussigkeit auf das 2-fache ist die Wirkung der Desoxycholsäure stärker als in der normalen Nahrflussigkeit. 4. Bei Vermehrung des Kalziumgehaltes auf das 3-fache wird die Wirkung gleichfalls abgeschwächt. Daraus geht hervor, dass das Verhältnis zwischen der Wirkung der Desoxycholsäure und der Veränderung des Kalziumgehaltes in der Nahrlosung von dem bei Adrenalin sehr verschieden ist, da Adrenalin, wie aus der Literatur ersichtlich, bei der Nahrflussigkeit mit verringertem Kalziumgehalt stärker, bei dem Fehlen und der Vermehrung des Kalziumgehaltes in der Nahrlosung schwächer wirkt als in der normalen Ringer-Lockeschen Flüssigkeit.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Okayama
(Direktor: Prof. Dr. K. Okushima).

Über die pharmakologische Wirkung der Desoxycholsäure auf die peripheren glattnuskeligen Organe.

2. Mitteilung.

Der Einfluss des Kalziumgehaltes in der Nährlösung.

Von

Shigeyoshi Yata.

Eingegangen am 24. November 1930.

In der ersten Mitteilung wies ich darauf hin, dass Desoxycholsäure auf das periphere Gefäß des Kaninchenohres und auf den Uterus des Kaninchens sowie der Ratte fast ebenso wie Adrenalin wirkt, und dass die Ursache ihrer Wirkung ebenfalls auf der Reizung der fördernden wie der hemmenden Fasern des Sympathicus beruht. Es ist nun auf Grund der Forschungen vieler Autoren wohl bekannt, dass die Verschiebung der Konzentration von Kalzium im Blute und in der Nährlösung die Empfindlichkeit des vegetativen Nervensystems und damit die Wirkung der auf sie einwirkenden Stoffe, wie Adrenalin und Pilocarpin, bedeutend beeinflusst. Deshalb wollte ich auch beobachten, wie sich die Wirkung der Desoxycholsäure zu dem Kalziumgehalt in der Nährflüssigkeit verhält, nicht nur um diese Beziehung klarzustellen, sondern auch um das Wesen der Wirkung der Gallensäuren näher zu erforschen.

Nach *Schmidt*¹⁾ und *Hülse*²⁾ schwächt ein vermehrter Kalziumgehalt der Nährflüssigkeit die Adrenalinwirkung auf die Gefäße ab. Nach *O'Connor*³⁾ und *Trendelenburg*⁴⁾ verstärkt eine Verminderung des Kalziumgehaltes in der Nährflüssigkeit die Wirkung des Adrenalins. Nach der Angabe von *Schmidt* sollen die Froschgefäße gegen Adrenalin empfindlich werden, wenn Kalzium in der Nährflüssigkeit ganz fehlt. Dagegen hat *Leites*⁵⁾ bei der Gefäßwirkung des Adrenalins gefunden, dass eine Zunahme des Kalziumgehaltes die Adrenalinwirkung verstärkt. Im hiesigen Institute hat *Tominaga*⁶⁾ beobachtet, dass die vasokonstriktorische Adrenalinwirkung sowie die des Tyramins am Kaninchenohrgefäße durch das Fehlen oder die Vermehrung des Kalziumgehaltes in der Nährlösung abgeschwächt wird, während sie durch die Verringerung des Kalziumgehaltes auf die Hälfte stets deutlich verstärkt wird. Er hat nämlich bewiesen, dass die Tyraminwirkung durch den

Kalziumgehalt in analoger Weise wie Adrenalin beeinflusst wird.

Was die Wirkung des Adrenalins auf den Uterus anbetrifft, haben *Nagase*⁷⁾ und *Yamaguchi*⁸⁾ gefunden, dass die Adrenalinwirkung beim Fehlen des Kalziums in der Nährflüssigkeit abgeschwächt wird oder verschwindet und dass sie bei der Verminderung des Kalziums in ihr meist verstärkt wird, oder, wenn auch nicht verstärkt, so doch wenigstens nicht abgeschwächt wird. Auch *Takahashi*⁹⁾ hat neulich festgestellt, dass die Adrenalinwirkung auf den isolierten Kaninchen- und Rattenuterus und auf den Uterus in situ des Kaninchens bei einer Vermehrung des Kalziums herabgesetzt und bei seiner Verringerung verstärkt wird.

Um nun das Verhältnis zwischen der Wirkung der Desoxycholsäure und der Veränderung des Kalziumgehaltes in der Nährflüssigkeit klarzustellen, haben wir Versuche am Kaninchenohrgefäße und am isolierten Uterus des Kaninchens sowie der Ratte angestellt.

