

234. Beretning fra Forsøgslaboratoriet.

Udgivet af Statens Husdyrbrugsudvalg.

OM PROTEINSTOFFERNES INDFLYDELSE PAA NYREFUNKTIONEN HOS HUND

Af

JOHANNES MOUSTGAARD

With an English Summary.

Avec un résumé français.



I Kommission hos Ejvind Christensens Forlag,
Vesterbrogade 60, København V.

Trykt i Frederiksberg Bogtrykkeri.

1948

STATENS HUSDYRBRUGSFORSØG

Statens Husdyrbrugsudvalg

Forstander *Johs. Petersen-Dalum*, Hjaltese, *Formand*,

Gaardejer *Johs. Jensen*, Tostrup, Stege,

valgte af De samvirkende danske Landboforeninger.

Konsulent *J. Albrechtsen*, Aarhus,

Parcellist *Sofus Jensen*, Atterup, Grevinge,

valgte af De samvirkende danske Husmandsforeninger.

Forstander *L. Lauridsen*, Graasten, *Næstformand*,

valgt af Det kgl. danske Landhusholdningselskab.

Gaardejer *Andr. Clausen*, Kaastrup, Kalundborg,

valgt af Landsudvalget for Svineavlens Ledelse.

Statskonsulent *W. A. Kock*, Charlottenlund, København,

valgt af Statens Fjerkræudvalg.

Udvalgets Sekretær: Kontorchef, Landbrugskandidat *Holger Ærsøe*.

Landøkonomisk Forsøgslaboratorium

Dyrefysiologisk Afdeling

Forstander: Professor *Holger Møllgaard*.

Forsøgsleder: cand. polyt. *I. G. Hansen*,

— Landbrugskandidat, Dyrslæge *Johs. Moustgaard*.

Husdyrbrugsafdelingerne

Forsøg med Kvæg:

Forstander: Professor *L. Hansen Larsen*.

Forsøgsleder: Landbrugskandidat *H. Wenzel Eskedal*,

— Landbrugskandidat, Dr. agro. *V. Steensberg*,

— Landbrugskandidat, Dyrslæge, Dr. *K. Rottensten*.

Beregner: Landbrugskandidat *P. S. Østergaard*.

Forsøg med Svin, Fjerkræ og Heste m. m.:

Forstander: Professor *Johs. Jespersen*.

Forsøgsleder: Landbrugskandidat *Fr. Haagen Petersen*,

— Landbrugskandidat, Dr. *Hjalmar Clausen*,

— Landbrugskandidat *J. Bælum*.

Kemisk Afdeling (herunder Statens Foderstofkontrol)

Forstander: cand. polyt. *A. C. Andersen*.

Afdelingsleder: cand. polyt. *J. E. Winther*.

Statens Foderstofkontrol:

Inspektør: cand. polyt. *J. Gredsted Andersen*.

Fuldmægtig: Landbrugskandidat *Harald M. Petersen*.

Kontor og Sekretariat

Kontorchef: Landbrugskandidat *Holger Ærsøe*.

Sekretær: Landbrugskandidat *H. Bundgaard*.

Bogholder: *A. Lindahl*.

Udvalgets, Forsøgslaboratoriets og Afdelingernes Adresse er:

Rolighedsvej 25, København V.

Jeg tillader mig herved at anmode om, at medfølgende Arbejde af Forsøgsleder, Dyrlæge, Landbrugskandidat *Johannes Moustgaard* om Nyrefunktionen maa blive offentliggjort i Forsøgslaboratoriets officielle Beretninger, samt at det maa blive tilladt Forsøgslederen at anvende Afhandlingen til Forsvar ved den veterinær-medicinske Doktorgrad.

København, Marts 1948.

Holger Møllgaard.

Ovennævnte Beretning har været forelagt Statens Husdyrbrugsudvalg og er godkendt til Offentliggørelse i Forsøgsvirksomhedens Publikationer.

Odense, August 1948.

Johs. Petersen-Dalum,
Formand.



INDHOLDSFORTEGNELSE

	Side
Indledning	10
Kapitel I.	
Nyrens Funktion	11
Den glomerulære Filtration	13
Tubulær Reabsorption	15
Tubulær Sekretion	16
Regulation af den renale Blodgennemstrømning	20
Kapitel II.	
Bestemmelse af Nyrens Partialfunktioner	24
Clearancebegrebet	24
Den glomerulære Funktion	25
Den renale Plasmagennemstrømning	26
Filtrationsfraktionen	29
Den maksimale tubulære Kapacitet	30
Tubulis sekretoriske Kapacitet	30
Tubulis reabsorptive Kapacitet	32
Simultan Depression	33
Kapitel III.	
Nyrefunktionens Relation til Nyrevægt og Legemsoverflade	35
Kapitel IV.	
Clearance Udførelse	38
Orienterende Undersøgelser paa normale Hunde	41
Kapitel V.	
Analysemetoder	43
Inulinbestemmelse	43
Kreatininbestemmelse	50
Jodbestemmelse	52
Aminosyrebestemmelse	54
Glukosebestemmelse	57

Kapitel VI.

Proteinfodringens Indflydelse paa Nyrefunktionen hos normale Hunde ..	58
Tidligere Undersøgelser over Proteinstoffernes Indflydelse paa Nyrefunktionen	59
Egne Undersøgelser	63
Undersøgelser paa normale Hunde	63
Nyrefunktionen under Hunger	63
Proteinbelastninger	64
Proteinbelastning gennem længere Tid	66
Forsøg med stigende Proteinbelastninger	66
Forsøg med kontinuerlig intravenøs Injektion af Kaseinhydrolysat, Mælkesyre og Pyrodruesyre	69

Kapitel VII.

Nyrefunktionen efter ensidig Nephrectomi.	
Tidligere Undersøgelser	72
Egne Undersøgelser	73

Kapitel VIII.

Undersøgelse af Nyrefunktionen efter Denervering af Nyrerne og efter Thyroidectomi.	
Denervering	77
Thyroidectomi	78

Kapitel IX.

Undersøgelser over Proteinbelastningens Indflydelse paa den tubulære Glukosereabsorption.	
Tidligere Undersøgelser	81
Egne Undersøgelser	84
Resumé	88
Litteratur	91
Tabeller	101
English Summary	128
Résumé français	131

Forord.

Det foreliggende Arbejde er udført paa Landøkonomisk Forsøgs-laboratoriums dyrefysiologiske Afdeling i Aarene 1944—47 under min Ansættelse som Assistent. Jeg bringer Laboratoriets Chef, Professor Holger Møllgaard min bedste Tak for hans aldrig svigtende Interesse og for gode Arbejdsforhold.

En særlig Tak skylder jeg Forsøgsleder J. G. Hansen for mange gode Raad under Arbejdets Udførelse.

Jeg takker Professor Vald. Adersen for Tilladelse til at udføre nogle Forsøg med Hunde indsat paa Landbohøjskolens Klinik for mindre Husdyr. Professor Ed. Sørensen takker jeg for Tilladelse til at benytte Hunde fra Landbohøjskolens normal-anatomiske Afdeling.

For værdifuld Hjælp ved Udførelsen af Beregninger bringer jeg Aktuar Ninni Wolf min Tak.

Jeg takker Universitetsbibliotekets Personale for den store Hjælp-somhed, det har vist mig ved Fremskaffelse af udenlandsk Litteratur.

Sidst men ikke mindst takker jeg Vagtmester H. Jensen og Betjent A. Ejlersen for den udmærkede Hjælp, de har ydet mig ved Dyrenes Pasning.

København, i Juni 1948.

J. Moustgaard.



Indledning.

I Trediverne er der især af amerikanske Forskere udført en Del Undersøgelser over Nyrefunktionen hos Hunden. Disse Undersøgelser blev for Størstedelen udført med Urinstofclearance som Udtryk for Nyrefunktionen, og det blev herigennem vist, at denne udtrykt ved Clearance Størrelse var i høj Grad paavirkelig af Diætens Indhold af Protein. Der er ikke i den foreliggende Litteratur redegjort for, mellem hvilke Grænser denne Variation ligger. En Undersøgelse af disse Forhold med nyere og formentlig mere exakte Nyrefunktionsprøver skønnes derfor at være af en vis Interesse.

De i det følgende Arbejde refererede Forsøg tager væsentligst Sigte paa at undersøge følgende Forhold:

1. Bestemmelse af den renale Plasmagennemstrømning og den glomerulære Filtration maalt ved henholdsvis Hippodin- og Inulin-clearance hos normale ikke proteinbelastede Hunde.

2. Hvor store Variationer er der i Nyrefunktionen hos Hunden; under hvilke Forhold er den lavest, og er Stigningen i Nyrefunktionen afhængig af den tilførte Proteinmængde.

3. Nyrefunktionen hos den eennyrede Hund, med og uden Proteinbelastning.

4. Proteinbelastningens Indflydelse paa Nyrens maksimale reabsorptive Kapacitet for Glukose.

Tillige er der foretaget nogle Undersøgelser over Proteinbelastningens Indflydelse paa Nyrefunktionen hos en Hund med denerverede Nyrer og hos thyreoidectomeret Hund.



KAPITEL I.

Nyrens Funktion.

Her skal ikke gives nogen udtømmende Redegørelse for de Nyrefunktionsteorier, der i Aarenes Løb har været fremsat, men kun gives en Oversigt over den Udvikling i Forstaaelsen af Nyrens Funktion, der har fundet Sted, og kort resumeres nogle af de Arbejder, der danner det eksperimentelle Grundlag for vor nuværende Opfattelse af Nyrens Funktionsmaade.

I 1842 fandt *Bowman* (10) den anatomiske Samhørighed mellem de malpighiske Legemer og Nyretubuli. Efter dette Fund søgte han at forklare Nyrefunktionen paa rent anatomisk Grundlag. Han antog, at der i Glomeruli secerneredes Vand og visse Salte (Glukose, NaCl), medens Tubuli secernerede andre Salte. Det var saaledes en ren Sekretionsteori. I 1844 fremsatte *Ludwig* (81) sin Nyrefunktionsteori, der forklarer Urindannelsen paa rent fysisk Grundlag. I Glomeruli dannes et Ultrafiltrat, der er at betragte som deproteiniseret Plasma, d. v. s. det indeholder alle filtrable Bestanddele i samme Koncentration som Plasmaet. Ved dette Filtrats Passage gennem Tubuli fandt der en Tilbagediffusion Sted, hvorved Filtratet blev mere og mere koncentreret og Urinen derved dannet. Denne enkle Filtrations-Diffusionsteori vandt flere og flere Tilhængere. Imidlertid paaviste *Heidenhain* (52) i 1874, at visse Farvestoffer (Indigokarmin) udskiltes gennem Tubuli, dette understøttede *Bowmanns* Teori stærkt; denne blev iøvrigt yderligere udformet af *Heidenhain* til den *Bowman-Heidenhainske* Teori, der er en ren Sekretionsteori. Efter denne Teori fandt der Sekretion af Vand og Salte Sted i Glomeruli, medens Tubuli secernerede forskellige Stofskifteprodukter, legemsfremmede Stoffer og varierende Vandmængder efter Organismens øjeblikkelige Behov.

Disse to Teorier rivaliserede indtil *Cushny* (22) i 1917 fremsatte sin Nyrefunktionsteori, der kan betragtes som en videre Udformning af Ludwigs Teori. Ligesom denne antager Cushny, at det første Trin i Urindannelsen er en glomerulær Filtration af en proteinfri Opløsning; ved Passagen gennem Tubuli tilbageabsorberes Vand og visse Salte, der maatte anses for livsvigtige. Cushny antog, at den reabsorberede Salt-opløsning var af konstant Sammensætning. Saadanne Stoffer, der reabsorberedes fuldstændigt, forudsat at Koncentrationen i Plasmaet ikke var over en vis Højde, benævnedes Cushny Tærskelstoffer.

Efter denne Teori maatte alle »ikke Tærskelstoffer« koncentreres i Urinen i samme Grad, d. v. s. deres Koncentrationsindeks (Forholdet mellem Stoffets Koncentration i Urin og Plasma) maatte være ens. Det viste sig imidlertid hurtigt, at dette ikke var Tilfældet. Der maatte saaledes være andre Forhold, der gjorde sig gældende.

I 1926 fremsatte *Rehberg* (114) sin Modifikation af Cushny's Teori. Efter den Cushny-Rehbergske Teori maatte vi skelne mellem aktiv Tilbage(re)absorption af Vand og Tærskelstofferne og en passiv Tilbage-diffusion af ikke Tærskelstoffer, afhængig af disses Koncentration i Ultrafiltratet og peritubulært Blod samt Tubulicellernes Permeabilitets-grad for det paagældende Stof. Tillige antog Rehberg, at Tubuli secererede Hippursyre og Ammoniak. Rehbergs Opfattelse sammenføjer saaledes delvis Filtrations- og Sekretionsteorien. De tyve Aar, der er gaaet siden denne Teoris Fremsættelse, har ikke ændret det fundamentale i denne, omend nogle af de Iagttagelser, den eksperimentelle Fysiologi og Farmakologi har gjort, siden Rehberg fremsatte sin Nyrefunktionsteori, vanskeligt kan forklares ud fra denne.

Af de talrige Undersøgelser, der er gjort for at afkræfte eller bekræfte Heidenhains Paaavisning af den tubulære Sekretion, skal jeg her nævne, at *Marshall og Vichers* (96) i 1923 fandt, at Phenolrødtudskillelsen hos Hund i hvert Fald delvis skete ved aktiv tubulær Cellevirk-somhed.

Tillige er det vist, at Hippursyren dannes i Nyren fra Glycin og Benzosyre (110), og *van Slyke og Medarbejdere* (142) fandt, at den i Urinen udskilte Ammoniak dannes i Nyren ved enzymatisk Spaltning af Glutamin.

Vi kan derfor nu inddеле Nyrens Funktion i følgende Partialfunktioner: Glomerulær Filtration, aktiv eller passiv tubulær Reabsorption, tubulær Sekretion samt tubulær Synthese.

Den glomerulære Filtration.

Gennem Undersøgelser udført af *Richards og Medarbejdere* (167, 168) er det lykkedes paa en elegant Maade at føre det direkte Bevis for, at der finder en Ultrafiltration Sted i Glomeruli hos Amphibier, idet det lykkedes ved Punktur af den Bowmanske Kapsel hos Frøer at opsamle tilstrækkeligt af Kapselvædsken til at foretage kvantitative Analyser. Ved disse Analyser paavistes, at Ultrafiltratet var proteinfrit, og at Brintionkoncentrationen (95, 103) samt Koncentrationen af Urinstof (162), Glukose (164), uorganisk Fosfat (159) og Klor (168) var den samme i Plasma og Kapselvædske. At dette ogsaa er Tilfældet hos Pattedyr, kan ikke uden videre sluttet af disse Forsøg, idet der er betydelige anatomiske og fysiologiske Forskelle paa Nyren hos Amphibier og Pattedyr. Det er imidlertid i 1941 lykkedes *Walker og Medarbejdere* (160) at udføre Richards og Medarbejders Undersøgelser paa Marsvin og Rotter. Disse Undersøgelser viste, at Ultrafiltratet var proteinfrit og havde samme reducerende Evne og samme Koncentration af endogent Kreatinin som deproteiniseret Plasma.

At Stoffer som Inulin, Glukose, Xylose og Ascorbinsyre, der hos den normale Hund har vidt forskellige Koncentrationsindeks, hos det phlorizinforgiftede Dyr faar samme Koncentrationsindeks (144), lader sig vanskelig forklare undtagen ved Antagelsen af Filtrationsprocessen.

Den glomerulære Filtration muliggøres af det hydrostatiske Tryk i Glomerulusslyngerne, P_H . Dette Tryk maa antages paavirkeligt gennem Variationer i Middelblodtrykkets Højde eller ved Ændringer i Vas afferens og Vas efferens Tonus.

Imod det hydrostatiske Tryk virker det kolloidosmotiske Tryk P_O og Kapseltrykket P_K . Det effektive Filtrationstryk P_F vil derfor være:

$$P_F = P_H \div (P_O + P_K).$$

Under Filtrationsprocessen finder der en Hæmokoncentration Sted, hvorfor det kolloidosmotiske Tryk P_O stiger. Som Følge deraf maa det effektive Filtrationstryk antages at falde fra den afferentiale til den efferentiale Del af Glomerulusslyngen. Teoretisk vil Filtrationen kunne forløbe indtil $P_F = 0$, eller til $P_H = P_O + P_K$.

Efter *Wintons* Undersøgelser (183, 182) er det hydrostatiske Tryk i Glomeruli ca. 60 pCt. af det arterielle Middelblodtryk. Da dette hos

Hunde er ca. 110—120 mm Hg, bliver det hydrostatiske Tryk ca. 70 mm Hg. Blodets kolloidosmotiske Tryk er efter *Weis og Peter* (169) ca. 25 mm Hg, og det intrakapsulære Tryk kan efter Wintons Undersøgelser sættes til ca. 15 mm Hg. Hvis disse Talværdier, der er fremkommet under Anvendelse af et Starling-Verney Hjerne-Lunge-Nyrepræparat, er rigtige, vil det effektive Filtrationstryk i den afferentiale Del af Glomerulusslyngen antagelig blive:

$$P_H = 70 \div (25 + 15) = 30 \text{ mm Hg.}$$

Dette Tryks absolutte Værdi vil afhænge af det arterielle Blodtryks Størrelse og af Ændringer i Vas afferens og Vas efferens Tonus. Hvorvidt dette Tryk som Følge af den Hæmokonzentration, der finder Sted, falder til 0 (Filtrationsligevægt) under Blodets Passage af Glomerulusslyngerne, kan vanskeligt afgøres.

Chasis, Ranges, Goldring og Smith (19) fandt, at den glomerulære Filtration hos Mennesker var praktisk talt konstant trods betydelige Variationer i den renale Blodgennemstrømning. De antager derfor, at Vas efferens Tonus har den væsentligste Betydning for Regulationen af Blodgennemstrømningen i Nyren og for Filtrationens Størrelse.

I et senere Arbejde, *Smith og Medarbejdere* (145), antager de paa Grundlag af deres tidligere Forsøgsresultater, at der under Filtrationsprocessen i Glomeruli indtræder Filtrationsligevægt ($P_H = P_O + P_C$) og opstiller en Formel, efter hvilken Stigningen i Plasmaets kolloidosmotiske Tryk lader sig beregne, naar Filtrationsfraktionen (se Side 29) er kendt.

Lamport (75, 76) antager ligesom *Smith og Medarbejdere*, at der hos Mennesket indtræder Filtrationsligevægt i Glomeruli, men i Modsætning til disse antager han, at Vas afferens har lige saa stor Betydning som Vas efferens for Regulationen af det glomerulære Tryk. Efter *Lamports* Formel kan Plasmaets endelige kolloidosmotoriske Tryk beregnes, naar Proteinkonzentrationen og Filtrationsfraktionen kendes.

For Hundens Vedkommende antager *Pitts* (107), at de betydelige Variationer, der hos dette Dyr findes i den renale Blodgennemstrømning og den glomerulære Filtration, skyldes Variationer i saavel Vas afferens som Vas efferens Tonus, dog saaledes, at Variationer i Vas efferens var de væsentligste. Hvorvidt der hos Hunden indtræder Filtrationsligevægt i Glomeruli, kan ikke afgøres.

Hos Sæler fandt *Hiat og Hiat* (58), at Variationer i den glomerulære Filtration og den renale Gennemstrømning forløber parallelt, og de antager, at dette skyldes samtidige Variationer i Vas afferens og Vas efferens Tonus.

Tubulær Reabsorption.

Naar Ultrafiltratet forlader den bowmanske Kapsel og passerer ind i Tubulis Lumen, antager vi, at det indeholder alle Blodets frit filtrable Bestanddele i samme Koncentration som Plasmaets Vandfase; under Passagen af Tubuli undergaar Ultrafiltratet betydelige Ændringer. En Transport af Stoffer fra Tubulis Lumen til det peritubulære Blod og omvendt er nu mulig, og det er i Tubuli, at alle Nyrens energetiske Processer udføres.