1. Versuche am Gefäße.

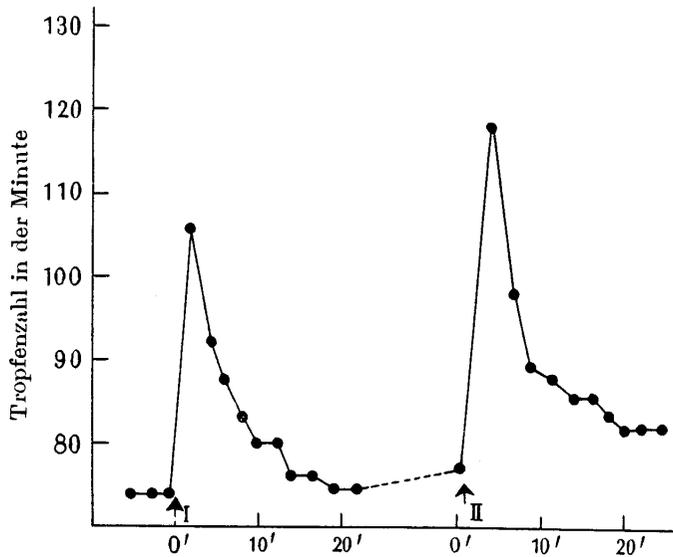
Die Versuche wurden in ganz der gleichen Anordnung ausgeführt, wie in der ersten Mitteilung angegeben. Zuerst wurde zur Kontrolle die Wirkungsstärke bestimmter Dosen von Desoxycholsäure unter Durchströmung mit der normalen *Ringer-Lockeschen* Lösung beobachtet, dann wurde die Nährflüssigkeit mit der *Ringer-Lockeschen* Lösung verschiedener Kalziumkonzentrationen gewechselt und die Wirkung derselben Dosen von Desoxycholsäure in dieser Nährlösung geprüft; zuletzt wurde die Wirkungsintensität der Desoxycholsäure aufs neue wieder in der normalen *Ringer-Lockeschen* Flüssigkeit nachgeprüft. Unter Vergleichung der Wirkungsstärke dieses Giftes in diesen 3 Versuchsreihen wurde die Beeinflussung der Wirkung durch Veränderung des Kalziumgehaltes beurteilt.

Im weiteren werden der Bequemlichkeit halber eine *Ringer-Lockesche* Lösung, der Kalzium ganz entzogen ist, mit „R o Ca“, und solche Lösungen, deren Kalziumgehalt auf die Hälfte vermindert oder auf das 2- oder 3-fache vermehrt ist, mit „1/2 Ca R“, „2 × Ca R“ und „3 × Ca R“ bezeichnet.

Bevor wir zu den eigentlichen Versuchen geschritten sind, haben wir zur Kontrolle den Einfluss der Veränderung des Kalziumgehaltes in der Nährlösung selbst geprüft, und zwar bei Fehlen, bei Verringerung auf die Hälfte und bei Vermehrung auf das 2 oder 3-fache des normalen Kalziumgehaltes in der *Ringer-Lockeschen* Lösung.

Bei der Durchströmung mit „1/2 Ca R“ wird die Tropfenzahl aus der Vene eine Zeitlang ein wenig verringert und nimmt dann allmählich bis zum normalen Werte wieder zu. Bei der Durchströmung mit „2 ×

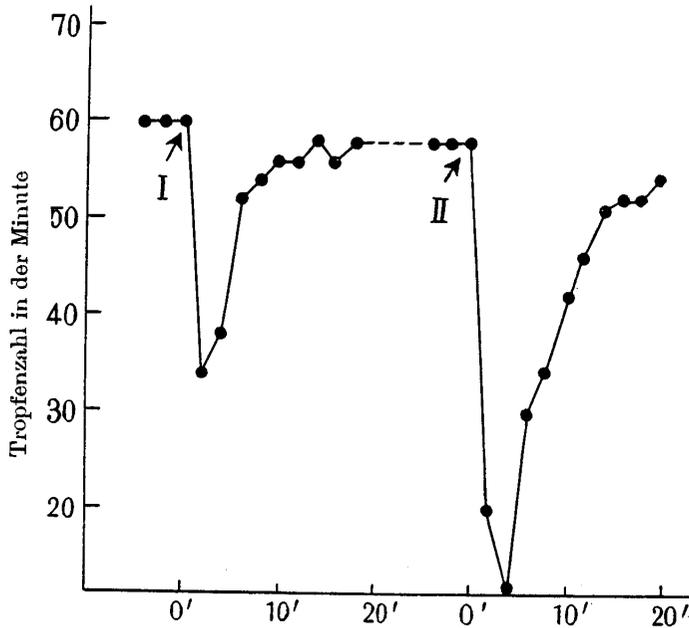
Fig. 1



Kaninchenohrgefäß. Injektion von:

- I. 0.3 cc 0.05%iger Natriumdesoxycholatlösung bei Durchströmung mit normaler Nährlösung.
- II. derselben bei Durchströmung mit R o Ca

Fig. 2



Kaninchenohrgefäß. Injektion von:

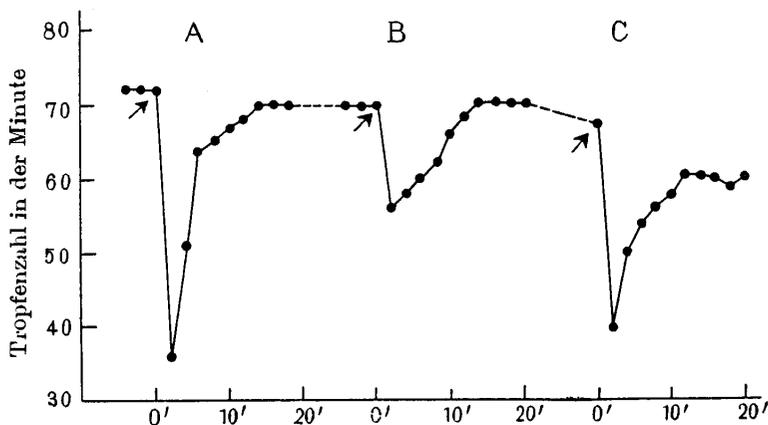
- I. 0.3 cc 0.05%iger Natriumdesoxycholatlösung bei Durchströmung mit normaler Nährlösung.
- II. derselben bei Durchströmung mit R o Ca

Ca R“ oder „ $3 \times$ Ca R“ wird aber die Tropfenzahl im Gegenteil eine Zeitlang ein wenig vermehrt oder bleibt unverändert.

Wenn bei der Durchströmung mit „R o Ca“ 0.3–0.5 cc einer 0.005–0.05%igen Desoxycholatlösung in die Bahn injiziert werden, oder wenn die Nährlösung auf eine 0.0005–0.05%ige Desoxycholatlösung in „R o Ca“ umgeschaltet wird, so ist entweder die auftretende konstriktorische oder die dilatatorische Wirkung immer an Kraft und Dauer viel stärker als in der normalen *Ringer-Lockeschen* Lösung (Fig. 1 und 2).

Wenn bei der Durchströmung mit „ $1/2$ Ca R“ 0.3–0.5 cc einer 0.005–0.05%igen Desoxycholatlösung in die Bahn gebracht werden, oder wenn die Nährlösung auf eine 0.0005–0.05%ige Desoxycholatlösung in „ $1/2$ Ca R“ umgeschaltet wird, so tritt die Wirkung der Desoxycholsäure viel schwächer auf als unter normalen Bedingungen, gleichgültig ob die Wirkung eine kontrahierende oder eine dilatierende ist (Fig. 3 und 4).

Fig. 3



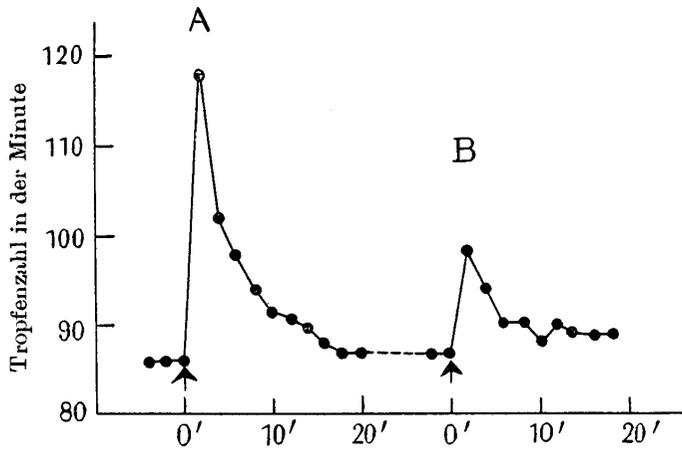
Injektion von:

- A. 0.3 cc 0.05%iger Natriumdesoxycholatlösung bei Durchströmung mit normaler Nährlösung.
- B. derselben bei Durchströmung mit $1/2$ Ca R.
- C. derselben bei Durchströmung mit normaler Nährlösung.

Zu bemerken ist, dass es manchmal solche Fälle gab, in denen an dem Gefässe, auf das die Desoxycholsäure bei Durchströmung mit der normalen *Ringer-Lockeschen* Lösung kontrahierend wirkte, bei Durchströmung mit der „ $1/2$ Ca R“ sie eine vorübergehende Kontraktion hervorrief (Fig. 5). Dagegen begegneten uns nie solche Fälle, in denen sich eine dilatierende Wirkung der Desoxycholsäure in der normalen *Ringer-Lockeschen* Flüssigkeit nach Umschaltung der Nährlösung auf

„1/2 Ca R“ in eine kontrahierende Wirkung umwandelte.

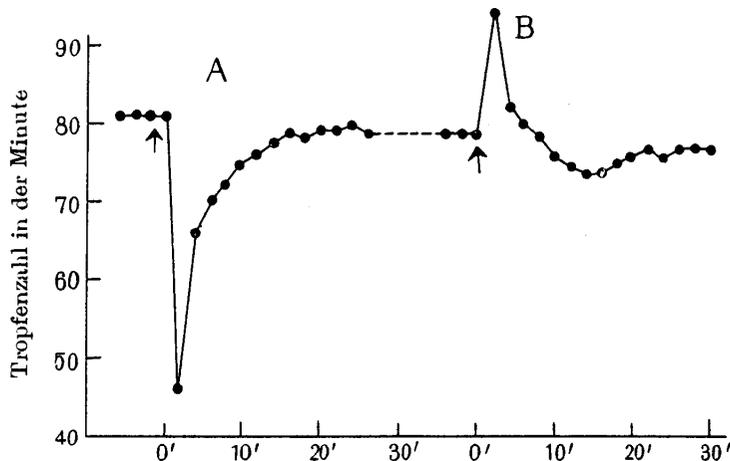
Fig. 4



Injektion von:

- A. 0.3 cc 0.05%iger Natriumdesoxycholatlösung bei Durchströmung mit normaler Nährlösung.
- B. derselben bei Durchströmung mit 1/2 Ca R.

Fig. 5



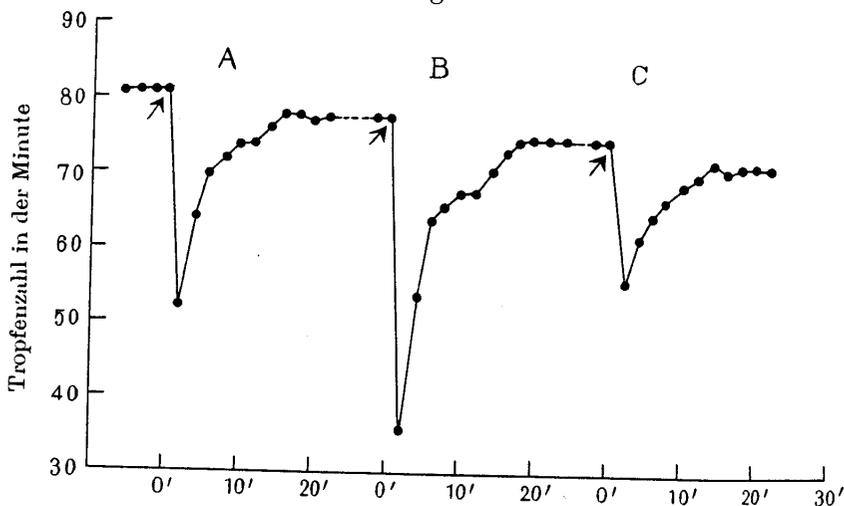
Injektion von:

- A. 0.3 cc 0.05%iger Natriumdesoxycholatlösung bei Durchströmung mit normaler Nährlösung.
- B. derselben bei Durchströmung mit 1/2 Ca R.

Im Gegensatz zu den obigen Fällen wird die Wirkung der Desoxycholsäure, sowohl die kontrahierende als auch die dilatierende, bei der Zunahme des Kalziumgehaltes in der Nährlösung auf das

2-fache deutlich verstärkt. Wenn das Desoxycholol, während das Gefäß mit „ $2 \times \text{Ca R}$ “ ernährt wird, in den Dosen von 0.3–0.5 cc einer 0.005–0.05%igen Lösung in die Durchströmungsbahn injiziert wird, oder wenn man es in einer Konzentration von 0.0005–0.05% durchströmen lässt, so tritt die kontrahierende oder die dilatierende Wirkung der Desoxycholsäure entschieden stärker auf als bei der Einwirkung während der Durchströmung mit der normalen *Ringer-Lockeschen* Lösung (Fig. 6 und 7).