Efter *Rehbergs* (114) Nyrefunktionsteori sker der i Tubuli en aktiv Reabsorption af »Tærskelstofferne«, d. v. s. Stoffer, der, saalænge deres Koncentration i Plasmaet og dermed i Ultrafiltratet holdes under en bestemt Koncentration, Tærskelværdien, reabsorberes praktisk taget fuldstændigt (Glukose, Aminosyrer, Ascorbinsyre, Fosfat, Klorid o. fl.), medens »ikke-Tærskelstofferne« antages at vandre fra Tubulivædsken til det peritubulære Blod ved Diffusion (Urinstof). Denne Diffusions Størrelse vil være bestemt af Koncentrationsforskellen mellem Tubulivædsken og Blodet og af Cellernes Permeabilitet for det paagældende Stof.

Gennem Arbejder af *Shannon* (136), *Pitts* (105), *Pitts og Alexander* (108), *Selkurt* (125) og flere over Tærskelstoffernes Reabsorption er der kastet nyt Lys over dette Afsnit af Nyrens Fysiologi. I Kapitel 2 skal jeg komme nærmere ind paa disse Forhold.

En exakt Bestemmelse af, hvor i Tubuli Reabsorptionen af Ultrafiltratets forskellige Bestanddele finder Sted, er kun mulig, hvor man hos det levende Dyr har kunnet tage Punktater direkte fra Tubulis Lumen. Ved saadanne Undersøgelser har *White og Schmitt* (177) vist, at Glukose hos Slinger reabsorberes i Nephronens øverste tubulære Afsnit. Hos Frøer og Slinger fandt *Walker og Hudson* (163), at Ultrafiltratet — taget fra Glomeruluskapslen — havde samme reducerende Evne som deproteiniseret Plasma. Under Filtratets Passage gennem Tubulis Hovedstykke faldt den reducerende Evne til Værdier omkring Nul. Dette er en Følge af Glukosereabsorptionen. Disse Forskere fandt

tillige, at Nephronens glukosereabsorberende Evne udelukkende er knyttet til dette Afsnit. Hos Marsvin og Rotter har *Walker, Bolt, Oliver og Mac Dowell* (160) ved direkte Punktur af Tubuli fundet, at Glukose og ca. 80 pCt. af Vandet reabsorberes i Tubulis Hovedstykke, medens Klorid først reabsorberes længere distalt.

Antageligt ca. 80—90 pCt. af det filtrerede Vand reabsorberes i Tubulis Hovedstykke, den »obligatoriske« Vandreabsorption (144), medens en større eller mindre Del af de resterende 10 pCt. reabsorberes længere distalt, den »fakultative« Vandreabsorption; man antager, at denne finder Sted i Overgangsstykket (den tynde Gren af den henleske Slynge), en Anskuelse, der bygger paa, at Dyr, hvor denne Del af Nephronet mangler, ikke kan udskille hypertonisk Urin, *Burgess, Harvey og Marshall* (13).

Af det filtrerede Urinstof diffunderer ca. 40—50 pCt. tilbage til det postglomerulære Blod, men Variationer fra 0—100 pCt. er iagttaget hos Hund (166).

Efter *Shannon* (131), *Dole* (25), *Goldring og Chasis* (39) finder denne Tilbagediffusion Sted samtidig med den »obligatoriske« og »fakultative« Vandreabsorption, og den absolutte Mængde Urinstof, der reabsorberes, vil afhænge af den »fakultative« Vandreabsorptions Størrelse. Med stigende Diurese stiger Urinstofudskillelsen.

Tubulær Sekretion.

Som nævnt fandt *Heidenhain* (52), at Farvestoffet Indigokarmin udskiltes ved tubulær Sekretion. Rigtigheden heraf er vel senere betvivlet af Tilhængere af Filtrations-Reabsorptionsteorien, men gennem et stort Antal Arbejder er Heidenhains Iagttagelser blevet bekræftet. Til disse Arbejder er dels anvendt Farvestoffer, dels Kreatinin og i nyere Tid i stor Udstrækning jodholdige Kontraststoffer.

Som Bevis for, at et Stof udskilles ved tubulær Sekretion, har man anvendt dets Udskillelse hos aglomerulære Fisk, *Shannon* (134). Det er dog næppe tilladeligt, da den aglomerulære Nyre ogsaa udskiller Stoffer, der hos glomerulære Dyr udskilles ved Filtration. Man har ligeledes i betydelig Udstrækning anvendt Perfusionsforsøg med Frønyrer, idet man benytter sig af dennes dobbelte Karforsyning. Gennem *venae portae renalis* kan det peritubulære Kapillærnet perfunderes, og man mente saaledes at kunne udelukke glomerulær Filtration.

Richards og Walker (118) har imidlertid vist, at denne Slutning ikke var rigtig, idet der kan passere Blod fra Venae portae renalis til det arterielle Kredslob — til Glomeruli.

Forsøg, der er udført af denne Art, tyder dog paa, at tubulær Sekretion kan finde Sted i Frønyren. Disse Forsøg er udførligt refereret af *Shannon* (134) og *Røjel* (122).

Et virkeligt Bevis for tubulær Sekretion af legemsfremmede Stoffer hos Pattedyrene er først ført af *Marshall* og Medarbejdere. *Marshall og Vichers* (90) viste, at Fenolrødt i Plasmaet var til Stede dels i en fri filtrabel Form og dels i en proteinbunden ikke filtrabel Tilstand. De viste tillige, at den Mængde Fenolrødt, der hos en Hund blev udskilt i Urinen i Tidsenheden, var større end den Mængde filtrerbart Fenolrødt, der havde staaet til Raadighed for Filtrationsprocessen, hvis man antog den renale Blodgennemstrømning til ca. 5 cc pr. Minut pr. Gram Nyre, og at højest 50 pCt. af Plasmaet kunde filtreres fra i Glomeruli. Denne Iagttagelse kunde ikke forklares efter Filtrations-Reabsorptionsteorien. *Marshall og Crane* (89) fandt, at Udskillelsen af Fenolrødt ikke steg proportionalt med Plasmakoncentrationen. *Edwards og Marshall* (26) fandt ved direkte Iagttagelse af Nephronernes Hovedstykke hos Rotter og Frøer efter intravenøs Injektion af Fenolrødt, at dette var til Stede i høj Koncentration i Cellerne. *Gersh* (38) viste hos Kaniner, at ved et Blodtryk paa 20—30 mm Hg, hvor Ultrafiltrationen er ophørt, optages Fenolrødt i Hovedstykkets Celler, medens det ikke kunde paavises i Tubulis Lumen. Hvorfor han antager, at Stoffet udskilles af Tubulicellerne.

Hos Fugle, hvor Urinsyren er det væsentligste Endeprodukt fra Proteinstofskiftet, fandt *Shannon* (132), at indtil 90 pCt. af dette Stof udskilles ved tubulær Sekretion.

Efter at det er blevet muligt ved Hjælp af Kreatinin eller Polysakkaridet Inulin at bestemme den glomerulære Filtration, er Tilstedeværelse af den tubulære Sekretion yderligere bestyrket. Ved samtidig paa Hund at bestemme den glomerulære Filtrations Størrelse (Inulin-clearance) og Fenolrødtudskillelsen, fandt *Shannon* (129), at Fenolrødtudskillelsen ved lave Plasmakoncentrationer var næsten det dobbelte af, hvad man maatte forvente, hvis Fenolrødt kun udskiltes ved glomerulær Filtration. Det er senere vist, at en Række jodholdige Kontraststoffers Udskillelse (Diodrast, Hippuran m. fl.) baade hos

Mennesker og Hunde sker saa hurtigt, at disse Stoffer praktisk taget fjernes fuldstændigt fra Plasmaet under dettes Passage gennem Nyren.

Finkelstein, Aliminosa og Smith (33) viste, at p-Oxyhippursyre, p-Amino-hippursyre og p-Acetamino-hippursyre udskilles ved samme Mekanisme som Diodrast og Hippuran (3:5 dijodo-4 pyridon-N-acetate-diethanolamin og Natrium-o-jodohippurat). Tillige har *Lundquist* (82) vist, at Udskillelsen af p-Aminobenzosyre, Sulfathiazol og Sulfamethylthiodiazol kun kan forklares udfra Antagelsen af en aktiv Proces, en tubulær Sekretion. For Penicillinets Vedkommende er det ligeledes vist, at Udskillelsen gennem Nyren sker saa hurtigt, at dette ikke kan forklares ved Filtrations-Reabsorptionsteorien, *Rammelkamp og Bradley* (113). *Jensen, Møller og Overgaard* (67) fandt, at ca. 80 pCt. af injiceret Penicillin blev udskilt ved tubulær Sekretion. Der kan derfor ikke længere herske Tvivl om, at en Række legemsfremmede Stoffer udskilles paa denne Maade.

Spørgsmaalet bliver herefter: Hvilken fysiologisk Betydning har en saadan tubulær Sekretion, hvilke Stoffer præformerede i Blodet udskilles ved en saadan Sekretionsproces?

Det synes uforstaaeligt, at Pattedyrenes Nyre skulde være i Besiddelse af en saa effektiv sekretorisk Evne, uden at denne skulde have fysiologisk Betydning ogsaa under normale Forhold.

Den tubulære Sekretions Værdi for de aglomerulære Fisk er indlysende.

Skulde Fuglene udskille Urinsyre udelukkende ved glomerulær Filtration, maatte denne Proces øges til den 10—16 dobbelte, for at Plasmakoncentrationen kunde holdes paa samme Niveau, *Shannon* (132).

Ved den tubulære Sekretion opnaas en langt mere effektiv Rensning af Blodet end ved den glomerulære Filtration. Udfra en teleologisk Opfattelse laa det da nær at slutte, at saadanne Stofskifteprodukter, der var skadelige for Organismen, udskiltes ved saavel Filtration som Sekretion. En saadan Opfattelse er da ogsaa fremsat af *Shannon* (134) og senere af *Lundquist* (82); denne sidste antager som Arbejdshypotese, at aromatiske monovalente Syrer aktivt seceres af Nyrens Tubuli. Han gør samtidigt opmærksom paa, at Organismen detoxificerer legemsfremmede Stoffer under Omdannelse til Syrer. En saadan Udskillelse af Detoxifikationsprodukter ved tubulær Sekretion er af *Sperber* (153) vist hos Fugle.

En særlig Interesse er knyttet til Udskillelsen af Kreatinin, idet dette Stofs Udskillelse, saavel i den humane Klinik som i den experimentelle Nyrefysiologi, i betydelig Grad har været anvendt som et Maal for den glomerulære Filtration. Antager man, at Inulin-clearance er et Udtryk for den glomerulære Filtration hos Mennesket og alle hidtil undersøgte Pattedyr, viser det sig, at tilført Kreatinin (exogent Kreatinin) hos Mennesker og visse Abearter har højere Koncentrationsindeks, hvilket tyder paa en tubulær Sekretion.

Udfra Filtrations-Reabsorptionsteorien antog *Rehberg* (114), at Kreatinin udskiltes ved Filtration og ikke reabsorberedes.

Senere Arbejder tyder imidlertid stærkt paa, at tilført (exogent) Kreatinin foruden ved glomerulær Filtration hos Mennesker ogsaa udskilles ved tubulær Sekretion. Saaledes fandt *Shannon* (127) Kreatininclearance hos Mennesker større end Inulin-clearance, hvilket sidste han antog som et Maal for den glomerulære Filtrations Størrelse (se Kapitel 2); ligeledes fandt han, at Kreatininudskillelsen aftog relativt, d. v. s. Kreatininudskillelsen var ikke en retliniet Funktion af Plasma-koncentration, hvilket var at vente, saafremt der var Tale om en ren Filtrationsproces.

Senere Undersøgelser har vist, at Nyrens Udskillelismaade for udefra tilført Kreatinin og Kreatinin præformeret i Organismen (endogent Kreatinin) næppe er den samme. Flere Forskere har saaledes fundet, at endogent Kreatinins Udskillelse er et sandsynligt Udtryk for den glomerulære Filtrations Størrelse, *Findley* (32), *Steinitz og Türkand* (155).

Shannon og Ranges (139) fandt, at Kreatininclearance var højest ca. 1 Time efter en peroral Indgift af Kreatinin, i de følgende Timer aftog den gradvis. De tyder dette derhen, at det exogene Kreatinin undergaar en Forandring, der nedsætter eller umuliggør dets tubulære Sekretion. At denne Nedsættelse ikke indtræder efter intravenøs Injektion af Kreatinin, antager de er en Følge af, at Kreatininet her ikke i saa lang Tid er underkastet Paavirkning i Organismen.

Hos Hunde fandt *White og Monaghan* (175), *van Slyke, Hiller og Miller* (141), *Shannon* (130, 128) og *Richards og Medarbejdere* (119), at Kreatinin og Inulin-clearance var af samme Størrelsesorden og antageligt et Udtryk for den glomerulære Filtrations Størrelse.

Regulation af den renale Blodgennemstrømning.

Værdien af de Undersøgelsesmetoder, der nu anvendes i den experimentelle Nyrefysiologi, afhænger for en stor Del af, om den oprindelige bowmanske Opfattelse af Nyrekarsystemets Arkitektur kan opretholdes. *Bowman* (10) antog, at Blodet, før det naaede det peritubulære Kapillarnet, havde passeret gennem det glomerulære. En Række Forskere har senere hævdet, at dette ikke er rigtigt, men at en større eller mindre Blodmængde gennem ekstraglomerulære Blodbaner kan ledes udenom Glomeruli.

Tilstedeværelsen af non-glomerulære Arterioli i Nyren er først beskrevet af *Ludwig* (81) og *Isaacs* (65). Tillige er der af en Række Forskere, hvoriblandt *Golubew* (41) og *Dehof* (24) og i nyeste Tid *Spanner* (152), beskrevet direkte arterio-venøse Anastomoser saavel i Nyrens Parenchym som i Nyrekapslen. Tilstedeværelsen af saadanne Anastomoser i Nyreparenchymet betvivles imidlertid stærkt af en Række Forskere, hvoriblandt *Hou Jensen* (63) og *v. Möllendorf* (97). *Hou Jensen* betragter de af *Golubew* paaviste Anastomoser som Kunstprodukter, og *v. Möllendorf* betragter dem som Anormaliteter.

Senere Arbejder af *Spanner* (152) 1937 har givet Spørgsmaalet fornyet Aktualitet. *Spanner* paaviste arteriovenøse Anastomoser i sinus renalis i Medulla og i Capsula renis. *Trueta og Medarbejdere* (158) har forsøgt at paavise de af *Spanner* beskrevne Anastomoser, men det er ikke lykkedes dem, hvorfor de betragter de arterio-venøse Anastomoser som rene Undtagelser, hvis de overhovedet findes. Samme Forskere antager, at *Ludwigs* Arterioli og *Isaacs* Kapillærer samt *Arteriae rectae verae* ikke er normalt forekommende Kar, men udvikles som Følge af en Degenerationsproces i Glomeruli, forløbende saaledes at først en enkelt Glomeruluslynge dilateres stærkt og danner en Kortslutning af Vas afferens og Vas efferens, hvorefter Glomerulus gaar til Grunde, og Vas afferens, det dilaterede Kapillær og Vas efferens følgelig fremtræder som eet Kar.

Hvor stor Betydning et eventuelt ekstraglomerulært Kredsløb har under normale fysiologiske Forhold, er vanskeligt at afgøre, men nogen større Betydning maa anses for tvivlsom. Under patologisk anatomiske Forandringer i Nyreparenchymet kan Udviklingen af saadanne Blodpassager muligvis have en væsentlig Betydning for Nyrefunktionen, *Loomis* (79) og *Loomis og Jett-Jacksom* (80).

Spanner (152) antager, at de arterio-venøse Anastomosers vigtigste Betydning er den, at Blodet gennem disse ledes udenom ikke fungerende Nephroner. Hvorvidt saadanne inaktive Nephroner normalt forekommer i Pattedyrnyren, er ikke endeligt klarlagt.

Hos Frøer har *Richards og Schmidt* (117), *Bieler* (7), *White* (171), *Forster* (36) m. fl. vist, at ikke alle Glomeruli er aktive samtidigt, og at man i den enkelte Glomerulus kan se Variationer i Antallet af aabne Slynger. Hos Pattedyr er en saadan intermitterende Funktion af Nephronet vist ved intravital Farvning, beskrevet af *Khanolkar* (73), *Hayman og Starr* (51) og *Moore og Lukianow* (96) paa Kaniner. Sidstnævnte Forskere fandt, at der i normale Kaninnyrer var ca. 60 pCt. «aktive» Glomeruli; efter Nephrectomi steg Antallet næsten 100 pCt. Paa Hund fandt *Milovidow* (94), at normalt ca. 30 pCt. af Glomeruli var aktive, men en Nephrectomi medførte en Forøgelse af disses Antal til ca. 60 pCt. *White* (172) har ikke kunnet bekræfte disse Forskeres Resultater. Han fandt ved Undersøgelser paa Hunde og Kaniner efter intravital Farvning med Blæk intet Bevis for Tilstedeværelsen af intermitterende glomerulær Funktion under normale fysiologiske Forhold. Han udelukker dog ikke Muligheden af, at dette kan være Tilfældet under særlige Forhold (Hæmorrhagi, forhøjet Adrenalinsekretion). *Trueta og Medarbejdere* (158) meddeler, at de paa Grundlag af deres angiografiske Undersøgelser over Blodfordelingen i Nyren maa skelne mellem en cortical (større) Blodpassage gennem de corticale Glomeruli og en medullær (mindre) Passage gennem de juxtamedullære Glomeruli. De paaviste betydelige anatomiske Forskelle i disse Passagers Bygning. Vas efferens fra de corticale Glomeruli var af langt mindre Diameter end Vas efferens fra de juxtamedullære Glomeruli. Disse sidste havde i mange Tilfælde en større Diameter end Vas afferens. Forholdet var især fremtrædende hos Kaniner, men kunde ogsaa paavises hos andre Pattedyr samt Mennesker. Disse Forskere fandt, at Størstedelen af Nyrens Minutvolumen under normale Forhold strømmer gennem den corticale Blodpassage, medens en relativ lille Mængde løber gennem den medullære Passage. De gør samtidig opmærksom paa den betydelige morphologiske Forskel paa Nephroner hørende til den corticale Blodpassage (kort Overgangsstykke) og Nephroner hørende til den juxtaglomerulære Type (langt Overgangsstykke) og antyder Muligheden af, at disse Nephroner ikke har samme funktionelle Betydning.

Ved Irritation af den perifere Ende af Nervetraade i Nyrearteriens Adventitia eller ved Behandling med Adrenalin eller Pituitrin kunde den renale Blodgennemstrømning ledes fra det corticale Kredsløb til det medullære.

De fremsætter den Formodning, at Pitressinets antidiuretiske Virkning skyldes en Omstilling af Nyrefunktionen fra det corticale til det medullære System, hvilket skulde øge Muligheden for Vandreabsorption, saafremt denne sker i den tynde Del af den henleske Slynge.

Truetas og Medarbejderes banebrydende Undersøgelser, der for Størstedelen er udført paa Kaniner, har vist, at der under visse Forhold kan ske en Omstilling af Nyrens Blodgennemstrømning fra perifert beliggende Blodbaner til mere centralt beliggende Bane. Hvorvidt dette gælder for alle Pattedyr, og hvor stor Betydning det har for de normalfysiologiske Forhold, kan vel endnu ikke afgøres. Deres Arbejde har ikke rokket ved den oprindelige Bowman'ske Opfattelse, at alt Blod, der passerer Tubuli, i Forvejen har passeret Glomeruli, idet de ikke finder ekstraglomerulære Blodbaner i den normale Nyre, hvilket understøtter *Hou Jensens* (63) og *v. Möllendorfs* (97) Anskuelser.

Peters (102) og senere *Zimmerman* (184) har fundet, at en Slynge af Mellemstykket (distale Tubuli) lægger sig op til Karpolen, til Vas afferens. Paa Kontaktstedet fandt de, at Tubulusepitheliet var ændret fra kubisk Epithel til cylindrisk Epithel. Dette Kontaktsted er af *Zimmermann* benævnt: »Macula densa«. I Vas afferens Væg fandt *Oberling* (99) og senere *Goormaghtigh* (42), at der omkring Tunica media i Menneskets Nyre laa nogle store polygonale, epitheloide Celler med fint granuleret Plasma. Hvorvidt disse Celler er identiske med *Zimmermans* (184) »Polkissen« — Celler eller udviklede fra disse, er ikke afgjort. Det er imidlertid af *Goormaghtigh* (43) vist, at de epitheloide Celler forekommer i betydeligt Antal omkring Vasa afferentes i den ischæmiske Hundenyre.

Goormaghtigh har fremsat den Formodning, at »macula densa« var Del af en Regulationsmekanisme, gennem hvilken den glomerulære Blodgennemstrømning og dermed ogsaa Filtrationen blev reguleret af den tubulære Urins Sammensætning. Tillige antager *Goormaghtigh* (45, 44), at de epitheloide Celler, som han kalder »det juxtaglomerulære Apparat«, udskiller Enzymet Renin, et Stof, der vel ikke i sig selv virker blodtryksforhøjende, men som ved Paavirkning af et Pro-

teinstof i Blodet, Hypertensinogen, frigør et Stof med vasokonstriktorisk Effekt, Hypertensin. *Braun-Menendez* (11-12).

Dels ved sin universelle og dels ved sin lokale Virkning paa Vasafferens vil Hypertensin forhøje det effektive Filtrationstryk i Glomeruli, hvorfor den glomerulære Filtration øges, og Forholdet glomerulær Filtration/renal Plasmagennemstrømning (Filtrationsfraktionen) stiger.

Paa Grundlag af foranstaaende kan følgende Muligheder for Ændringer i den renale Blodgennemstrømning tænkes:

1. Alle Nephroner fungerende, Blodgennemstrømningen bestemmes da af Blodtrykket og Modstanden i Vasafferens og Vasafferens.
2. Alle Nephroner fungerende, men Tilstedeværelse af arterio-venøse Anastomoser. Blodgennemstrømningen bestemmes da foruden af ovenstaaende ogsaa af de arteriovenøse Anastomosers Kontraktionsgrad.
3. Intermitterende fungerende Nephroner. Blodgennemstrømningen bestemmes da af Antallet af aktive Nephroner, Modstanden i disse, Blodtrykket og Modstanden i de arterio-venøse Kortslutninger.
4. Tilstedeværelsen af et corticalt og et medullært Kredsløb. Blodgennemstrømningen reguleres ved Fordelingen mellem disse to Systemer.

Paa Grundlag af disse Muligheder skal de Forsøgsresultater, der er beskrevet i de følgende Kapitler diskuteres.

KAPITEL II.

Bestemmelse af Nyrens Partialfunktioner.

Clearancebegrebet.

Undersøgelse af Nyrefunktionen ved Bestemmelse af Nyrens Clearance er først gennemført af *Mc. Intosch, Møller og van Slyke* (91). Efter disse Forskere kan Clearance for et vilkaarligt Stof defineres som det Blod- eller Plasmavolumen, hvori den i en Tidsenhed i Urinen udskilte Mængde af det paagældende Stof har været opløst. *Mc. Intosch* og Medarbejdere anvendte Urinstof til Clearancebestemmelserne, senere har talrige andre Stoffer været anvendt. For et vilkaarligt Stof kan Plasmaclearance udtrykkes saaledes:

$$\text{Clearance} = \frac{\text{Koncentration i Urin} \times \text{Urinudskillelse pr. Min.}}{\text{Koncentration i Plasma}}$$

For Stoffer, der fjernes fuldstændigt eller praktisk talt fuldstændigt fra Blodet ved en enkelt Passage af Nyren (*Diodrast*), er Forholdet meget enkelt. Antager vi, at Plasmakoncentrationen af Stoffet er x mg pr. 100 cc Plasma, og der pr. Minut udskilles $3x$ mg i Urinen, maa disse have været opløst i 300 cc Plasma.

For Stoffer, der kun fjernes fra Plasmaet ved Ultrafiltration (*Kreatinin* og *Inulin*) og ikke reabsorberes eller diffunderer tilbage til det peritubulære Blod, vil Clearance være Udtryk for den glomerulære Filtrations Størrelse. For saadanne Stoffer maa Clearance være uafhængig af Plasmakoncentrationen, og den i Urinen udskilte Mængde være ligefrem proportional med Plasmakoncentrationen. Da der er Tale om en ren Filtrationsproces, faar vi $F_c = P_c$, hvor F_c er Koncentrationen af Stoffet i Ultrafiltratet og P_c Koncentrationen i Plasmaets Vandfase.

Den filtrerede Mængde pr. Minut bliver da $F_c \times U_m$, hvor U_m er Ultrafiltratmængden pr. Minut. Da dette Produkt under de ovennævnte Forudsætninger udskilles kvantitativt i Urinen, faar vi $F_c \times U_m = U_c \times D$ og endvidere $U_m = U_c \times D/P_c$, hvor U_c er Stoffets Koncentration i Urinen og D Urinudskillelsen pr. Minut.

Hvis intet andet angives, forstaas ved Clearance nu i Almindelighed Plasmaclearance. Ønsker man ud fra Plasmaclearance at bestemme Totalblodclearance, kan dette gøres, naar de udtagne Blodprøvers Celle-volumen er bestemt ved Hjælp af Hæmatokrit.

$$\text{Totalblodclearance} = \frac{\text{Plasmaclearance}}{100 \div \text{Blodets Cellevolumen}}$$

Hvis et Stofs Clearance er højere end den glomerulære Filtration (Kreatinin—Inulinclearance), maa en Udskillelse ved en tubulær Sekretion antages. Under disse Forhold vil den i Urinen udskilte Mængde af Stoffet ikke stige proportionalt med stigende Plasmakoncentrationer, men gradvis aftage (se senere). Kendes den glomerulære Filtration og Stoffets filtrerbare Plasmakoncentrations Størrelse, kan den filtrerede Mængde beregnes. Er tillige den i Urinen udskilte Mængde bestemt, beregnes den secernerede, idet:

$$\text{secerneret} = \text{udskilt} \div \text{filtreret}.$$

Er Clearance for et Stof mindre end den beregnede filtrerede Mængde af Stoffet, maa der have fundet en tubulær Reabsorption eller Diffusion Sted. Den reabsorberede Mængde vil da være:

$$\text{reabsorberet} = \text{filtreret} \div \text{udskilt}.$$

Den glomerulære Funktion.

Med *Rehbergs* (114) og *Holten og Rehbergs* (62) Indførsel af Kreatininclearance i Nyrefysiologien blev det muliggjort at bestemme en enkelt af Nyrens Partialfunktioner, den glomerulære Funktion, Filtrationen. Rehberg antog, at Kreatinin kun udskiltes ved Filtration og ikke reabsorberedes i Tubuli. For Hund, Kat, Sæl og Frøers Vedkommende har senere Undersøgelser ogsaa sandsynliggjort, at Kreatininclearance hos disse Dyr er et Maal for den glomerulære Filtration.

Undersøgelser af amerikanske Forskere tyder imidlertid paa, at Kreatinin hos Mennesker og visse Aber delvis udskilles ved tubulær Sekretion (127). Disse Undersøgelsers Rigtighed bestrides imidlertid stærkt af *Ekehorn* (29), der stadig anser Kreatininclearance som et Udtryk for den glomerulære Filtrations Størrelse hos Mennesker.

Richards, Westfall og Bott (120) og *Shannon og Smith* (140) fandt i Polysakkaridet Inulin et Stof, hvis Clearance ogsaa hos Mennesket maa antages som et Maal for den glomerulære Filtration. Denne Opfattelse bygger paa følgende Undersøgelsesresultater: *Hendrix, Westfall og Richards* (54) har ved Punktur af Glomeruli hos Frøer direkte paavist, at Ultrafiltratet indeholder Inulin i samme Koncentration som Plasmaets Vandfase. *Shannon* (126) fandt, at Inulin ikke udskilles hos aglomerulære Fisk. *Miller, Alving og Rubin* (93) viste hos Mennesker og *Shannon* (128) hos Hund, at Inulinclearance er uafhængig af Plasmakoncentrationen, hvilket ikke er Tilfældet med Stoffer, der delvis udskilles ved tubulær Sekretion. At Inulinet ikke reabsorberes i Tubuli er sandsynliggjort dels gennem dets høje Molekylvægt og dels gennem det Forhold, at Xylose, Glukose og Inulinclearance under Florizinblo-kade af Tubuli har samme Størrelse. *Shannon* (128, 133).

Et virkeligt fyldestgørende Bevis for, at Inulinclearance er et exakt Udtryk for den glomerulære Filtrations Størrelse hos Pattedyrene, er ikke ført, Analogislutninger fra Frønyren er næppe tilladelige, naar man betænker den anatomiske og fysiologiske Forskel, der er paa Frønyren og Pattedyrnyren. Det er dog ikke hidtil lykkedes at paavise noget Forhold, der kunde tyde paa, at Inulin udskilles paa anden Vis.

Hos Hunde er Inulinclearance og Kreatininclearance af samme Størrelse, hvorfor det antages, at saavel Inulin som Kreatinin udskilles ved Filtration, og at der ikke finder nogen tubulær Sekretion eller nogen passiv eller aktiv Tilbagereabsorption Sted, *Shannon* (133, 130), *Richards, Westfall og Bott* (119).

Clearancebestemmelser med disse Stoffer maa derfor formodes at være et Maal for den glomerulære Filtrations Størrelse.

Den renale Plasmagennemstrømning.

Saafermt det var muligt samtidigt at følge Inulin- eller Kreatininkoncentrationen i Nyrearterieblod og Nyreveneblood, kunde disse Stoffer foruden til Bestemmelse af den glomerulære Filtration ogsaa benyttes

til Bestemmelse af den renale Blodgennemstrømning. Denne vil være

$$\frac{\text{Totalblodclearance}}{\text{renale Extraktion}}$$

hvor den renale Extraktion er udtrykt ved:

$$\frac{\text{Arteriekoncentration} \div \text{Nyrevenebloodkoncentration}}{\text{Arteriekoncentration}}$$

multipliseres dette Forhold med 100 faas Extraktionsprocenten. Da Nyrevenebloodskoncentrationen ikke lader sig bestemme umiddelbart, kan Clearance kun give et exakt Udtryk for den renale Blodgennemstrømning, saafremt det til Clearance anvendte Stof fjernes fuldstændigt fra Blodet under Passagen af Nyren og ikke nedbrydes eller aflejres i denne. Hvis det paagældende Stof ikke optages af de røde Blodlegemer, eller saafremt dette sker, ikke afgives af Blodlegemerne under Blodets Passage af Nyren, vil Stoffets Plasmaclearance være et Udtryk for den renale Plasmagennemstrømning.

Skal Stoffet fjernes fuldstændigt fra Blodet under Nyrepassagen, maa det foruden ved den glomerulære Filtration udskilles ved en aktiv Cellevirksomhed, ved en tubulær Sekretion. *Elsom, Bott og Landis* (30) og *Elsom, Bott og Shiels* (31) fandt ved Undersøgelser udført paa Hunde, at forskellige jodholdige Kontrastoffers Clearance (Diodrast, Hippuran) var væsentlig højere end Kreatininclearance. Ved høje Plasmakoncentrationer, ca. 70 mg pCt. J, var disse Stoffers Clearance af samme Størrelsesorden som Kreatininclearance, men ved lavere Plasmakoncentrationer, under 20 mg pCt., fandt disse Forskere, at Diodrastclearance steg med faldende Plasmakoncentrationer, og ved Værdier paa ca. 10 mg pCt. Plasmajod og derunder var fra 2—4 Gange saa høje som Kreatininclearance, medens Hippuranclearance under samme Forhold steg til lidt over det dobbelte af Kreatininclearance Størrelse. De antog derfor, at disse Stoffer udskilles baade ved glomerulær Filtration og ved tubulær Sekretion.

Smith, Goldring og Chasis (146) har paa Mennesker undersøgt Diodrast- og Hippuranclearance. De finder, at Diodrastclearance er lidt højere end Hippuranclearance, og at disse Stoffer ved Plasmakoncentrationer under 5 mg pCt. giver konstante Clearanceværdier, der er ca 5—6 Gange Inulinclearance. De antager, at disse Stoffer ved saa-

danne lave Plasmakoncentrationer fjernes fuldstændigt fra Blodet ved en enkelt Passage af Nyren og derfor bliver et Maal for den renale Blodgennemstrømning.

Efter de ovenfor citerede Arbejder skulde der være en Forskel i Clearanceværdierne for Diodrast og Hippuran. Senere Undersøgelser af *Finkelstein, Alimenosa og Smith* (33) viser imidlertid, at Diodrast, Hippuran og p-Aminohippursyre hos Mennesker giver identiske Clearanceværdier.

Den Diodrast (Hippuran) Plasmakoncentration, hvor Clearance begynder at aftage, benævnes af *Smith og Medarbejdere* (146) »the self-depression limit«. Hos Hunde fandt *White* (173), at denne laa ved Plasmakoncentrationer paa ca. 13 mg pCt. Diodrastjod. Jeg har paa Hunde undersøgt Hippodinclearance Forløb ved varierende Plasmajodkoncentrationer. Resultatet af disse Forsøg er vist i Fig. 1 og Tabel 1.

Det fremgaar af disse Undersøgelser, at »the selfdepression limit« for Hippodin hos fastende Hunde ligger ved ca. 6,5 mg Hippodinjod

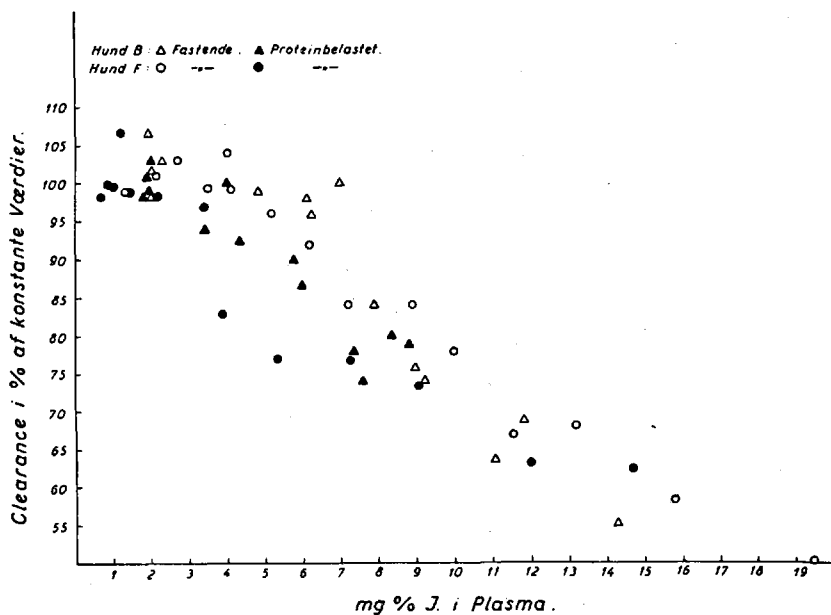


Fig. 1. Hippodinclearances Afhængighed af Plasmakoncentrationen.

pr. 100 cc Plasma. Under Proteinbelastning, der fremkalder en meget betydelig Stigning af Nyrefunktionen, ligger »the selfdepression limit« lavere (ved ca 4 mg pCt.). Fig. 1 og Tabel 1.

White fandt tillige, at den renale Extraktion for Diodrast ikke var 100 pCt., men kun ca. 74 pCt. Forsøgene blev udført paa Hunde med transplanteret Nyre.

Lignende Undersøgelser er foretaget af *Corcoran, Smith og Page* (19), der fandt, at den renale Extraktionsprocent var ca. 84 ved Plasmadiodrastkoncentrationer under 5 mg pCt. Medtager man af Whites Materiale kun de Forsøg, der er gjort under denne Grænse, vil man se, at hans Materiale grupperer sig omkring en Plasmadiodrast Extraktionsprocent paa ca. 78. For Hundens Vedkommende kan man formentlig regne med en Plasmadiodrast Extraktion paa 80 pCt.

Dette betyder imidlertid ikke, at den renale Plasmagennemstrømning er ca. 20 pCt. større, end Diodrastclearance viser. Under Passagen af Nyren vil de røde Blodlegemer afgive Diodrast til Plasmaet, hvilket vil nærme Diodrastclearance til Værdien for den renale Plasmagennemstrømning.

White og Heinbecker (174) fandt den renale Plasmagennemstrømning hos Hunden lig Diodrastclearance $\times 1,2$, medens *Corcoran, Smith og Page* (19) angiver, at Diodrastclearance skal multipliceres med 1,15 for at give Plasmagennemstrømningen.

Filtrationsfraktionen.

Ved Filtrationsfraktionen (F. F.) forstaar vi den Fraktion af den renale Plasmagennemstrømning maalt ved Diodrast, Hippodineclearance, der filtreres fra under Filtrationen i Glomeruli maalt ved Inulin-clearance.

Filtrationsfraktionens Størrelse vil, som det fremgaar af foranstaaende, være bestemt af det effektive Filtrationstryks Størrelse. Saa fremt Blodtryk og Blodets kolloidosmotiske Tryk ikke ændres, maa vi antage Filtrationsfraktionen reguleret gennem Vas afferens og Vas efferens Kontraktionsgrad. En Formindskelse af Vas efferens Lumen eller en Dilatation af Vas afferens vil øge Filtrationsfraktionen, omvendt vil en Formindskelse af Vas afferens Lumen eller en Dilatation af Vas efferens — eller begge Dele — nedsætte Filtrationsfraktionen.

Korrigeret for den ufuldstændige Plasmaextraktion bestemmes den procentiske Filtraktionsfraktion:

$$\text{F. F. pCt.} = \frac{\text{Inulinclarence} \times 100}{\text{Diodrastclarence} \times 1,2}$$

I Litteraturen er der dog oftest ikke korrigeret for den ufuldstændige Plasmaextraktion, men Filtrationsfraktionen er kun angivet ved Forholdet Inulinclarence/Diodrastclarence.

Hos Hund fandt *White og Heinbecker* (174) Filtrationsfraktionen til ca. 20 pCt., varierende fra 18—40 pCt. *Corcoran og Page* (18) 30 pCt., *Bing* (8) 28—39 pCt. (ukorrigeret) og *Alper og Lilienthal* (2) 36—46 pCt. (ukorrigeret) henholdsvis før og efter Proteintilførsel. *Smith, Goldring og Chasis* (146) fandt hos Mennesker Filtrationsfraktionen med Diodrast til ca. 17 pCt., med Hippuran til ca. 19 pCt. *Smith* (144) angiver Filtrationsfraktionen hos Mennesker til 20 pCt. og hos Hund til 36 pCt.

Den maksimale tubulære Kapacitet.

Tubulis sekretoriske Kapacitet.

Som nævnt i det foregaaende Afsnit fandt *Smith, Goldring og Chasis* (146), at Diodrastclarence aftager, naar Koncentrationen af Diodrastjod stiger over en vis Grænse, »the selfdepression limit«. Under denne Grænse vil Udskillelsen af Diodrast i Urinen være en retliniet Funktion af Plasmakoncentrationen, medens denne Proportionalitet ophører, naar Grænsen overskrides, samtidig stiger Koncentrationen af Diodrastjod i Nyrevenebloodet. Bestemmes Ultrafiltratets Størrelse ved Inulinclarence eller Kreatininclearance samt den filtrerbare, ikke proteinbundne, Fraktion af Plasmadiodrast, som gjort af *Smith og Smith* (149), kan den filtrerede Mængde Diodrast beregnes (filtrerbare Diodrastkoncentration $\times$ Inulinclarence). Bestemmes samtidig den i Urinen udskilte Diodrastmængde, faas den tubulære secernerede Diodrastmængde (Diodrast T) som Differens.

Smith og Medarbejdere (146) fandt, at den Mængde Diodrast, der blev udskilt ved tubulær Sekretion, var en retliniet Funktion af Plasmakoncentrationen, naar denne er under ca. 5 mg pCt. Stiger Koncentrationen derover, aftager den tubulære Udskillelse gradvis for ved en

Plasmakoncentration paa ca. 25 mg pCt. at blive konstant. Denne Størrelse benævner de den maksimale tubulære sekretoriske Kapacitet, Diodrast Tm. Denne er et kvantitativt Udtryk for Nyrens Sekretionsevne med Hensyn til det paagældende Stof. Den Grænseværdi, hvor Tubulicellernes maksimale Kapacitet er naaet, benævnes af *Hilden* (61) »saturation limit«.