Fig. 6



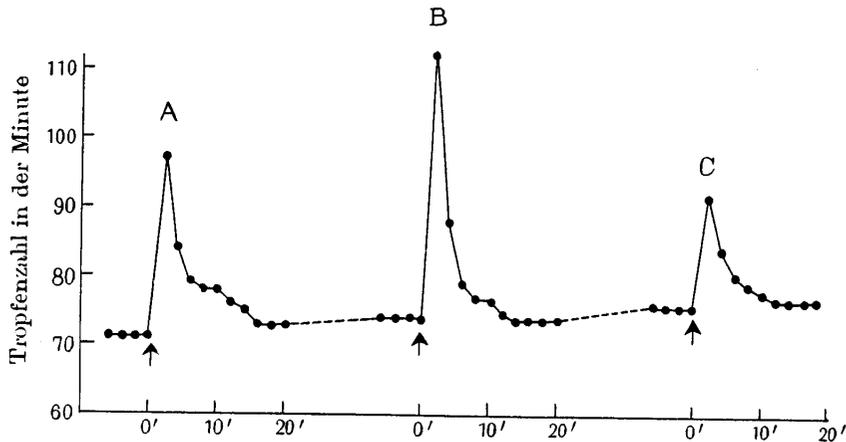
Injektion von:

- A. 0.3 cc 0.05%iger Natriumdesoxycholatlösung bei Durchströmung mit normaler Nährlösung.
- B. derselben bei Durchströmung mit $2 \times \text{Ca R}$.
- C. derselben bei Durchströmung mit normaler Nährlösung.

Bei den Fällen, wo der Kalzinmgehalt der Nährlösung auf das 3-fache gesteigert ist, wird die Wirkung der Desoxycholsäure wieder etwas abgeschwächt. Wenn sie bei der Durchströmung mit „ $3 \times \text{Ca R}$ “ in den Dosen von 0.3–0.5 cc einer 0.005–0.05%igen Lösung in die Nährlösung injiziert wird, oder wenn man sie in den Konzentrationen von 0.005–0.05% in „ $3 \times \text{Ca R}$ “ durchströmen lässt, so zeigt sich die Kontraktion oder Dilatation des Gefäßes etwas schwächer als bei der Einwirkung während der Durchströmung mit der normalen Nährlösung (Fig. 7).

Die oben angegebenen Befunde lassen sich in folgender Weise zusammenfassen: Die Wirkung der Desoxycholsäure auf das Gefäß wird durch den Kalzinmgehalt in der Nährlösung stark beeinflusst. Wenn der Kalzinmgehalt sich um die Hälfte desjenigen in der

Fig. 7



Injektion von :

- A. 0.3 cc 0.05%iger Natriumdesoxycholatlösung bei Durchströmung mit normaler Nährlösung.
- B. derselben bei Durchströmung mit $2 \times \text{Ca R.}$
- C. derselben bei Durchströmung mit $3 \times \text{Ca R.}$

normalen *Ringer-Lockeschen* Lösung verringert, so wird ihre Wirkung schwächer als bei normalem Kalziumgehalt. Dabei wird manchmal in bemerkenswerter Weise eine sonst kontrahierende Wirkung in eine dilatierende umgewandelt. Beim Fehlen des Kalziums in der Nährlösung wird die Wirkung dagegen verstärkt. Eine Vermehrung des Kalziumgehaltes in der Nährlösung auf das 2-fache verstärkt die Wirkung der Desoxycholsäure, während sie in der Nährlösung mit dem 3-fachen normalen Kalziumgehalt wieder schwächer ist als in der normalen Nährlösung.