Betragter vi den enkelte Nephron som en funktionel Enhed, og ser vi bort fra Muligheden af en extraglomerulær Blodforsyning til Tubuli, og antager vi tillige, at Blodet efter Passagen af Glomeruli gaar til den samme Nephrons peritubulære Kapillarnet, vil det ses, at den Mængde Diodrast, der tilbydes denne, den tubulære Belastning (Diodrast load), vil være afhængig af saavel Plasmakoncentrationen som af Blodgennemstrømningen og dermed de glomerulære dynamiske Forhold. En Stigning i Filtrationsfraktionen vil tendere til at nedsætte den tubulære Belastning, selv om Plasmagennemstrømningen ikke ændres.

Den enkelte Nephrons »saturation limit« bestemmes af Forholdet tubulær Belastning / tubulær sekretorisk Kapacitet. Naar dette Forhold naaar Værdien 1, maa Nephronens Mætningsgrænse være naaet.

»Selfdepression limit« kan betragtes som den tubulære Belastning, hvorved de første af Nyrens fungerende Nephroner naaar deres Mætningsgrænse, og »saturation limit« som den Belastning, hvor de sidste Nephroner bliver mættede. Da Variationer i den renale Blodgennemstrømning hos Mennesket er smaa, vil »selfdepression limit« og »saturation limit« findes ved ret bestemte Plasmakoncentrationer. Hos Hunden, hvor Variationerne i Blodgennemstrømningen er meget betydelige, vil disse Grænseværdier imidlertid være afhængige af den renale Blodgennemstrømnings øjeblikkelige Størrelse. Disse Grænseværdier bør derfor sættes i Relation til en bestemt fysiologisk Tilstand (Faste — Proteinbelastning).

Afstanden mellem Grænseværdierne vil være desto større jo større Variationer, der er i de enkelte Nephroners sekretoriske Kapacitet, og vil saaledes være et Udtryk for den tubulære Dispersitetsgrad. Havde alle Nephroner samme sekretoriske Kapacitet og samme tubulære Belastning, vilde Udskillelsen af Diodrast i Urinen være en retliniet Funktion af Plasmakoncentrationen, indtil »the saturation limit« var naaet.

Gennem Arbejder udført af *Chasis, Ranges, Goldring og Smith* (14) er det hos Mennesket vist, at betydelige Variationer i den renale Blodgennemstrømning fremkaldt ved Behandling af Forsøgspersonerne med

pyrogen Inulin, hvorved der opstaar en Nyrehyperæmi, ikke forarsager nogen Ændring af den tubulære sekretoriske Kapacitet, maalt med Diodrast Tm.

Tubulis reabsorptive Kapacitet.

For en Række Stoffer, der under Blodets Passage af Nyren ultrafiltrerer i Glomeruli, gælder det, at de praktisk taget forsvinder fra Ultrafiltratet under dets Passage af Tubuli og derfor ikke forekommer i Urinen eller forekommer i denne i lavere Koncentrationer end i Blodet. Er dette Tilfældet, maa vi antage, at de er reabsorberede ved en aktiv Cellevirksomhed. Stiger nu Koncentrationen af saadanne Stoffer i Blodet og dermed i Ultrafiltratet over en vis Grænse, Stoffets Tærskelværdi, vil Udskillelsen i Urinen begynde eller stige. Kendes Stoffets filtrable Plasmakoncentration og Ultrafiltrationens Størrelse (Kreatininclearance — Inulinclearance), kan den tubulære Belastning med de paagældende Stoffer bestemmes. Denne er Kreatininclearance $\times$ Stoffets filtrable Plasmakoncentration. Bestemmes den i Tidsenheden i Urinen udskilte Stofmængde, faas den tubulære reabsorberede Mængde som Differens.

Hæves Plasmakoncentrationen, medens den glomerulære Filtration forbliver konstant, vil den tubulære Belastning øges og ved en bestemt Plasmakoncentration naa en Grænse »saturation limit«, over hvilken den i Tidsenheden reabsorberede Mængde af Stoffet er konstant; denne Størrelse er Nyrens maksimale, tubulære reabsorptive Kapacitet for det paagældende Stof og er et kvantitativt Udtryk for Nyrens Reabsorptionsevne.

Tilstedeværelsen af Tærskelværdien og Mætningsgrænsen for de reabsorptive Processer maa forklares ganske som »the selfdepression limit« og »the saturation limit« for den tubulære Sekretion. Under Afsnittet om Glukose Tm skal de teoretiske Overvejelser, der knytter sig til Glucosereabsorptionen, nærmere beskrives. Tilstedeværelsen af en maksimal, tubulær reabsorptiv Kapacitet hos Hunden er for Glukose vist af *Shannon og Medarbejdere* (136), for Fosfat af *Harrison og Harrison* (50), for Ascorbinsyre af *Ralli, Friedman og Rubin* (112), *Fridman, Sherry og Ralli* (37) og *Selkurt* (125) og for en Række Aminosyrer af *Pitts* (106).

Tilstedeværelsen af en maksimal, tubulær sekretorisk Kapacitet forklarer *Shannon* (134) ved Antagelsen af en Reaktion mellem det Stof,

der skal secernerer, og en cellulær Komponent under Dannelsen af et Komplex, som derefter spaltes, og den cellulære Komponent frigøres.

Hvor store Mængder, der kan udskilles, vil da afhænge af Koncentrationen af den cellulære Komponent og den Hastighed, hvormed Synthesen og Spaltningen af Komplexet foregaar.

Denne Hypothese er af *Shannon og Fisker* (136) senere anvendt til Forklaring af Reabsorptionen i Tubuli.

Simultan Depression.

Indeholder Blodet samtidigt flere Stoffer, der udskilles ved tubulær Sekretion, vil disse Stoffer gensidigt nedsætte hinandens Udskillelse, et Forhold *Hilden* (60) har benævnt »simultan depression«. Dette viste *Smith, Goldring og Chasis* (146) for Diodrast, Hippuran og Phenolrødt; *Finkelstein og Medarbejdere* (33) for p-Aminohippursyre og Diodrast og *Rammelkamp og Bradley* (113) for Diodrast og Penicillin, hvilket sidste ogsaa udskilles ved tubulær Sekretion.

For den tubulære Reabsorption gør lignende Forhold sig gældende. *Shannon* (133) fandt, at Xylosereabsorptionen blev mindsket, naar den tubulære Glucosebelastning steg, og *Pitts* (106) viste, at Glycin, Alanin, Glutamin og Arginin gensidigt paavirkede hinandens Reabsorption.

I Lys af *Shannons* Hypothese (134) kan disse Forhold forklares ved, at Stoffer, der secernerer eller reabsorberes ved samme System, ved Konkurrence om den cellulære Komponent, spærrer for hinanden. Der er imidlertid betydelig Forskel paa den Lethed, hvormed de forskellige Stoffer secernerer eller reabsorberes, Diodrast secernerer saaledes lettere end Phenolrødt (146). Ved samtidig Udskillelse af disse Stoffer vil Phenolrødts Udskillelse følgelig nedsættes mest. Glucose reabsorberes lettere end Xylose (133), ved høje Glucosebelastninger vil Glucosen derfor helt spærre for Xylosereabsorptionen. Saadanne Forhold kan forklares ved at antage, at de »konkurrerende« Stoffer har forskellig Affinitet til den cellulære Komponent.

Det er imidlertid ikke alle Tilfælde af »Konkurrence«, der kan forklares paa den ovennævnte klare Maade. *Selkurt* (125) har vist, at maksimal p-Aminohippursyrebelastning af den tubulære sekretoriske Mekanisme eller Glukosebelastning af den reabsorptive Mekanisme ophæver Ascorbinsyreabsorptionen fuldstændig, denne stiger dog langsomt igen, men naar ikke samme Værdier som før disse Belastninger.

Ved samtidige Belastninger med p-Aminohippursyre og Glukose ned-sættes Ascorbinsyrereabsorptionen stærkere end med et enkelt af Stof-ferne, skønt disse to ikke efter Selkurts Forsøg nedsætter hinandens Tm. Selkurt antager derfor, at der er Tale om en ikke specifik »Kon-kurrence«, og at denne skyldes begrænset Energimængde til Raadighed for de tubulære Processer.

Til Bestemmelse af Nyrens maksimale tubulære Kapacitet kan teo-retisk set anvendes et hvilket som helst Stof, hvis Sekretion eller Reab-sorption har en tydelig højeste Grænseværdi, et tydeligt Tm. Til Be-stemmelse af den sekretoriske Kapacitet er det især Diodrast og p-Aminohippursyre, der har fundet Anvendelse. Til Bestemmelse af den reabsorptive Kapacitet er det hovedsagelig Glukose, der anvendes. *Pitt og Alexander* (109) fandt, at Fosfat og Glukose »konkurrerer« om en fælles reabsorptiv Mekanisme, men medens Phlorizin blokerer Glukose-reabsorptionen, paavirkes Fosfatreabsorptionen ikke. Da det reabsorp-tive og sekretoriske System formentlig bestaar af flere Led, vil der dels kunne blive »Konkurrence« om Systemet i sin Helhed og dels om et enkelt Led, der i saa Fald bliver den begrænsende Faktor. Resultatet bliver det samme. Ligeledes er der Mulighed for et fælles Led det sekre-toriske og reabsorptive System imellem.

KAPITEL III.

Nyrefunktionens Relation til Nyrevægt og Legemsvægt.

Skal man bedømme Clearanceresultater fundne hos Individer af forskellig Vægt og Størrelse, er det nødvendigt at have et Sammenligningsgrundlag. I Humanmedicinen har man brugt at opgive Clearance' Størrelse i Forhold til Legemsoverfladen, idet man opgiver Clearance pr. $1,75 \text{ m}^2$ Legemsoverflade (Standardmenneske). Menneskets Legemsoverflade kan beregnes efter forskellige Formler, af hvilke skal nævnes *Meeh-Rubners* Formel (121), der angiver Legemsoverfladen som en ren exponentiel Funktion af Legemsvægten, og *du Bois'* Formel, (9), i hvilken ogsaa Legemshøjden indgaar.

Hundens Legemsoverflade kan bedst beregnes efter *Cowgill and Drabkin's* Formel (20):

$$O = 2,268 V^{0,367} \times L$$

hvor O er Legemsoverfladen i m^2 , V Legemsoverfladen i Gram og L Hundens Længde i cm maalt fra Snudespids til Anus.

At der er Proportionalitet mellem Legemsoverfladen og Nyrevægten, er for Hundens Vedkommende vist af *Stewart* (154). For Menneskets Vedkommende er dette vist af *Mac Kay* (85). At der endvidere er Proportionalitet mellem Legemsoverfladen og Nyrefunktionen, maalt ved Urinstofclearance, er vist for Menenskets Vedkommende af *Mc. Intosch*, *Møller* og *van Slyke* (91); *Taylor og Medarbejdere* (157) har vist, at der hos Katten er Proportionalitet mellem Nyrevægt og Urinstofclearance Størrelse. For Rotten er dette vist af *Mac Kay* og *Raulston* (87) og for Hunden af *Ralli og Medarbejdere* (111). *Kunkel* (74) har ved Undersøgelser af Hundenyrrer fundet, at Glomerulis Antal, Størrelse

og samlede kapillære Overflade var nogenlunde proportionale med Nyrevægt og Legemsoverflade.

Da Nyrevægten er ligefrem proportional med Legemsoverfladen, skulde det saaledes være muligt at finde en Formel, hvorefter Hundens Nyrevægt kan beregnes direkte af Dyrets Legemsvægt og Længde.

Clearance Størrelse vil da kunne sættes i Relation til den beregnede Nyrevægt, hvilket synes mere rationelt end at sætte den i Relation til den beregnede Legemsoverflade.

Med dette Formaal for Øje har jeg vejet og maalt Længden af 118 Hunde, aflivet paa Den kgl. Veterinær- og Landbohøjskoles anatomiske Afdeling. Tillige er der foretaget en Vejning af Nyrerne. Stærkt fede eller afmagrede Hunde eller Hunde, der var syge ved Aflivningen, er ikke medtaget i Materialet. Af de 118 Hunde er de 30 udskudt, idet jeg ved makroskopisk eller histologisk Undersøgelse af disse Hundes Nyrer fandt tydelige patologiske Forandringer.

I Tabel 2 er Resultatet af Maalingerne vist.

Resultatet af *Stewarts* Undersøgelser (154) kan skrives i Formlen $NV = k \times O$, hvor k er en Konstant og O Overfladen. Indsættes heri *Drabkins* Formel, faas $NV = k \times 2,268 \times V^{0,367} \times L$.

For paa Grundlag af det indsamlede Talmateriale at finde et Udtryk for Nyrevægtens Størrelse benyttes da Formlen:

$$NV = k_1 \times V^{k_2} \times L, \quad (1)$$

der skrevet som logaritmisk Formel giver

$$\log NV = \log k_1 + k_2 \times \log V + \log L, \quad (2)$$

hvor $\log k_1$ og k_2 er ubekendte. Disse to Konstanter findes nu ved Hjælp af mindste Kvadraters Metode, idet man ved Differentialregning føres til følgende Ligninger:

$$158,1758 = 88 \log k_1 + 99,5093 k_2 + 167,4427$$

$$182,157 = 99,5093 \log k_1 + 115,863 k_2 + 190,530 \text{ eller}$$

$$\div 9,2669 = 88 \log k_1 + 99,5093 k_2$$

$$\div 8,373 = 99,5093 \log k_1 + 115,863 k_2, \text{ hvoraf faas}$$

$$\log k_1 = \div 0,8191, \quad k_1 = 0,1517 \quad \text{og} \quad k_2 = 0,6270.$$

Ved Indsættelse i (2) faas:

$$\log NV = \div 0,8191 + 0,6270 \log V + \log L, \text{ eller}$$

$$NV = 0,15 V^{0,63} \times L.$$

Findes Værdierne af Nyrevægten for hver enkelt Hund efter denne Formel, og sammenlignes denne med den iagttagne Værdi, findes Middelfejlen paa NV til 13,55 pCt., og Middelfejlen paa k_1 og k_2 bliver henholdsvis 0,04 og 0,03. Hvis de samme Beregninger foretages paa de første 69 Hunde, hvilket først blev prøvet, findes Middelfejlen paa NV til 16,48 pCt. og paa k_1 og k_2 til 0,05 og 0,045. Den Omstændighed, at Middelfejlen bliver mindre ved at tage flere Hunde, nemlig 88, med i Beregningen, tyder paa, at k_2 maa være meget nær ved 0,63.

At *Covgill* og *Drabkin* (20) faar k_2 til 0,367 maa skyldes, at Antallet af Hunde kun er 7, og disse maa være meget heldigt udvalgt, da de ved Beregning af Overfladen kun faar en Middelfejl paa 1,77. *Drabkin* har tillige maalt Legemsvægten med en Nøjagtighed af 10 g, medens den her kun er maalt med en Nøjagtighed paa 100 g. Det siger sig selv, at Variationer i Foderstand, Tarmindeholdets Mængde, Nyrens Blodfylde m. m. maa give en meget betydelig Middelfejl. Det er dog muligt, at Maalefejlen paa Overfladen er mindre, end den er for Nyrevægtens Vedkommende.

KAPITEL IV.

Clearance Udførelse.

Shannon (130) og *Richards og Medarbejdere* (119) anvendte ved Forsøg med Hunde en kontinuerlig intravenøs Infusion af en Inulinopløsning. Paa denne Maade kunde de vedvarende holde Inulinkoncentrationen i Plasmaet oppe paa et passende højt Niveau. Dette var nødvendigt som Følge af den Metodik, de anvendte ved Inulinbestemmelser paa Plasma (se Analysemetoder). Da denne Metodik senere er ændret, og da det af *Miller og Medarbejdere* (93) endvidere er vist, at Plasmakoncentrationen ingenlunde behøver at være konstant under Clearanceperioden, anvendes nu oftest en enkelt intravenøs Injektion af Inulin, saaledes at Clearance udføres paa faldende Plasmakoncentrationer af Inulin.

Undertiden er der ved intravenøs Injektion paa Mennesker iagttaget ubehagelige Feberreaktioner efter Injektionen. Disse Reaktioner antages at skyldes Urenhed, en pyrogen Substans, i Inulinet. Denne Urenhed kan fjernes ved at filtrere Inulinopløsninger gennem Asbestfilter før Anvendelsen. Ved Anvendelse af Mercks Inulin eller det paa Laboratoriet (efter *Willamans* Metode (178)) fremstillede Inulin, og Rensning ved Filtrering gennem Seitz-Filter, eller ved Anvendelse af Inulin »Astra«, alle i 10 pCt. Opløsning, har jeg ikke set nogle ubehagelige Bivirkninger ved Brugen.

Da Diodrast som Følge af Krigen ikke har kunnet fremskaffes, er der til Bestemmelse af de renale Plasmagennemstrømning anvendt Hipodinclearance.

Forsøgene er udført paa liggende Hunde. Der er i intet Tilfælde anvendt Magt til at holde Hundene paa Bordet, urolige Hunde blev trænet til at ligge paa Undersøgelsesbordet.

Ca. $1\frac{1}{2}$ Time før Forsøgets Begyndelse fik Hundene 30 cc Vand pr. kg Legemsvægt, Vandet blev givet med Mavesonde. Umiddelbart derefter blev Hippodinopløsninger givet subcutant, der anvendtes 0,3 cc af en 25 pCt. Hippodinopløsning pr. kg Legemsvægt. I Fig. 2 er den normale Udskillelseskurve for Hippodin vist.

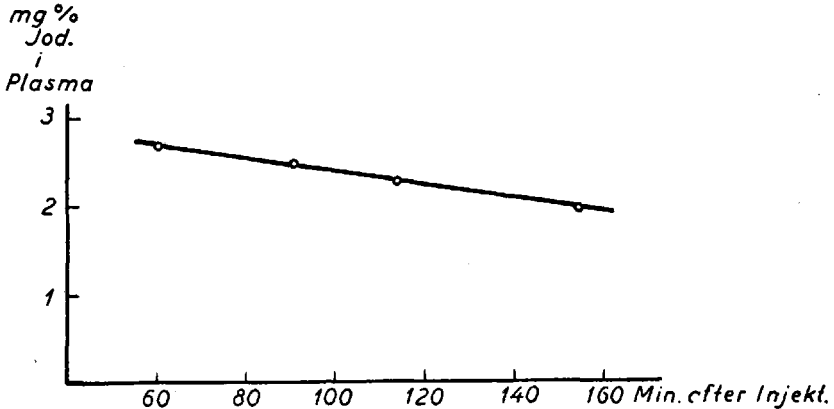


Fig. 2. Udskillelseskurve for Hippodin.

1 Time senere blev Inulinopløsningen injiceret intravenøst. Før Injektionen blev udtaget en Blodprøve til Blindværdi. Der blev injiceret 0,3 g Inulin pr. kg Legemsvægt. I Fig. 3 er vist en normal Udskillelseskurve for Inulin. 25 Minutter efter Inulininjektionen blev Blæren skyllet med fysiologisk Kogsaltopløsning gennem et indlagt Gummikatheter, hvorefter Forsøget begyndte. Der blev udtaget Blodprøver ved Clearanceperiodernes Begyndelse og Afslutning samt midt i Perioden. Blodprøverne blev taget fra vena saphena eller vena cephalica. Ved hver Clearanceperiodes Afslutning blev Blæren omhyggeligt skyllet med kendt Mængde fysiologisk Kogsaltopløsning; naar denne subtraheres fra den totalt udskilte Urin plus Skyllvand, kan Urinudskillelsen pr. Minut beregnes.

I de Forsøg, hvor den glomerulære Filtration er bestemt med Kreatininclearance, blev anvendt ca. 0,25 g Kreatinin pr. kg Legemsvægt. Dette blev opløst i lunkent Vand og indhældt gennem Mavesonde 75 Minutter. før Forsøgets Begyndelse.

De væsentligste Fejlkilder ved Clearance er mangelfuld Blæretømning og for stærke Variationer i det til Clearance anvendte Stofs

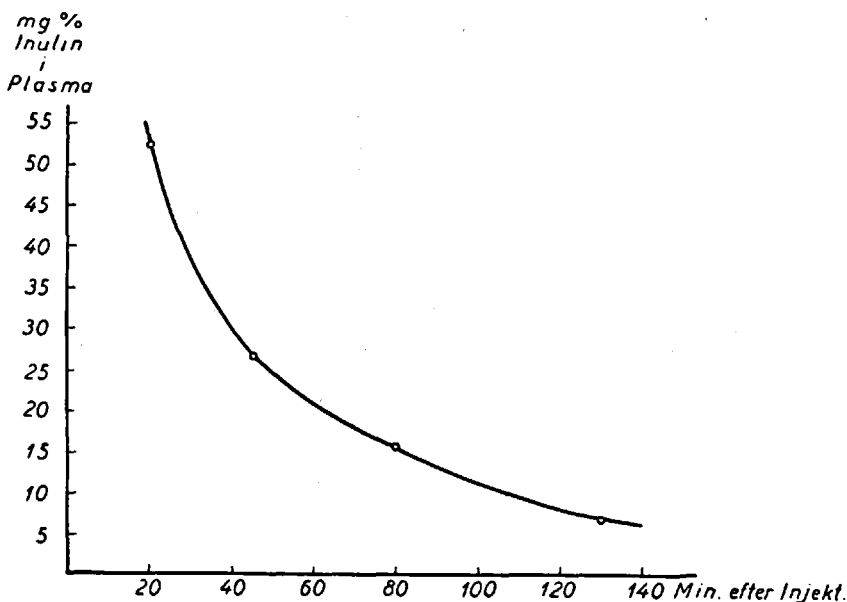


Fig. 3. Udskillelseskurve for Inulin.

Plasmakoncentration. Den første af disse Fejlkilder voldte i Begyndelsen mange Vanskeligheder, da der ofte ved Palpation af Blæren eller ved Sugning gennem Katheteret kom Smaablødninger som Følge af, at dette sugede sig fast i Blærevæggen under Sugningen. Ved at forsyne Katheteret med flere Aabninger undgik jeg denne Vanskelighed. Med Hensyn til den anden Fejlkilde beror den for en stor Del paa, at Nyrer og Urinvejen har et vist »skadeligt Rum«, der bevirker, at den Urin, der udskilles i Blæren, vil være secerneret fra Plasma med højere Koncentration (faldende Plasmakurve) eller fra Plasma med lavere Koncentration (stigende Plasmakurve). Det vil imidlertid forstaas, at den Tidsdifferens, der er mellem Sekretionen og Udskillelsen i Blæren, afhænger af Størrelsen af »det skadelige Rum«, og jo højere Diuresen er, desto mindre vil Tidsdifferensen blive. Ligeledes vil denne Fejlkilde blive mindre, jo længere Clearanceperioden er. Ved at anvende Clearanceperioder paa ca. 20—40 Minutter og ved at give Forsøgsdyret rigeligt Vand før Forsøget blev denne Fejlkilde i det væsentlige elimineret.

Orienterende Undersøgelser paa normale Hunde.

Formaalet med disse Undersøgelser var at fremskaffe et normalt Materiale, der kunde benyttes som et Sammenligningsgrundlag ved Vurdering af Clearance hos tilfældige Hunde, samt bestemme, hvor stor Spredningen vilde blive ved gentagne Undersøgelser af Nyrefunktionen hos den enkelte Hund. Undersøgelserne blev dels foretaget paa Hunde indkøbt til Laboratoriet og dels paa Hunde, der var indlagt paa den kgl. Veterinær- og Landbohøjskoles Klinik for mindre Husdyr. Paa disse sidste blev der kun foretaget et enkelt Forsøg med to Clearanceperioder. Der blev kun benyttet Hunde, hvor der efter klinisk Undersøgelse ikke kunde paavises noget Tegn paa Lidelser, der kunde influere paa Nyrefunktionen. Paa Laboratoriets Hunde blev der, efter at Dyrene var dræbt, yderligere foretaget Obduktion. Der blev foretaget 36 Forsøg med 16 Hunde; Resultaterne af disse Undersøgelser er samlet i Tabel 3.

Da det som Følge af Krigen kun var muligt at skaffe nogle enkelte Ampuller Perabrodil (= Diodrast), blev det besluttet at anvende Hippodin (= Hippuran), der kunde fremskaffes i tilstrækkelige Mængder. Da *Elsom, Bott og Shiels* (31) Undersøgelser tyder paa, at dette Stof har lavere Clearance end Diodrast, muligvis som Følge af en stærkere Proteinbinding, *Smith og Medarbejder* (146), udførte jeg nogle Forsøg med Perabrodilclearance til Sammenligning med Hippodinclearance. Resultatet af Perabrodilforsøgene er vist i Tabel 4. Medens Hippodinclearance for Hund 1 og 2, Tabel 3, var 185 og 179 cc, gav Perabrodilclearance Værdierne 198 og 190. Perabrodilclearancerne synes saaledes at ligge 6—8 pCt. højere end Hippodinclearance. Ved Anvendelse af Perabrodil fandtes Forholdet Inulinclearance/Jodclearance til ca. 0,30, medens det ved Anvendelse af Hippodin var ca. 0,33.

Det samlede Materiale blev anvendt til Bestemmelse af den normale Clearanceværdi pr. 100 g beregnet Nyrevæv. For Hippodinclearance fandtes denne at være 191 ± 21 cc og for Inulinclearance 64 ± 12 cc. Det giver Forholdet Inulinclearance/Hippodinclearance 0,335. Det fremgaar af Tabellen, at den Sikkerhed, hvormed Clearance har kunnet bestemmes, varierer betydeligt fra Hund til Hund, uden at det er muligt at give nogen Grund herfor. Taget som Helhed viser disse Undersøgel-

ser, at den enkelte Iagttagelse, baade for Inulin og Hippodin, er behæftet med en Middelfejl paa gennemsnitlig 7—8 pCt.

Den Nøjagtighed, hvormed Inulinclearance har kunnet bestemmes, er praktisk taget den samme som den, hvormed *Summerville, Hanzal og Goldblatt* (156) kunde bestemme Urinstofclearance (over »augmentation limit«) paa Hunde. Paa 23 Hunde fandt de Urinstofclearance til $53 \pm 11,4$ pr. m^2 Overflade. Dyrenes Overflade bestemte de efter Cowgill og Drabkins Formel (20). *Corcoran og Page* (18) finder Blodgennemstrømningen hos normale Hunde til 460 cc (Plasmagennemstrømningen 250 cc) pr. m^2 Overflade pr. Minut ± 61 , bestemt ved Phenolrødtclearance, korrigeret for den mangelfulde Extraktion. Inulinclearance finder de til $69 \pm 14,8$ pr. m^2 Overflade, Phenolrødtclearance: 118 ± 25 pr. m^2 Overflade.

KAPITEL V.

Analysemetoder.

Inulinbestemmelse.

I de første Arbejder, der blev udført med Inulin til Nyrefunktionsprøver, bestemtes Inulinet efter den af *Somogyi og Shaffer* udarbejdede Metode (151), hvorefter Inulinindholdet blev bestemt ved Kulhydraternes samlede reducerende Evne, dels før og dels efter Syrehydrolyse, idet man ved denne Proces faar Inulinet hydrolyseret til Fruktose. Denne Metode er meget besværlig og kun tilstrækkelig nøjagtig, naar Inulinkoncentrationen i den Vædske, der skal undersøges, er mindst 50 mg pCt. For at opnaa denne Plasmakoncentration var det nødvendigt at anvende kontinuerlig intravenøs Infusion af Inulinopløsning under hele Clearanceperioden.

I senere Arbejder er anvendt kolorimetriske Metoder til Bestemmelse af Inulinkoncentrationen, disse bygger alle paa det Forhold, at Inulinet ved Kogning med Syre hydrolyseres til Fruktose, der med Diphenylamin giver blaa Farve. Denne Metode er først anvendt af *Ihl og Pechmann* og senere af *Jolles* (69) til kvantitative Inulinbestemmelser. Af *van Creveld* (21) er Metoden anvendt kvantitativt til Bestemmelse af Inulinkoncentrationen i Plasma. Metoden er senere modificeret af *Oppel* (100). Denne lod Reaktionen mellem Fruktose og Diphenylamin foregaa i vandig Opløsning. Da Diphenylamin og dets blaa Farveforbindelser med Fruktose er uopløseligt i Vand, maatte Farven ekstraheres af den vandige Opløsning med Æthylalkohol, Amylalkohol, Propylalkohol eller andet Stof, hvori Farveforbindelsen er opløselig, før Kolorimetri kunde foretages. *Herbert* (55) viste, at Farveforbindelsen kunde holdes i Opløsning ved Tilsætning af tilstrækkelig Mængde Æthylalkohol. *Alving og Medarbejdere* (4) anvender en Blan-

ding af Saltsyre og Æthylalkohol tilsat Diphenylamin. Kogningen foretages de i svære Duranglas, der er forsynede med Skruelaag. De anvender Kogning i 60 Minutter. *Røjel* (123) har anvendt denne Metode, men anvender Glas med Gummiprop. Han meddeler, at maksimalt Farvedannelse er naaet efter 30 Minutters Kogning. *Jensen* (66) anvender en Blanding af Propylalkohol og koncentreret Saltsyre, til denne Blanding sætter han Diphenylamin opløst i Propylalkohol. Han angiver, at der ved Blanding af Propylalkohol og koncentreret Saltsyre fremkommer en svag rød Farve. Anvendelse af Propylalkohol i Stedet for Æthylalkohol har den Fordel, at Glassene ikke udsættes for saa højt et Tryk, idet Propylalkohol først koger ved 97°C . Kogningen foretages i tilmeltede Ampuller. *Jensen* (66) angiver, at maksimal Farvedannelse først indtræder efter 60 Minutters Kogning, og at der ved længere Tids Kogning sker en Forøgelse af Farvedannelsen saavel i Inulinprøven som i Blindprøven. Denne Farvedannelse maa, da den indtræder saavel i Blindprøven som i Inulinprøven, antagelig skyldes Urenheder i Reagenserne.

Jeg har forsøgt at anvende Alvings og Medarbejderes Metodik, idet jeg dog ligesom *Jensen* (66) har anvendt Propylalkohol, tillige har jeg søgt at anvende Glas med Gummiprop, men disse angribes af Saltsyre-Propylalkoholblandingen og foraarsager en Gulfarvning eller Grønfarvning af Prøverne. Jeg har derfor anvendt svære Reagensglas ($13,5 \times 1,8$ cm) af Duranglas med Glasprop, der fastholdes af en Bøjle med Spændeskrue (Fig. 4).

For at undgaa den af Inulinkoncentrationen uafhængige Farvedannelse i Inulinprøve og Blindprøve, som muligvis skyldes Peroxyder dannet i Propylalkoholen ved længere Tids Henstand, er denne behandlet med metallisk Natrium og Ferrosulfat og derefter destilleret. Til 1 Liter Propylalkohol sættes 5 mg metallisk Natrium; naar dette er opløst, tilsættes 10 g Ferrosulfat, der foruden at virke reducerende ogsaa forhindrer Stødkogning. Propylalkoholen destillerer over ved 97°C . De første 10 cc Destillat bortkastes. Naar Destillationstemperaturen stiger til 99°C ., afbrydes Destillationen.

Med saaledes behandlet Propylalkohol har jeg ikke kunnet iagttage nogen Farvedannelse ved Sammenblanding af koncentreret Saltsyre og Propylalkohol. Da Kogetidens Længde angives saa forskellig, har jeg undersøgt dennes Indflydelse paa Farvedannelsen, idet der er anvendt nedennævnte Metodik. Der er undersøgt vandige Inulinopløsninger og

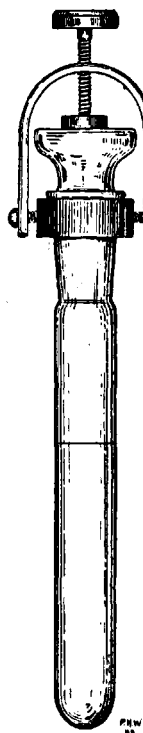


Fig. 4.

Plasma, hvortil er sat Inulin. Tillige er der undersøgt en vandig Inulinopløsning behandlet med Fældningsreagenserne. Resultatet fremgaar af Fig. 5.

For alle Opløsningers Vedkommende er Farvedannelsen maksimal efter 40 Minutters Kogning. Ved Undersøgelsen af den vandige Blindprøve (Vand — Diphenylaminreagens) efter Kogning i 75 Minutter og Aflæsning overfor en ikke kogt Prøve, viste det sig, at der ikke havde fundet nogen Farvedannelse Sted. Farvedannelsens Hastighed i en Plasmablindprøve og i en Plasmaprøve tilsat Inulin er undersøgt overfor en vandig Blindprøve. Resultatet fremgaar af Fig. 6. Det ses, at Afstanden mellem Kurverne (Inulinvirkningen) er maksimal efter 40 Minutters Kogning, medens den Farvedannelse, der skyldes Plasmaets egen kromogene Evne, først er maksimal efter 75 Minutters Kogning.

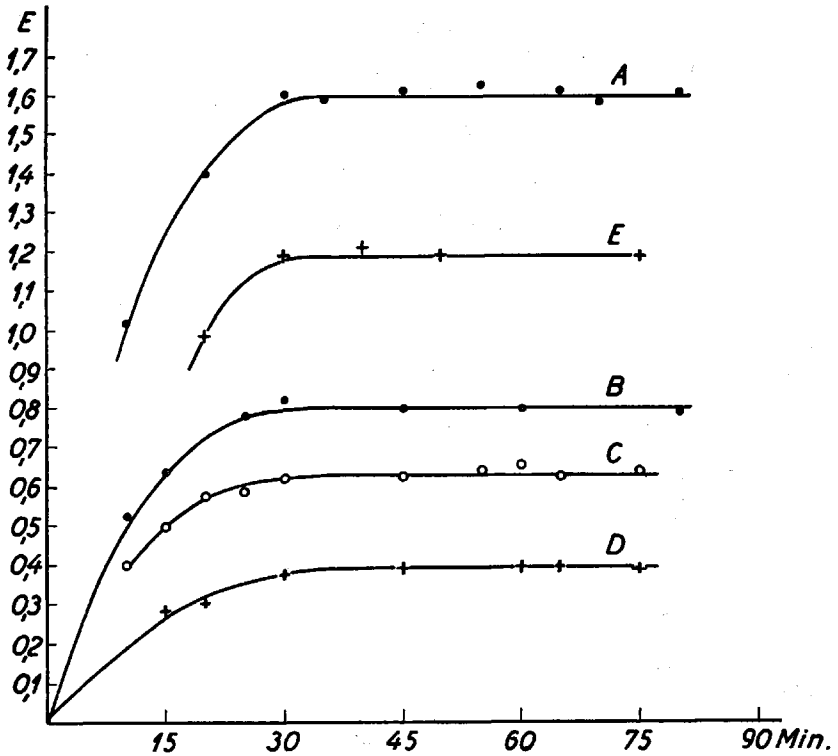


Fig. 5. Koetidens Indflydelse paa Farvedannelsen. A: 20 og B: 10 mg pCt. Inulin i vandig Opløsning. D: 20 mg pCt. Inulin i vandig Opløsning behandlet med Fældningsreagenserne. D: 5 mg pCt. og E: 15 mg pCt. Inulin i Plasma, aflæst overfor en Plasma Kontrolprøve.

Analysemetoden:

Reagenser:

Diphenylamin cryst. pro analysi (Schering).

Propylalkohol, normal, redestilleret over Natrium og Ferrosulfat.

Saltsyre konc. pro analysi.

Diphenylaminreagens:

A. 10 g Diphenylamin opløses i 100 cc Propylalkohol (opbevares i Mørke).

B. 200 cc koncentreret Saltsyre blandes med 275 cc Propylalkohol. Før Brugen blandes 5 cc af A med 95 cc af B (Maalekolbe).

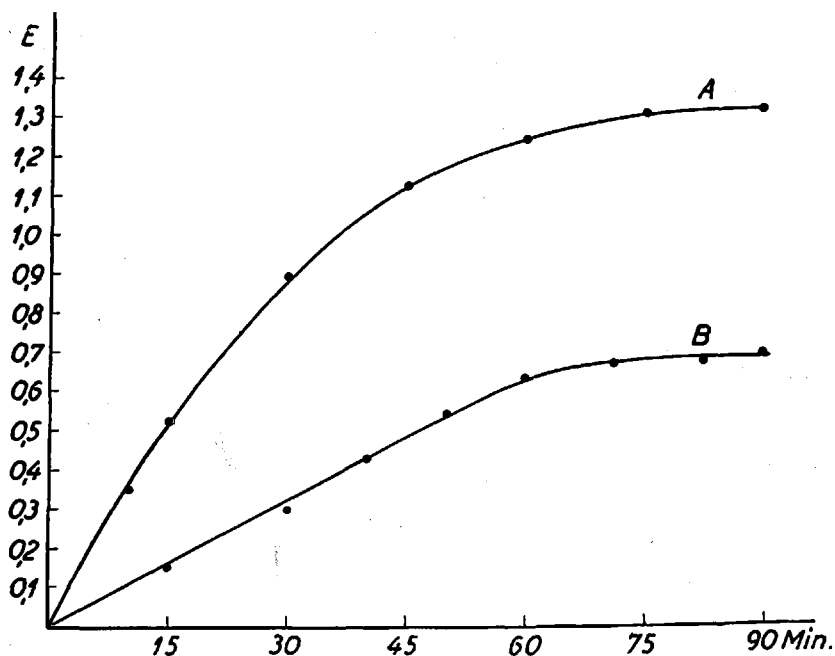


Fig. 6. Kogetidens Indflydelse: A: 8 mg pCt. Inulin i Plasma, aflæst overfor vandig Blindprøve. B: Plasmablindprøve aflæst overfor vandig Blindprøve.

Fremstilling af Standardkurve. Inulin (Merck) tørres i Varmeskab ved 90—100 ° C. til konstant Vægt, afkøles i Exsiccator. Af dette Inulin fremstilles en Stamopløsning, der indeholder 100 mg pCt. Inulin. Fra Stamopløsningen fremstilles Inulinopløsninger indeholdende 5, 10, 20, 25, 30 mg pCt. Inulin. Disse Opløsninger anvendes til Fremstilling af en Standardkurve.

I eet af Analyseglassene afpipetteres $\frac{1}{2}$ cc destilleret Vand, i andre Glas afpipetteres $\frac{1}{2}$ cc af en af de ovenfor nævnte Inulinopløsninger. Der tilsættes Diphenylaminreagens til Mærke (10,5 cc). Glassene lukkes med Glaspropper, og disse fastspændes med Spændeskruerne. Glassene anbringes i et Metalstativ og nedsænkes i et kogende Vandbad. Efter Afkøling paa Vandbad til Rumfang $10\frac{1}{2}$ cc foretages Aflæsning af Farvedannelsen i Pulfrich-Fotometer, der anvendes 2 cm Cuvette og Filter S. 61.

Middeltallene af de for hver Prøve foretagne Aflæsninger afsættes ad Ordinaten i et Koordinatsystem. Ad Abcissen i dette afsættes Inulin-koncentrationerne. Det viser sig da, at de aflæste Middelextinktioner ligger paa en ret Linie og følger den Lambert-Beerske Lov (Fig. 7).