2. Versuche am isolierten Uterus.

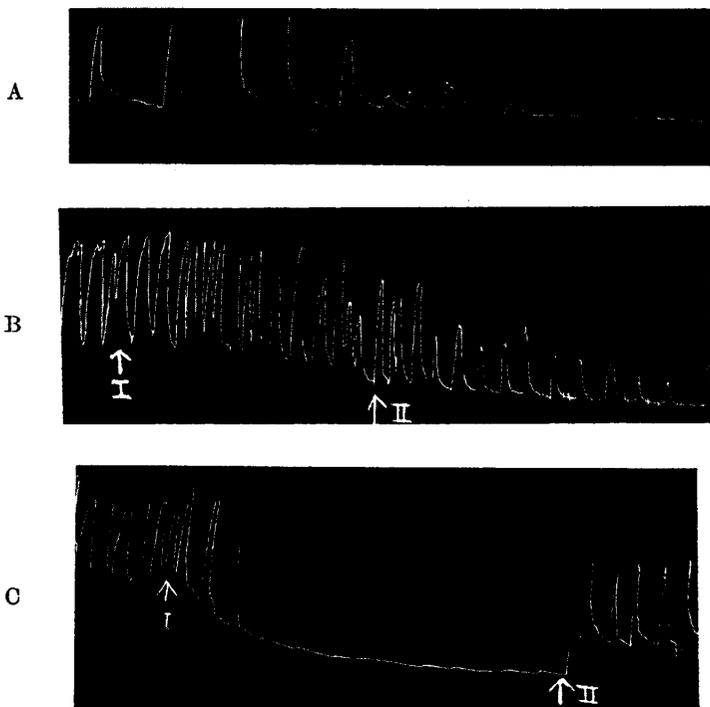
Zum Versuche wurde der Uterus des Kaninchens und der weissen Ratte verwendet. Zuerst wurde die Wirkung der Desoxycholsäure in der normalen *Ringer-Lockeschen* Lösung geprüft. Dann wurde die Nährlösung mit einer *Ringer-Lockeschen* Lösung, deren Kalziumgehalt verschieden modifiziert war, gewechselt, und in dieser Nährflüssigkeit wurde die Wirkung derselben Mengen von Desoxycholsäure untersucht. Darauf wurde diese Nährlösung mit der normalen *Ringer-Lockeschen* Lösung wieder gewechselt und nochmals die Wirkung derselben Mengen beobachtet. Somit wurde aus dem Vergleiche der 3 Resultate dieser Versuchsreihe die Beziehung zwischen der Wirkung dieser

Substanz und dem Kalziumgehalt in der Nährflüssigkeit beurteilt. In einem anderen Falle wurden 2 Stücke aus den nebeneinander liegenden Uterusteilen herausgenommen, das eine wurde in der normalen *Ringer-Lockeschen* Lösung, das andere in einer Nährlösung mit verändertem Kalziumgehalt ernährt und an diesen beiden Präparaten die Wirkung derselben Mengen von Desoxycholsäure vergleichend geprüft.

A. Versuche am Uterus der weissen Ratte.

Während in der normalen Nährflüssigkeit die Uterusbewegung durch Einwirkung der Desoxycholsäure in einer 0.008–0.01%igen Konzentration stark gehemmt wird, übt andererseits die Desoxycholsäure von derselben Konzentration im „1/2 Ca R“ keinen Einfluss aus, sondern entfaltet erst in 0.013% ihre hemmende Wirkung (Fig. 8, A u. B).

Fig. 8



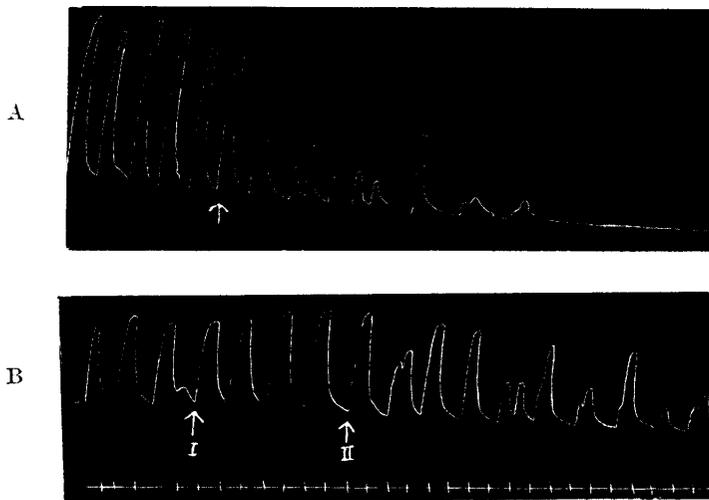
- A. Rattenuterus in normaler Nährlösung
↑ 0.008% desoxycholsaures Natrium
- B. Rattenuterus in 1/2 Ca R.
I 0.008% desoxycholsaures Natrium
II 0.013% desoxycholsaures Natrium
- C. Rattenuterus in R o Ca
I 0.006% desoxycholsaures Natrium
II 0.0002% Acetylcholinchlorhydrat

In „R o Ca“ hat die Desoxycholsäure dagegen schon in einer Konzentration von 0.006% eine intensiv hemmende Wirkung auf den Uterus, während dieselbe Dosis in der normalen Nährlösung nur eine schwache Wirkung zeigt (Fig. 8 C).

In „ $2 \times \text{Ca R}$ “ ist die Wirkung der Desoxycholsäure zwar schwächer als in „R o Ca“, aber doch stärker als in der normalen Nährlösung ausgeprägt. 0.003%ige Desoxycholsäure bewirkt dabei eine ziemlich starke Hemmung (Fig. 9 A).