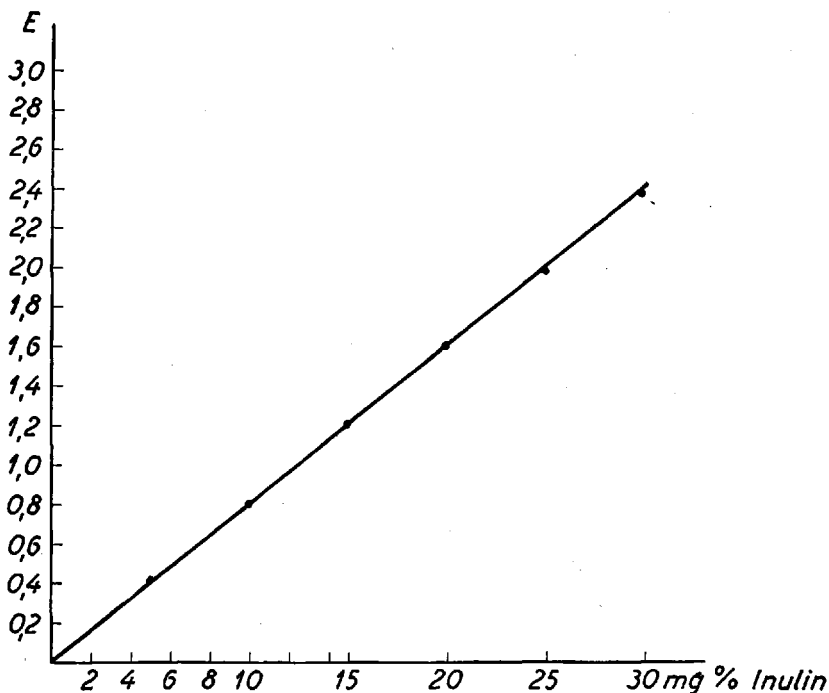


Fig. 7. Inulin Standardkurve. Hvert Punkt er den aritmetiske Middelværdi af 4 Bestemmelser.

Inulinbestemmelser i Plasma: I alle Arbejder, hvor den reduktionstitrimetriske Inulinbestemmelse har været anvendt, og i en Del af de Arbejder, hvor der er foretaget kolorimetriske Bestemmelser af Inulinet, har man fjernet Glukosen fra Plasmaet ved Forgæring, idet der er sat Gærceller opslemmet i destilleret Vand til Plasmaet. Efter Forgæring fracentrifugeres Gærcellerne. For at bestemme Fortyndingsgraden af Plasmaet ved Gærtilsætningen er Gærcellernes Volumenprocent bestemt i Hæmatokrit. Da Hæmatokritbestemmelser er temmelig unøjagtige, Plasmaets kromogene Evne ret ringe, og da man endvidere

korregerer for denne kromogene Evne ved Anvendelse af en Plasma-blindprøve i Fotometerets Komparatorokuvette, har jeg, som det ogsaa er gjort af *Røjel* (122), undladt Forgæring af Glukosen. Dette er dog kun tilladeligt, saafremt Blodsukkerkoncentrationen ikke ændres i Forsøgsperioden. Der er derfor foretaget en Blodsukkerbestemmelse (Hagedorn-Jensen) paa en Blodprøve taget før Forsøgets Begyndelse og en Blodprøve fra hver Clearingsperiode. Der er ikke under de anvendte Forsøgsbetingelser fundet væsentlige Svingninger i Blodsukkerkoncentrationen.

Fældning af Plasmaproteinerne foretages efter *Somogyis* Metode:

$\frac{1}{2}$ cc Plasma afpipetteres i et lille Centrifugeglas, der tilsættes 1 cc destilleret Vand, $\frac{1}{2}$ cc 10 pCt. ZnSO_4 og $\frac{1}{2}$ cc 0,5 n NaOH. Efter hver Tilsætning Omrystning. Centrifugering i ca. 5 Minutter ved 3000 Omdr. i Min. Det proteinfri Plasma fortyndes eventuelt med destilleret Vand, saaledes at Inulinkoncentrationen ligger mellem 5 og 30 mg pCt. Inulin.

I et Analyseglass afpipetteres $\frac{1}{2}$ cc af det proteinfri og eventuelt fortyndede Plasma, og der tilsættes Diphenylaminreagens til Mærket. Tilpropning og Kogning paa Vandbad i 40 Minutter. Afkøling paa Vandbad til Rumfang 10,5 cc og derefter Kolorimetri. Blodprøven taget før Inulininjektionen behandles som her foreskrevet og anvendes som Blindprøve i Komparatorokuvetten.

Middeltallet af de ved Fotometrien aflæste Extinktioner beregnes. Naar dette Tal multipliceres med Fortyndingsgraden og Standardkurvens Hældningskoefficient, faas Inulinkoncentrationen i Plasmaprøven. De paa denne Maade fundne Inulinkoncentrationer afsættes ad Ordinaten i et Koordinatsystem, medens Tiden afsættes ad Abscissen, og Kurven for Inulinkoncentrationen i Plasmaet kan tegnes. I Fig. 3 er vist en Udskillelseskurve for en Hund med normal Nyrefunktion. Naar Kurven for Plasmakoncentrationen er tegnet, indtegnes Clearanceperioderne i Koordinatsystemet, og Middelkoncentrationen i Clearanceperioden beregnes.

Undersøgelse af Urinprøverne.

Før Undersøgelsen fortyndes den allerede ved Blæreskylningen fortyndede Urinprøve yderligere med destilleret Vand, saaledes at Inulinkoncentrationen ligger mellem 3 og 30 mg pCt. Inulin. Undersøgelsen

foretages derefter, som beskrevet under Bestemmelser af Standardkurven.

Naar Diuresens Størrelse, Plasmakoncentrationen og Urinkoncentrationen kendes, beregnes Clearance efter Formlen.

Kreatininbestemmelse.

Kreatinin blev bestemt efter *Folins* Metode (34). Denne Metode bygger paa, at Pikrinsyre og Kreatinin ved Tilsætning af NaOH giver en brun Farve, hvis Intensitet er proportional med Kreatininmængden.

Reagenser:

Der blev anvendt samme Proteinfældning som til Jodanalyserne (se disse).

Pikrinsyrereagens:

A. Mættet Pikrinsyre. (Pikrinsyre rensat ved Omkrystallisation i 50 pCt. Alkohol).

B. 10 pCt. Natriumhydroxydopløsning.

Umiddelbart før Brugen blandes 5 Dele af A med 1 Del B.

Analysen af Plasmafiltratet: 6 ml af det klare Filtrat overføres i et Reagensglas, som Blindværdi benyttes 6 cc destilleret Vand. Glassene tilsættes 3 cc Pikrinsyreblending, og Indholdet blandes, Glassene stilles paa Vandbad ved 25 ° C. i 10 Minutter. Farveintensiteten aflæses overfor Blindprøven i et Pulfrich-Fotometer. Der benyttes 2 cm Cuvette og Filter S. 50.

Analyse af Urinprøver: Urinen fortyndes i Forholdet 1:100. 6 cc af Fortyndingen udtages til Analyse. Denne udføres som for Plasmafiltratet.

Standardkurve: Der fremstilles Kreatininopløsninger indeholdende 2, 6, 10 og 14 mg pCt. Kreatinin. Disse analyseredes efter ovenstaaende Maade, og Analyseresultaterne blev afsat i et Koordinatsystem, Fig. 8.

Shannon og Fisher (136) angiver, at høje Glukosekoncentrationer vil genere Kreatininbestemmelsen med Pikrinsyrereagenset; de kommer udover denne Vanskelighed ved at arbejde med Plasmakreatininkoncentrationer paa 30—40 mg pCt. og foretager Aflæsning 10—14 Minutter efter Tilsætning af Pikrinsyreblendingen til Filtratet. Jeg har foretaget Kreatininanalyser paa Plasmaprøver tilsat Kreatinin, saaledes at Plas-

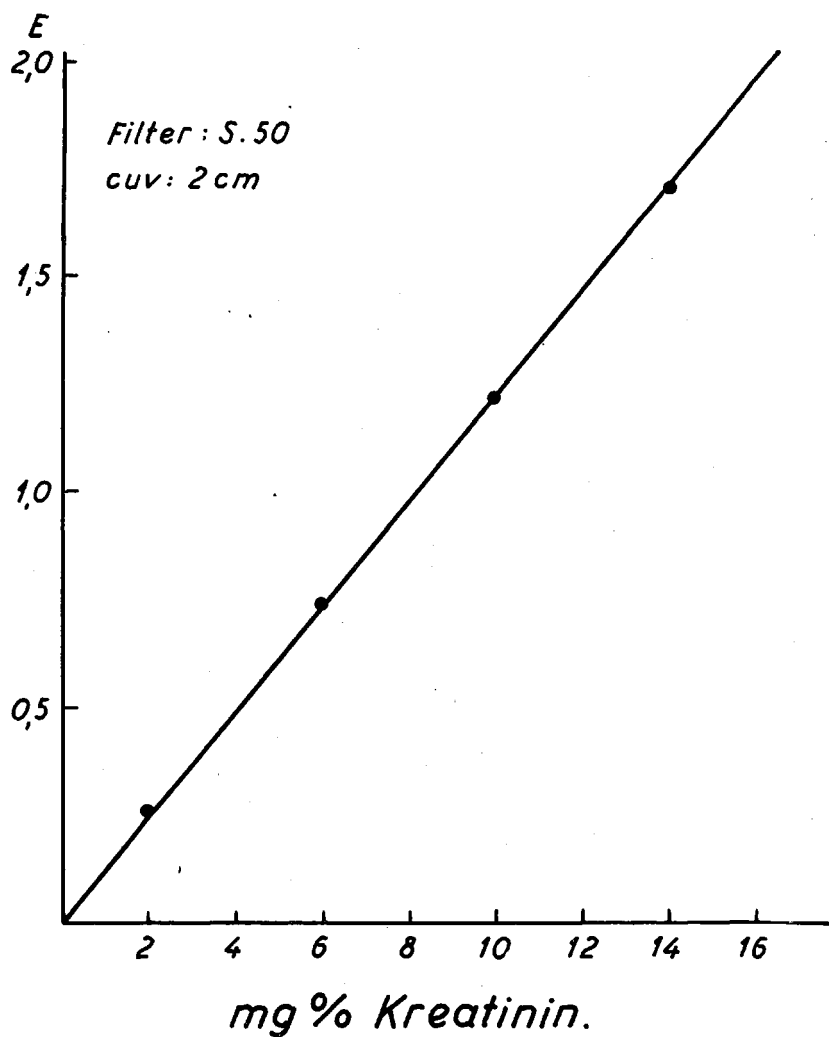


Fig. 8. Kreatinin Standardkurve.

makoncentrationen var ca. 5 mg pCt. Ved Tilsætning af varierende Glukosemængder, saaledes at Plasmakoncentrationen af dette var fra 200—600 mg pCt., fandt jeg, at Kreatininbestemmelsen efter ovennævnte Analysemetode ikke paavirkedes af Glukosekoncentrationen.

Jodbestemmelse.

I de tidligere nævnte amerikanske Arbejder over Clearance med jodholdige Kontraststoffer er der til Jodbestemmelserne anvendt flere forskellige Metoder, af hvilke skal nævnes *Kendalls* (72) og *Leiperts* (77). Begge disse Metoder kræver et ret betydeligt Apparatur og er desuden ret tidsrøvende. Jeg har forsøgt at anvende den af *Höjer* (64) angivne Metode, efter hvilken Forbrændinger af det organisk bundne Jod foregaar i alkalisk Medium dels paa aaben Digel (Sandbad) og dels i lukket Forbrændingsrør. Af Gløderesten ekstraheres Jodet med 96 pCt. Alkohol. Denne Metode er udmærket anvendelig ved lave Jodkoncentrationer i Plasma, men uanvendelig ved højere Jodkoncentrationer, idet Extraktionen med Alkohol meget let bliver ufuldstændig. Metoden er dog meget tidsrøvende.

I 1940 publicerede *White og Rolf* (176) en Metode til Bestemmelse af Jod i Plasma og Urin. Metoden er netop beregnet paa Jodbestemmelse i Tilslutning til Diodrasclearance. Metodens Princip er følgende. Ved en vaad Forbrænding af det organisk bundne Jod med Kaliumpermanganat i svovlsur Vædske iltes det tilstedeværende Jod til Jodat. Overskud af Kaliumpermanganat fjernes med Natriumnitrit. Vædsken bliver herefter vandklar og farveløs. Overskud af Natriumnitrit fjernes ved Tilsætning af Urinstof, herved frigøres Kvælstof. Ved Tilsætning af Kaliumjodid til denne Opløsning frigøres Jod. Efter Tilsætning af Stivelse foretages Titreringer med Natriumthiosulfat.

Denne Analysemetode kan ikke anvendes til proteinholdige Opløsninger. For Plasmaets Vedkommende er det nødvendigt først at fjerne Proteinstofferne og efter Filtrering foretage Analysen paa Filtratet. Til Fældning af Proteinstofferne er af *White og Rolf* (176), *Hilden* (59) og *Christensen* (15) anvendt Trichloreddikesyre. En Del af det organisk bundne Jod vil imidlertid udfældes med Proteinpræcipitaterne. Ved Undersøgelse af Plasma med kendt Jodindhold fandt *White og Rolf* 84,6 pCt. af Jodet i Filtratet. I et senere Arbejde fandt samme Forfattere 86,9 pCt. *Hilden* fandt 87 pCt. af det beregnede Jod og *Christensen* 84,0 pCt. Sidstnævnte viste, at »Recovery« var uafhængig af Jodkoncentrationen i Plasmaet. Om den Mængde Jod, der udfældes, staar i Relation til Plasmaets Proteinindhold eller til Albumin-Globulinindholdet, er endnu ukendt. Jeg har forsøgt at anvende Metoden, men har ikke kunnet opnaa tilfredsstillende Resultater med den.

White og Rolfs Metode er senere blevet modificeret af *Bak, Brun og Raaschou* (5). Disse anvender Proteinfældning med Natriumwolframmat (Folin-Wu's Proteinfældningsmetode) og har iøvrigt modificeret Metoden saaledes, at det er muligt at naa tilfredsstillende Resultater med denne.

Analysemetoden.

Reagenser:

10 pCt. Natriumwolframmat.

$\frac{n}{12}$ Svovlsyre.

Mættet Kaliumpermanganatopløsning (6,32 g KMnO_4 ad 100 cc Vand).

4 m Svovlsyre.

5 m Urinstofopløsning (30 g $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ ad 100 cc Vand).

Kaliumjodidopløsning (2 g KJ i 3 cc Vand, fremstilles frisk til hver Gang).

2 pro mille Stivelseopløsning.

0,0025 n Natriumthiosulfatopløsning (0,068 g pr. l Vand, denne stabiliseres ved Tilsætning af 10 cg $\text{Hg}(\text{CN})_2$ pr. Liter. Thiosulfatens Titer bestemmes ved at indstille denne overfor en Kaliumjodatopløsning med kendt Normalitet.

Undersøgelse af Plasma: 1 cc Plasma afpipetteres i et Centrifugeglas, der tilsættes 1 cc 10 pCt. Natriumwolframmat og 8 cc $\frac{n}{12}$ Svovlsyre,

Oprystning og Centrifugering. 3 cc af Centrifugatet afpipetteres i et Reagensglas, der tilsættes 0,3 cc mættet Kaliumpermanganatopløsning, (undgaa at noget af dette kommer paa Glassets Vægge). Forsigtig Omrystning. Derefter tilsættes 0,1 cc 4 m Svovlsyre. Glasset anbringes i kogende Vandbad i 12 Minutter. Derefter tilsættes 0,4 cc 1 m Natriumnitrit, (undgaa at dette drypper ned paa Glassets Sider). Forsigtig Omrystning indtil alt Brunsten er forsvundet, om dette er sket ses bedst ved at holde Glasset op mod Lyset. Der tilsættes 1 cc 5 m Urinstof, kraftig Omrystning og kogende Vandbad, indtil der ikke længere finder Luftudvikling (N_2) Sted. Dette varer ca. 4 Minutter, det er nødvendigt at ryste Glassene hvert halve Minut. Efter Afkøling til ca.

10° C. paa Vandbad tilsættes 0,1 cc Kaliumjodidopløsning og 0,5 cc Stivelseopløsning. Derefter Titring med Natriumthiosulfat. Ved Titringen maa det tilraades at holde et Reagensglas af samme Størrelse fyldt med destilleret Vand ved Siden af det Glas, hvori der titreres, da det er vanskeligt at se Omslaget fra den svagt blaa Farve til Farveløshed.

Med denne Analysemetode har *Bak, Brun og Raaschou* (5) ved Undersøgelse af Plasmaprøver med kendt Jodindhold fundet »Recovery« varierende fra 87 pCt. til 94 pCt. af det beregnede. Gennemsnitligt 90 pCt. Ved Undersøgelser af Hundeplasma tilsat Perabrodil eller Hippodin fandt jeg efter ovenstaaende Analysemetode »Recovery« varierende fra 87 til 90 pCt. Gennemsnitlig 88 pCt.

Undersøgelse af Urin: Den ved Blæreudskylningen allerede fortyndede Urinprøve fortyndes i Forholdet 1:400. Analysen udføres paa 3 cc af Fortyndingen.

Aminosyrebestemmelse.

Bestemmelsen af Aminosyrekoncentrationen i Blod blev foretaget dels efter *Folins* Metode (35) og dels efter en Metode, hvor de af *Danielson* (23) og *Sahyun* (124) indførte Modifikationer af *Folins* Metode var samarbejdede. *Folins* Metode er baseret paa, at β -Naftokinonsulfonsyre med Aminosyrer i alkalisk Vædske giver en rødbrun Farvereaktion, hvis Intensitet er proportional med Aminosyrekoncentrationen.

Overskuddet af Naftokinonreagenset afbleges efter Folin og efter Sahyun med Natriumthiosulfat i eddikesur Vædske. Denne »Afblegning« er imidlertid ikke fuldstændig. *Danielson* (23) anvendte Afblegning med Natriumthiosulfat i saltsur Vædske, hvor Afblegningen bliver mere fuldstændig. Da Thiosulfaten i den saltsure Vædske spaltes under Frigørelse af Svovl, tilsatte *Danielson* Formaldehyd til Opløsningen, hvorved Spaltningen af Thiosulfaten nedsættes saa stærkt, at Vædsken holder sig klar i flere Timer. Det er imidlertid nødvendigt at have Eddikesyre i Opløsningen, da der ellers fremkommer skyede Udfældninger af Aminosyren Tryptofan. *Folin* og *Danielson* lader Reaktionen mellem Aminosyren og Naftokinonreagenset forløbe ved Stuetemperatur, hvorfor Glassene henstaar i 24 Timer. *Sahyun* (124) opvarmer Naftokinonsulfonsyre-Aminosyreblandingen paa kogende Vandbad i ca. 3 Minutter.

Jeg har samarbejdet disse Metoder og fundet tilfredsstillende Resultater herved.

Reagenser:

0,1 n NaOH.

0,25 pCt. Fenoltalein.

2 pCt. Natriumborat.

0,5 pCt. naftokinonsulfonsurt Natrium.

4 pCt. Natriumthiosulfat.

1,5 n Saltsyre.

Iseddike.

0,15 mol. Formalin.

Syre-Formaldehydopløsning (fremstilles ved at blande 3 Vol.

1,5 n Saltsyre med 1 Vol. Iseddike og 4 Vol. 0,15 mol. Formalin. Denne sidste kan fremstilles af 40 pCt. Formaldehydopløsning ved at fortynde 11,3 cc af denne til 1000 cc).

Fældningen af Plasmaets Proteinstoffer foretages efter *Folin-Wu's* Metode (se Jodbestemmelse).

Analyse: 5 cc Filtrat overføres i et Reagensglas. Der tilsættes 1 Draabe Fenoltaleinreagens og Natriumhydroxyd draabevis til vedvarende lyserød Farve. Derefter tilsættes 1 ml Natriumborat og 1 ml af frisk fremstillet Naftokinonreagens. Bland ved Rotation. Kogning i Vandbad i 3 Minutter. Afkøling i rindende Vand til Stuetemperatur. Efter Afkøling tilsættes 1 cc Syre-Formaldehydblanding og 1 cc Thio-sulfatopløsning. Indholdet føres kvantitativt over i en 50 cc Maalekolbe og fortyndes til Mærket med destilleret Vand. Omrystning. Aflæsningen foretages i Pulfrich Fotometer, der benyttes 2 cm Kuvette og Filter S. 43; eller i Colemans spectrofotometriske Kolorimeter, der bruges Kuvette 6-302 og λ 430. Alle Prøver udføres som Dobbeltprøver (ogsaa Blindprøven) og alle aflæses overfor destilleret Vand. Den til Aminosyreindholdet svarende Extinction faas som Differens mellem Blindprøven og Blodprøvens (Aminosyreprøvens) Middelextinctioner.

Standardkurve: Glycin og Glutaminsyre tørres i Exsiccator til konstant Vægt. Der afvejes 534 mg Glycin, der opløses i 500 cc 0,07 n Saltsyre tilsat 0,2 pCt. Natriumbenzoat som Stabilisator. 1050 mg Glutaminsyre opløses paa samme Maade, hver af disse Opløsninger indeholder 20 mg Aminosyre-N pr. 100 cc. Lige Dele af disse Opløsninger blandes og fortyndes til et Indhold af 4, 5, 8, 10, 12, 15 mg Amino-

syre-N pr. 100 cc. Disse Opløsninger anvendes til Fremstilling af Standardkurver (Fig. 9), idet de inden Analysen fortyndes i samme Forhold, som Blodet fortyndes ved Fældningen. Anvendelsen af Glutaminsyre og Glycin skyldes, at disse to Aminosyrer efter *Danielson* (23) giver en Farvetone, der falder sammen med den Farvetone, der fremkommer ved Analyse af Blodfiltratet fremstillet ved Folin-Wu Fældning af Proteinstofferne.

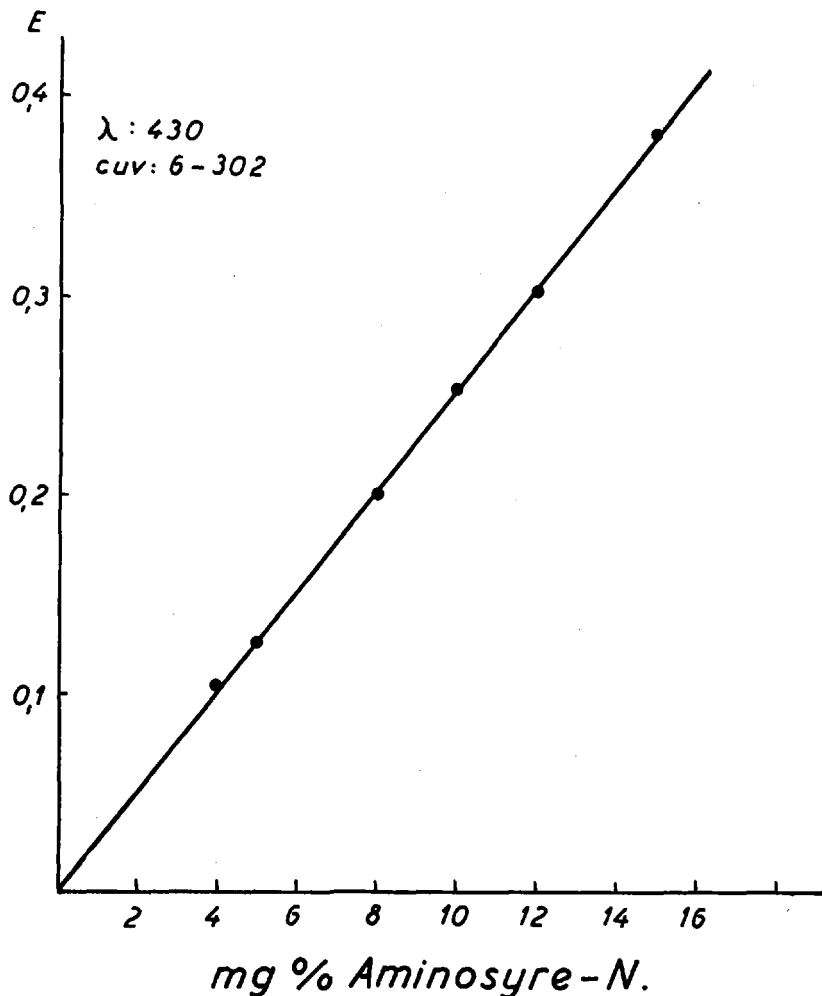


Fig. 9. Standardkurve, Glycin og Glutaminsyre.

Glukosebestemmelse.

Glukose blev i Plasmaet og Urinen bestemt efter *Hagedorn-Jensens* Metode (47). Denne Metode er iøvrigt saa almindeligt anvendt her i Landet, at den her kun skal resumeres.

Efter Udfældning af Plasmaets Proteinstoffer og Filtrering bestemmes Glukosen i Filtratet ved Tilsætning af kendt Mængde Ferricyanid (Overskud); Glukosen reducerer Ferricyanid til Ferrocyanid, og den resterende Mængde Ferricyanid bestemmes jodometrisk. Imidlertid indeholder Plasmaet og Urinen andre ferricyanidreducerende Stoffer end Glukose. Hvor store Mængder Glukose denne »Restreduktion« modsvare, kan bestemmes ved at udføre Analysen paa Plasma og Urin før og efter Forgæring af Glukosen. »Restreduktionen« er iøvrigt, som *Ege* (27) gør opmærksom paa, afhængig af, hvilke Analysemetoder der benyttes til Bestemmelserne. *Benedict* (6) fandt i Menneskeblod, at Restreduktionen efter Folin-Wu's Metode modsvare ca. 22 mg pCt. Glukose, medens den efter hans egen Metode havde væsentlig lavere Værdier, ca. 11 mg pCt.

En af de væsentligste Fejlkilder ved Bestemmelsen af Restreduktionen er efter *Somogyi* (150) mangelfuld Rensning af Gæren. Jeg har derfor i alle Tilfælde vasket denne omhyggeligt. Forgæringen blev foretaget paa følgende Maade: $\frac{1}{4}$ g Pressegær blev opslemmet i 10 cc fysiologisk Kogsaltopløsning og rystet ca. 1 Minut, derefter Centrifugering i 3 Minutter ved 3000 Omdrejninger i Minuttet. Den over Gæren staaende Vædske blev hældt af. Denne Procedure gentages 5 Gange, idet der dog efter sidste Vaskning blev centrifugeret ca. 6 Minutter, derved opnaas, at Vædskemængden mellem Gærcellerne er minimal. Glassets Sider aftørres med Filtrerpapir helt ned til Gæren. Der tilsættes 2 cc Plasma eller Urin, Gæren opslemmes omhyggeligt heri, og Glasset stilles til Forgæring paa Vandbad ved 34° C. i 15 Minutter. Efter 7 Minutter rystes Glasset forsigtigt. Efter Forgæringen centrifugeres i ca. 5 Minutter, og der udtages Prøve til Analyse. Differencen mellem Glukoseværdien før og efter Forgæringen giver den virkelige Glukosekoncentration.

KAPITEL VI.

Proteinfodringens Indflydelse paa Nyrefunktionen hos normale Hunde.

Det er gennem en Række Undersøgelser vist, at et rigeligt Protein-tilskud til Dyr kan fremkalde en betydelig Hypertrofi af Nyren baade hos det normale og det ensidigt nephrectomerede Dyr, selvom disse er udvoksede. Saaledes fandt *Osborne, Mendel, Park og Winternitz* (101) hos Rotter en Forøgelse af Nyrevægten paa indtil 50 pCt., naar mere end 40 pCt. af Dyrenes Kalorietilførsel var dækket af Proteinstofferne. Ved Anvendelse af en Foderblanding med 80 pCt. Gliadin, hvis biologiske Værdi er meget lav som Følge af Mangel paa Lysin, fremkom der en betydelig Nyrehypertrofi trods meget mangelfuld Legemsvækst. Histologisk fandt de, at Cellerne i Nyretubuli blev større, samt at Tubuli var dilaterede. *Miller* (92) fandt baade hos normale og ensidigt nephrectomerede Rotter en Hypertrofi af Nyren efter stærk Protein-fodring. Histologisk fandt han, at Glomerulusslyngerne og Tubulis Diameter var forøget.

Smith og Moise (147) og senere *Mac Kay, Addis og Mac Kay* (86) fandt hos ensidigt nephrectomerede Rotter, at den kompensatoriske Nyrehypertrofi var proportional med den tilførte Proteinmængde, og *Wilson* (180) viste hos normale Rotter, at Fodring med Glycin og Glutaminsyre havde samme Effekt som Proteinstofferne, og at Stigninger i Nyrevægten var nogenlunde proportional med den af Dyrene optagne Kvælstofmængde.

Tidligere Undersøgelser over Proteinstoffernes Indflydelse paa Nyrefunktionen.

Joliffe og Smith (68) og senere *Shannon, Joliffe og Smith* (137-138) fandt ved Undersøgelser over Urinudskillelsen hos Hund, at Urinstofclearance, Kreatininclearance og Xyloseclearance Størrelse var i høj Grad afhængig af Forsøgshundenes Fodring. Ved gennem længere Tid at fodre Hundene med stærkt proteinrigt Foder kunde Clearance stige til det tredobbelte. Efter en enkelt Proteinfodring steg Clearance med næsten 100 pCt. i Løbet af 5 Timer, og Virkningen paa Nyrefunktionen holdt sig i indtil 18 Timer.

Joliffe og Smith (68) meddeler, at Variationerne i Urinstofclearance og Kreatininclearance er parallelle, saaledes at Forholdet Urinstofclearance/Kreatininclearance ikke ændres. Ved en Gennemgang af den Forsøgsrække, hvor der paa samme Hund er udført Undersøgelser under Faste og Proteinbelastning, fremgaar det imidlertid, at Forholdet Urinstofclearance/Kreatininclearance efter 3 Dages Faste viser saa lave Værdier som 0,40 (Middel 0,46), medens dette Forhold, naar Hunden fodredes med Kød, kan stige til 0,67 og derover (Middel 0,60)..

Disse Forhold blev gjort til Genstand for nøjere Undersøgelser af *Pitts* (104). Dennes Resultater faldt stort set sammen med *Joliffe* og *Medarbejderes*. Ved Fodring af Hunde med 800—1000 g Kød fandt *Pitts*, at Nyrefunktionen maalt ved Urinstofclearance og Xyloseclearance steg stærkt og naaede Værdier, der laa 2—3 Gange saa højt, som før Proteinfodringen begyndte, dog saaledes at Stigningen i Urinstofclearance var større end i Xyloseclearance, hvorfor Forholdet Urinstofclearance/Xyloseclearance steg fra 0,70 til 0,85. Fodring med Kasein havde en ganske tilsvarende Virkning. *Pitts* viste ligeledes, at en peroral Indgift af Glycin meget hurtigt resulterede i en øget Clearance. Subcutan og intravenøs Injektion af samme Stof medførte i Løbet af faa Minutter en betydelig Stigning af Nyrefunktionen. *Pitts* antager, at Stigningen i Clearance skyldes en samtidig Forhøjelse af Aminosyrekoncentrationen i Blodet, uden at han dog kunde paavise nogen Proportionalitet mellem Blodets Aminosyrekoncentration og Nyrefunktionens Størrelse. *Pitts* meddeler i samme Arbejde, at nogle orienterende Undersøgelser havde vist, at Oxy syrerne: Pyrodruesyre og Glykolsyre havde en til Aminosyrerne svarende Virkning paa Nyrefunktionen.

Lignende Undersøgelser er udført af *Herrin, Rabin og Feinstein* (56), hvis Arbejder understøtter Pitts. De fandt, at Glycin, Alanin og Glutaminsyre tilblandet Hundenes Foder forårsagede en meget betydelig Stigning af Urinstofclearance. Som Pitts fandt de, at denne Virkning ikke var specifik for Aminosyrerne, idet Mælkesyre, Pyrodruesyre og desamineret Glycin havde samme Virkning, medens Glukonsyre var uvirksom. Den kraftigste Virkning synes Aminosyren Glycin at have, ifølge deres Opgivelser skulde en peroralt indgivet Dosis paa 0,24 g pr. kg Legemsvægt give en Stigning paa indtil 60 pCt. Herrin fandt, at Urinstofclearance udført over »Augmentation limit« før Behandlingen varierede fra 20—50 cc Min. pr. m² Overflade bestemt efter Cowgill og Drabkins Formel, i Middel ca. 35 cc. Dette er bemærkelsesværdig lave Urinstofclearances. Under Behandling med Aminosyrer stiger disse Værdier til 40—70 med ca. 55 som Middel. Dette er den samme Urinstofclearanceværdi over »Augmentation limit«, som *Summerville og Medarbejder* (156) angiver for normale Hunde

En grov Proportionalitet mellem Foderets Proteinindhold og Nyrefunktionens Størrelse er vist af *Pitts* (107). Ved praktisk taget ren Kulhydratfodring fandt denne hos en Hund den glomerulære Filtration (Kreatininclearance) til 61 cc. Min. og Nyrens Blodgennemstrømning (p-Aminohippursyreclearance) til 268 cc. Ved Fodring med blandet Kulhydrat og Proteinstof steg disse Værdier til henholdsvis 75 cc og 318 cc, og ved ren Kødfoeding steg Clearance til henholdsvis 86 cc og 372 cc. Dette giver en Stigning paa ca. 40 pCt.; Forholdet Kreatinin/p-Aminohippursyreclearance ændredes ikke, det var for alle Forsøgene ca. 0,33. *Winter, Ingram og Eaton* (181) fandt hos Hund, at Kreatininclearance $4\frac{1}{2}$ Time efter Fodring med proteinrigt Foder var forhøjet med 33 pCt. De angiver ikke, hvormeget Protein Dyret fik. *Alpert og Thomas* (3) fandt hos normal Hund og hos Hunde med kronisk experimentel Hypertension, holdt paa en meget proteinfattig Kost, Urinstofclearance varierende fra 35 cc til 60 cc pr. 100 g Nyrrer. Efter at Hundene i en Uge var fodret med 2 kg Kød daglig, steg deres Urinstofclearance til 75—110 cc pr. Minut pr. 100 g Nyrrer. Forholdet Urinstofclearance paa højt Proteintilskud/Urinstofclearance paa proteinfattig Diæt varierede fra 1,76 til 2,50. Den procentiske Stigning i Urinstofclearance er fra 79 til 150 pCt.

Proteinbelastningen medførte ingen Ændring af Blodtrykket, hverken hos normale eller hos Hunde med kronisk experimentel Hypertension.

Alpert og Lilienthal (2) har undersøgt Proteinstoffernes Indflydelse paa Diodrastclearance, Inulinclearance og Urinstofclearance hos normale Hunde og Hunde med kronisk experimentel Hypertension. I alle Tilfælde fandt de en stærkere Stigning i Inulinclearance end i Diodrastclearance og Urinstofclearance, naar Dyrene fodredes med en meget proteinrig Kost. Den Forskydning i Forholdet Urinstofclearance/Inulinclearance, der derved fremkommer, anser de ikke for signifikant. Beregner man den procentiske Stigning for samtlige Forsøgsrækker, fremgaar det dog, at Diodrastclearance er steget 68 pCt., Urinstofclearance 90 pCt. og Inulinclearance 118 pCt. Den relativt stærkere Stigning af Inulinclearance end af Diodrastclearance medførte en Stigning i Forholdet Inulinclearance/Diodrastclearance (Filtrationsfraktionen fra 0,36 til 0,46). De antager, at dette skyldes en stærkere Dilatation af Vas afferens end af Vas efferens, hvorfor det intraglomerulære Filtrationstryk stiger.

Hos Hunde har *Allen og Cope* (1) transplanteret Nyrerne til subcutant eller epicutant Leje for direkte at kunne iagttage Variationer i Nyrens Størrelse. De fandt, at en Proteinfodring paa ca. 100 g pr. kg Legemsvægt i Løbet af 3—5 Timer medførte en Volumenforøgelse af Nyren. De har ikke prøvet at bestemme, hvor stor Rumfangsforøgelsen var, men finder, at saavel Længdemaalet som Tværmaalene øges. Efter de Talværdier, de opgiver, andrager denne lineære Forøgelse ca 10—12 pCt. Allen og Cope undersøgte samtidigt Blodtrykket og fandt, at dette ikke steg efter Proteinfodringen, snarere synes denne at nedsætte Blodtrykket, omend deres Resultater ikke viser nogen signifikant Blodtryksenkning. Desværre har de ikke samtidigt undersøgt Nyrefunktionens Størrelse hos disse Hunde.

Ved kontinuerlig intravenøs Injektion af Aminosyren Glycin paa Hunde, saaledes at Plasmakoncentrationen af Aminosyre-N steg til ca. 20 mg pCt., fandt *Pitts* (107), at den renale Plasmagennemstrømning maalt ved p-Aminohippursyreclearance steg fra ca. 280 cc til 450 cc pr. Minut, medens den glomerulære Filtration udtrykt ved Kreatininclearance steg fra ca. 62 cc til ca. 82 cc pr. Minut. Den relative stærkere Stigning i p-Aminohippursyreclearance medfører, at Filtrationsfraktionen, der, før Aminosyreinjektionen begyndte, var ca. 33 pCt., falder til ca. 27 pCt. Pitts antager, at dette skyldes en relativ stærkere Nedsættelse af Modstanden i Vas efferens end i Vas afferens. Under Glycininjektionen steg Middelblodtrykket fra 110 til 120 mm Hg.

Ved at injicere Glycin i saa stor Dosis, at Plasmaets Koncentration af Aminosyre-N steg til ca. 40 mg pCt., fandt Pitts, at Plasmagennemstrømningen faldt fra ca. 400 cc til 360 cc pr. Minut. Ved denne Plasma-koncentration var Kreatininclearance af samme Størrelse, som før Injektionen blev paabegyndt. En Plasmaamino-syre-N Koncentration paa 60 mg pCt. virkede toksisk.

Ved Undersøgelser over Nyrefunktionen hos Sæler fandt *Hiat og Hiat* (58), at en enkelt Protein-fodring (1 kg Sild) i Løbet af 4—5 Timer bevirkede en Stigning i Kreatinin- og Diodrastclearance, der i Middel andrager ca. 90 pCt. De fandt ingen signifikante Ændringer i Forholdet Kreatininclearance/Diodrastclearance, dette varierede fra 0,24 til 0,35. Da en Fodring af Sælerne med en proteinfri Extrakt af 1 kg Sild ingen Virkning havde paa Nyrefunktionen, maa denne tilskrives Protein-stofferne.

Diætens Indflydelse paa Nyrefunktionen hos Mennesker er undersøgt af flere Forskere. *Cope* (17) fandt, at Variationen i Diætens Proteinindhold paa 75—100 g Protein om Dagen ikke medførte nogen Ændring i Urinstofclearance, hvorimod en Nedsættelse af Proteinindholdet fra 75 g til 40 g om Dagen medførte et Fald i Clearance paa 20—40 pCt. Undersøgelser, der viser god Overensstemmelse med *Cope's*, er beskrevet af *Goldring, Razinsky, Grenblatt og Cohen* (40). Disse fandt, at en Nedsættelse af Diætens Proteinindhold fra 100 g daglig til 9 g daglig resulterede i en Nedsættelse af Urinstofclearance paa ca. 36 pCt., medens en Forhøjelse af Proteinindholdet paa indtil 280 g Protein om Dagen ikke medførte nogen Stigning i Clearance. *Longley og Miller* (78) fandt, at en Stigning i Kostens Proteinindhold fra 0,3 til 2,4 g Protein pr. kg Legemsvægt pr. Dag bevirkede en Stigning i Urinstofclearance paa indtil 30 pCt., uden at de kunde paavise nogen Proportionalitet mellem den tilførte Proteinmængde og Clearances Størrelse. Forholdet Urinstofclearance/Inulinclearance ændredes ikke ved den øgede Protein-diæt.

Endelig skal det nævnes, at *Watzadze* (165) ved Perfusionsforsøg paa Frønyrer fandt, at Tilsætning af Aminosyren Glycin samt forskellige Dipeptider til Perfusionsvædsken forøgede den arterielle Nyregen-nemstrømning.

Egne Undersøgelser.

Undersøgelser paa normale Hunde.

I dette Afsnit skal jeg redegøre for en Række Undersøgelser over Proteinstoffernes Indflydelse paa Nyrefunktionen.

Til Bestemmelse af den glomerulære Filtration er anvendt Inulin-clearance, og til Bestemmelse af den renale Plasmagennemstrømning er anvendt Hippodinclearance. Undersøgelserne er udført paa sunde Hunde, der igennem længere Tid var trænet til at ligge paa Undersøgelsesbordet. Dyrenes Basaldiæt bestod af 12 g Rugbrød og 50 cc Mælk (Ko- eller Gudemælk) pr. kg Legemsvægt. Dyrene blev fodrede om Morgen, og Forsøgene er med ganske enkelte Undtagelser alle udført om Morgen. Der er altid hengaaet mindst 24 Timer mellem sidste Fodring og Forsøgsfodringen. Den samme Hund har med enkelte Undtagelser ikke været anvendt til Forsøg i to paa hinanden følgende Dage.