Bei einer Vermehrung des Kalziumgehaltes in der normalen Nährlösung bis auf das 3-fache wird die Wirkung der Desoxycholsäure wieder abgeschwächt. Dabei übt eine Konzentration von 0.008% keinen Einfluss auf die Uterusbewegung aus, sondern es kommt erst bei 0.012% eine deutlich hemmende Wirkung zum Vorschein (Fig. 9 B).

Fig. 9



- A. Rattenuterus in $2 \times \text{Ca R}$.
 ↑ 0.008% desoxycholsaures Natrium
- B. Rattenuterus in $3 \times \text{Ca R}$.
 I 0.008% desoxycholsaures Natrium
 II 0.012% desoxycholsaures Natrium

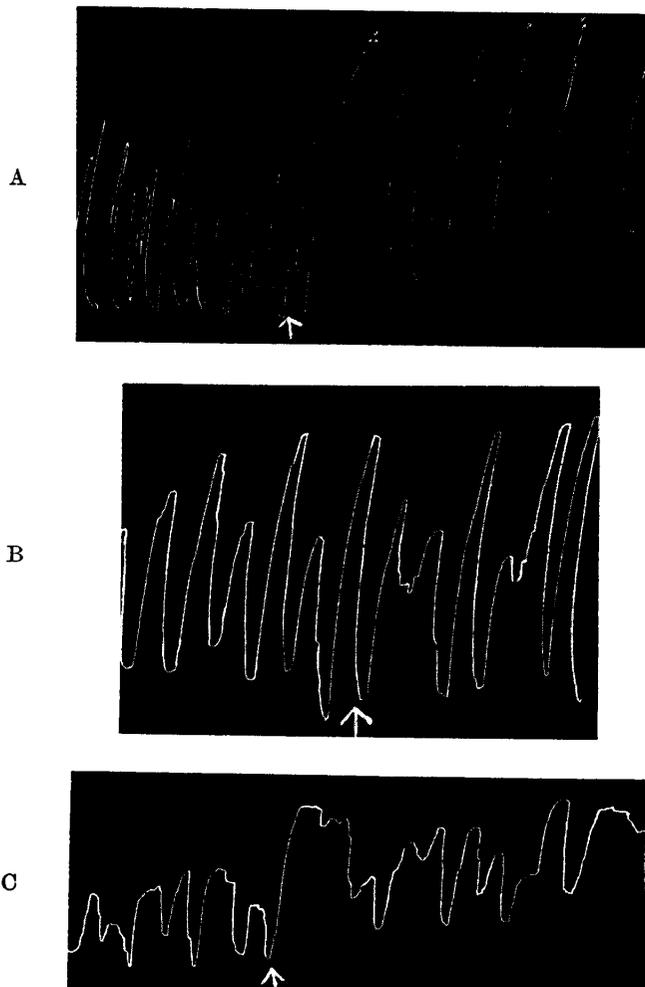
Aus obigen Resultaten geht hervor, dass beim Fehlen des Kalziums in der Nährlösung und bei seiner Vermehrung auf das 2-fache die hemmende Wirkung der Desoxycholsäure verstärkt, bei Verringerung des Kalziumgehaltes bis auf die Hälfte oder bei seiner Vermehrung bis auf das 3-fache dagegen bedeutend abgeschwächt wird. Die Verhältnisse stimmen völlig mit denen beim Kaninchenohrgefäß überein.

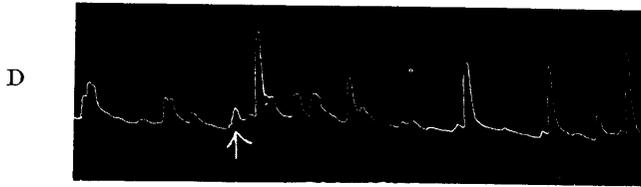
B. Versuche am Kaninchenuterus.

Wie schon oben erwähnt, reagiert der Uterus des Kaninchens je nach seinem Zustande auf die Desoxycholsäure ganz verschieden, indem er hemmend oder fördernd durch sie beeinflusst wird. Bei meinen Versuchen wurde der Einfluss des Kalziumgehaltes in der Nährlösung auf die beiden Reaktionen geprüft.

Bei der Verringerung des Kalziums in der Nährlösung um die Hälfte und bei seiner Vermehrung auf das 3-fache tritt die hemmende sowie die fördernde Wirkung der Desoxycholsäure auf die Uterusbewegung schwächer auf als beim normalen Kalziumgehalte. Wenn das Kalzium in der Nährlösung ganz fehlt oder auf das 2-fache vermehrt wird, so tritt sie stärker auf als in der normalen Nährlösung (Fig. 10).

Fig. 10





- A. Kaninchenuterus in normaler Nährlösung
 ↑ 0.004% desoxycholsaures Natrium
 B. in $3 \times \text{Ca R.}$
 ↑ 0.004% desoxycholsaures Natrium
 C. in $2 \times \text{Ca R.}$
 ↑ 0.003% desoxycholsaures Natrium
 D. in R o Ca.
 ↑ 0.003% desoxycholsaures Natrium

Die Resultate sind denen beim Rattenuterus und Kaninchenohrgefäß ganz analog.

Aus obigen Resultaten ergibt sich, dass die fördernde bzw. konstriktorische sowie die hemmende bzw. dilatatorische Wirkung der Desoxycholsäure auf die Uterusbewegung des Kaninchens und der Ratte sowie auf das Kaninchenohrgefäß ebenfalls durch die Veränderung des Kalziumgehaltes in der Nährlösung stark beeinflusst werden, und zwar werden sie bei nur um die Hälfte verringertem und bei 3-fach vermehrtem Kalziumgehalte abgeschwächt, beim Fehlen und bei 2-facher Vermehrung des Kalzium dagegen verstärkt. Diese Verhältnisse stimmen aber nicht überein mit denen, die sich hinsichtlich der Wirkung des Adrenalins ergeben haben, über die die Berichte anderer Autoren mit Bezug auf Gefäß und Uterus vorliegen.

Dass die Wirkung der Desoxycholsäure durch die Veränderung des Kalziumgehaltes in der Nährflüssigkeit in anderer Weise beeinflusst wird als die des Adrenalins, scheint uns zu beweisen, dass die Angriffspunkte der beiden Substanzen nicht ganz übereinstimmen, obwohl sie beide infolge der Reizung der fördernden und hemmenden sympathischen Nervenendigungen auf diese Organe in ähnlicher Weise einwirken. Überdies erinnern wir uns hier der Tatsache, dass am Kaninchenohrgefäße, wie in der ersten Mitteilung erörtert wurde, die Desoxycholsäure öfter dilatierend wirkt als das Adrenalin. Die Desoxycholsäure ist also auch in der Wirkungsweise nicht immer dem Adrenalin gleich.

Zusammenfassung.

Am Kaninchenohrgefäße sowie am Uterus des Kaninchens und der Ratte wird die Wirkung der Desoxycholsäure je nach dem Kalzium-

368 S. Yata: Über die pharmakologische Wirkung der Desoxycholsäure usw.

gehalten in der Nährlösung beträchtlich beeinflusst.

1. Desoxycholsäure wirkt bei Verminderung des Kalziumgehaltes in der Nährflüssigkeit schwächer als in der normalen *Ringer-Lockeschen* Lösung.

2. Beim Fehlen des Kalziums in der Nährlösung wird die Wirkung dieses Giftes hingegen verstärkt.

3. Bei Vermehrung des Kalziumgehaltes in der Nährflüssigkeit auf das 2-fache ist die Wirkung der Desoxycholsäure stärker als in der normalen Nährflüssigkeit.

4. Bei Vermehrung des Kalziumgehaltes auf das 3-fache wird die Wirkung gleichfalls abgeschwächt.

Daraus geht hervor, dass das Verhältnis zwischen der Wirkung der Desoxycholsäure und der Veränderung des Kalziumgehaltes in der Nährlösung von dem bei Adrenalin sehr verschieden ist, da Adrenalin, wie aus der Literatur ersichtlich, bei der Nährflüssigkeit mit verringertem Kalziumgehalt stärker, bei dem Fehlen und der Vermehrung des Kalziumgehaltes in der Nährlösung schwächer wirkt als in der normalen *Ringer-Lockeschen* Flüssigkeit.

Literatur.

¹ *Schmidt*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 89, S. 114, 1921. — ² *Hülse*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 30, S. 240, 1922. — ³ *O'Connor*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 67, S. 195, 1912. — ⁴ *Trendelenburg*, ebenda Bd. 79, S. 154, 1916. — ⁵ *Leites*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 44, S. 319, 1925. — ⁶ *Tominaga*, Okayama-Igakkai-Zasshi Nr. 439, S. 851, 1926. — ⁷ *Nagase*, Kyôto-Igakkai-Zasshi Bd. 20, S. 971, 1923. — ⁸ *Yamaguchi*, Nannan-Igaku-Zasshi. Bd. 12, Nr. 4, S. 1, 1923 (Japanisch). — ⁹ *Takahashi*, Y., Okayama-Igakkai-Zasshi Jg. 39, S. 506, 1927.