Nyrefunktionen under Hunger.

Med det Formaal at finde de laveste Clearanceværdier blev to af Hundene sultede, og der blev udført Clearancebestemmelser 1., 3., 5.,

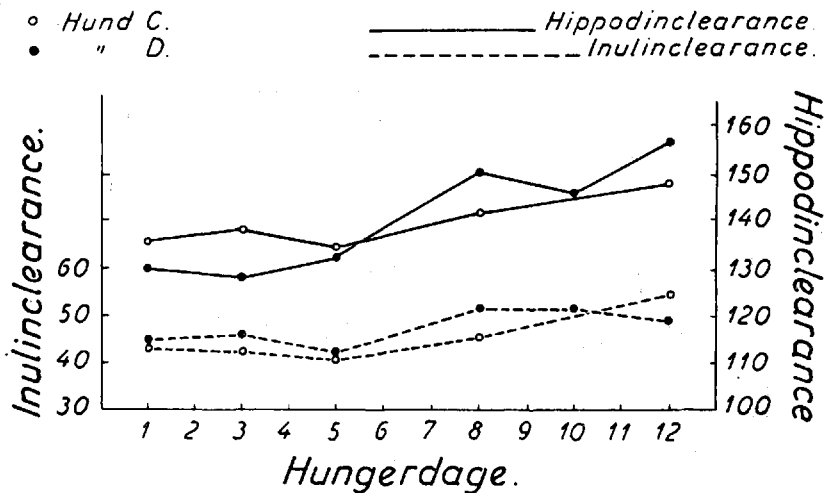


Fig. 10. Forløbet af Nyrefunktion under Hunger.

8., 10. og 12. Hungerdag. Resultatet af disse Undersøgelser er vist i Fig. 10 og Tabel 5.

Det fremgaar heraf, at saavel Inulin- som Hippodinclearance efter 1 Dags Faste er af samme Størrelsesorden som paa 3. og 5. Hungerdag. Paa de senere Hungerdage indtraadte hos begge Hunde en let Stigning af Nyrefunktionen. Denne Stigning i Clearance er muligvis en Følge af et øget endogent Proteinstofskifte. Det bemærkes, at begge Hunde var magre ved Hungerperiodens Begyndelse. Det vil efter disse Forsøg næppe være forkert at betragte Clearance efter 24 Timers Faste som et Udtryk for den laveste normale Nyrefunktion hos Hunden eller som Nyrens Hvilekapacitet.

Proteinbelastninger.

Før Hundene blev anvendt til disse Forsøg, blev de normale Clearanceværdier efter 24 Timers Faste bestemt ved flere Undersøgelser. Resultatet af disse er samlede i Tabel 6.

Med det Formaal at bestemme, hvor lang Tid der hengaar mellem Proteinbelastningen og den optimale Stigning i Nyrefunktionen efter en enkelt Proteinbelastning, samt hvor længe en enkelt Proteinfordring

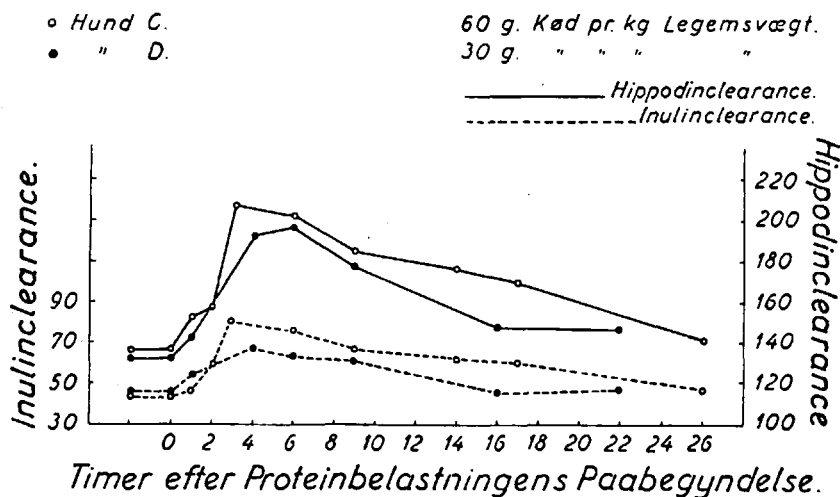


Fig. 11. Nyrefunktionen efter en enkelt Proteinbelastning.

paavirker Nyrefunktionen, blev der udført Forsøg paa 2 Hunde. Resultatet af disse Forsøg er samlet i Tabel 7 og Fig. 11.

Det fremgaar heraf, at den af Proteinbelastningen fremkaldte Stigning i Nyrefunktionen er maksimal 3—6 Timer efter Fodringen, hvorefter den gradvis aftager for efter ca. 1 Døgn at have naaet Udgangsværdierne. Ser vi paa Aminosyrekoncentrationen i Blodet, fremgaar det, at Stigningen i denne er maksimal allerede 2 Timer efter Fodringen, hvorefter den gradvis aftager, og ca. 6 Timer efter er den af samme Højde som før Fodringen.

Paa dette Grundlag har jeg ved senere Forsøg med Proteinbelastning bestemt Virkningen af denne ved Clearance udført $3\frac{1}{2}$ til $4\frac{1}{2}$ Time efter Fodringen.

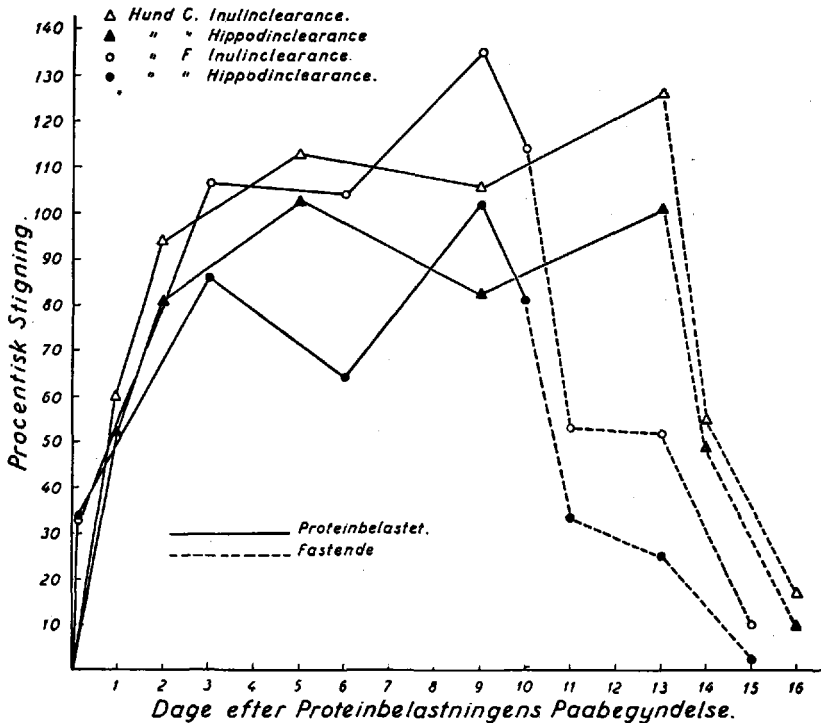


Fig. 12. Nyrefunktionens Forløb under længere Tids Proteinbelastning. Hund C, 50 g Hestekød pr. kg Legemsvægt 2 Gange daglig. Hund F, 35 g Hestekød pr. kg Legemsvægt 2 Gange daglig.

Proteinbelastning gennem længere Tid.

For at bestemme, hvor højt Inulin- og Diodrastclearance kunde stige ved gentagne Proteinbelastninger, blev der udført Forsøg paa 2 Hunde og med varierende Proteinmængde og varierende Tidsintervaller for Fodringen. Resultatet af disse Forsøg er vist i Tabel 8 og Fig. 12.

Det fremgaar heraf, at Nyrefunktionen udtrykt ved Inulin og Hippodinclearance ved gentagne Proteinbelastninger kan stige betydeligt over de Værdier, der kan opnaas ved en enkelt Proteinbelastning. Proteinstofferne har saaledes en kumulativ Virkning paa Nyrefunktionen; det ses endvidere af disse Forsøgsresultater, at Inulinclearance stiger betydeligt stærkere end Hippodinclearance, hvorfor Forholdet Inulin-/Hippodinclearance for Hund F stiger fra ca. 0,36 til 0,42 og endog derover, medens det for Hund C stiger fra ca. 0,35 til ca. 0,38.

Aminosyrekoncentrationen i Blodet steg ikke udover den Forhøjelse, der fandt Sted efter første Proteinfodring.

Forsøg med stigende Proteinbelastninger.

Der blev til disse Forsøg kun anvendt fedtfattigt Hestekød. Efter at Hundene havde fastet fra foregaaende Morgen, blev de Kl. 5 Morgen fodret med den efter deres Legemsvægt beregnede Vægtmængde Kød. Dette blev givet paa een Gang, og Hundene aad op i Løbet af nogle faa Minutter. Dyrene blev til disse Forsøg kun anvendt 2 Gange om Ugen. Resultatet af Undersøgelserne er vist i Fig. 13 og Tabel 9.

Det fremgaar af disse, at der er en grov Proportionalitet mellem den tilførte Proteinmængde og Clearances Størrelse, indtil en Belastning paa ca. 60 g Hestekød pr. kg Legemsvægt. Højere Proteinbelastninger medførte ikke nogen yderligere Stigning i Nyrefunktionen. Dobbelt Proteinbelastning — 10 Timer og 4 Timer før Forsøgets Begyndelse — gav ikke højere Værdier end en enkelt Proteinbelastning.

For Hundene A og B medførte Proteinbelastningen en stærkere Stigning i Inulinclearance end i Hippodinclearance, hvilket medfører, at Forholdet Inulinclearance/Hippodinclearance stiger, Filtrationsfraktionen øges. For Hunden D er Stigningen i Inulin- og Hippodinclearance af samme Størrelse. Af Tabel 8 og Fig. 13 ses det, at gentagne Proteinbelastninger ogsaa for Hundene C og F medførte en Forskydning af Filtrationsfraktionen.

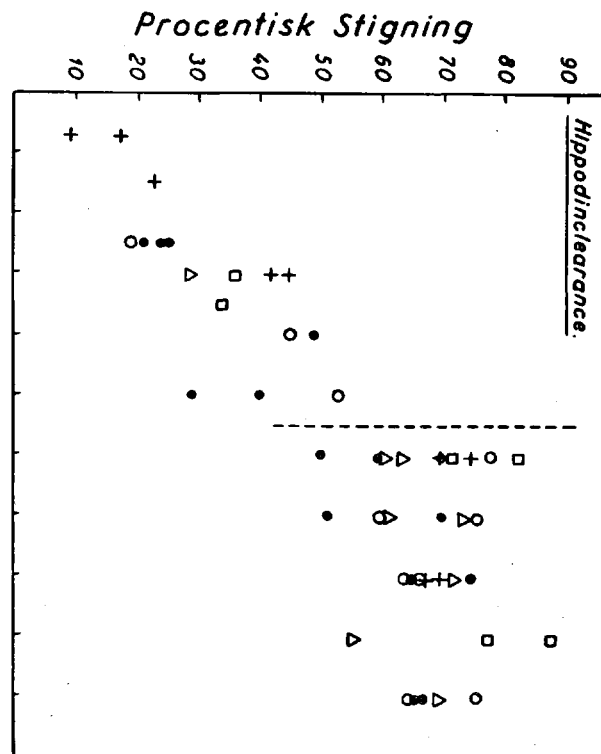
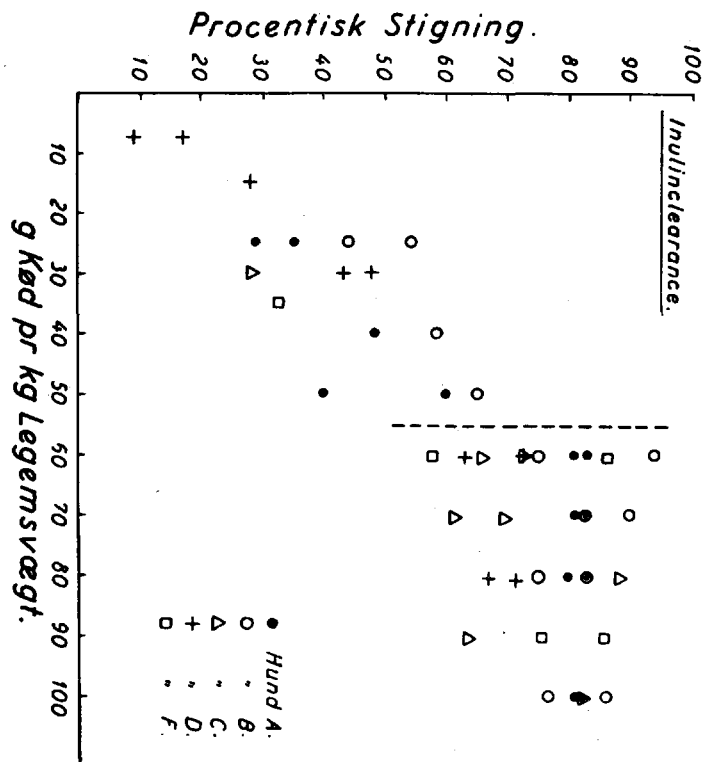


Fig. 13. Nyrefunktionens Afhængighed af den tilførte Proteinmængde.

I Tabel 10 er Resultaterne uden Proteinbelastning »Hvilekapacitet« og med maksimale Proteinbelastninger »Maksimalkapacitet« samlet. Af denne Tabel fremgaar ligeledes den absolutte og procentiske Stigning.

De i de foregaaende beskrevne Forsøgsresultater understøtter *Jolliffe og Smiths* (68), *Shannon og Medarbejdere* (137) og *Pitts* (104) Undersøgelser over Nyrefunktionen hos Hunde, idet jeg ligesom disse finder, at Nyrefunktionen hos Hunden stiger under Proteinbelastningen. Jeg har dog i intet Tilfælde fundet saa høje procentiske Stigninger i Nyrefunktionen, som *Shannon og Medarbejdere* (137) finder for Urinstofclearances Vedkommende. *Pitts* (107) finder nogen Proportionalitet mellem tilført Protein og Stigningen i Nyrefunktionen. Efter mine Undersøgelser er Stigningen i Nyrefunktionen afhængig af den tilførte Proteinmængde, saa længe den ikke overstiger 60 g Kød pr. kg Legemsvægt (ca. 13 g Protein). Proteinmængder derover medfører ikke nogen yderligere Stigning af Clearance. Ved længere Tids Fodring med Kød kan Nyrefunktionen dog stige yderligere.

Medens *Pitts* (104) hos Hund og *Hiat og Hiat* (58) hos Sæl ikke finder nogen Ændring af Filtrationskoncentrationen, finder jeg ligesom *Alper og Lilienthal* (2) en stærkere Stigning af den glomerulære Filtration end af den renale Plasmagennemstrømning under Proteinbelastninger, omend Stigningen i Filtrationsfraktionen ikke er saa betydelig som fundet af disse Forskere.

En samtidig Forøgelse af den glomerulære Filtration og den renale Gennemstrømning maa skyldes enten en Stigning i Antallet af fungerende Nephroner eller en Forøgelse af allerede fungerende Nephroners Kapacitet. Spørgsmaalet om alternerende Funktion af Nephronerne er vel ikke endeligt afgjort, men *Whites* (172) histologiske Undersøgelser og Undersøgelserne over den maksimale tubulære Funktion (Side 21) tyder ikke paa, at Variationer i Nyrens Funktion skyldes saadanne Forhold. Antager vi, at Variationerne i Nyrefunktionen skyldes Ændringer i Nephronernes Kapacitet, maa den stærkere Stigning i den glomerulære Filtration skyldes enten et øget effektivt Filtrationstryk, reguleret gennem samtidige Ændringer i Vas afferens og Vas efferens Tonus, saaledes at Vas afferens dilateres relativt mere end Vas efferens, eller et øget Filtrationsareal, fremkommet ved Inddragning af flere Glomerulusslynger i Funktionen.

Man kan ikke udelukke den Mulighed, at den fundne Forhøjelse af Filtrationsfraktionen ikke er reel. En let Nedsættelse af Nyrens Hippodinekstraktion under Proteinbelastningen vil medføre, at Hippodineclearance under disse Forhold ikke er et saa tilnærmet Udtryk for den renale Plasmagennemstrømning som under Faste.

Da alle Forsøgene er udført ved Plasmakoncentrationer under 3 mg pCt., mener jeg at kunne udelukke Muligheden for »self depression«.

Hvorvidt der er Tale om nedsat Extraktion, kan kun afgøres ved at bestemme den arteriovenøse Hippodindifferens i Art. og Vena renalis, hvilket ikke er gjort.

Forsøg med kontinuerlig intravenøs Injektion af Kaseinhydrolysat, Mælkesyre og Pyrodruesyre.

Forsøg med Kaseinhydrolysat.

Til disse Undersøgelser blev anvendt hydrolyseret Kasein (N-Z-Amin, Skeffield og Co.). Stoffet opløses uden Vanskelighed i lunkent

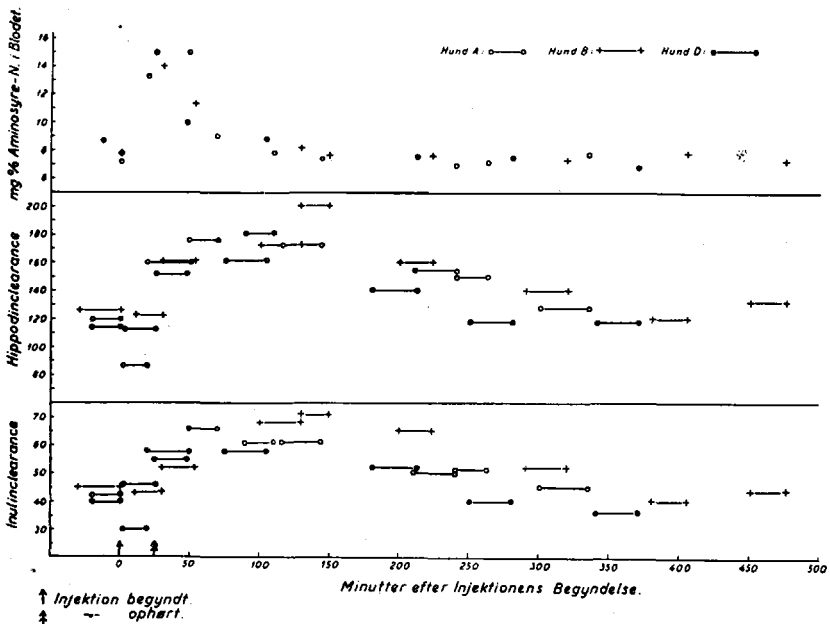


Fig. 14. Nyrefunktionen og Aminosyrekoncentrationer under og efter Injektion af hydrolyseret Kasein.

Vand og danner en stabil Opløsning. Der blev injiceret 5 cc pr. Minut af en 8 pCt. Opløsning i 25 Minutter. Under Injektionen steg Blodets Aminosyrekoncentration fra 7—8 mg pCt. til 14—15 mg pCt. Injektionen medførte en Stigning i saavel Hippodin- som Inulinclearance paa indtil 50—60 pCt. med en samtidig Forhøjelse af Filtrationsfraktionen. Tabel 11 og Fig. 14.

Injiceret Proteinhydrolysat synes saaledes at give samme Virkning som en Proteinfodring. Efter Injektionens Ophør faldt Aminosyrekoncentrationen i Blodet ned til normale Værdier i Løbet af 30—40 Minutter, medens Nyrefunktionen udtrykt ved Inulin- og Hippodinclearance først naar ned paa Normalværdien ca. 3 Timer efter Injektionens Ophør. Nogen Ændring af Blodtrykket maalt ved Kanyle i Art. femoralis kunde ikke paavises under Forsøget.

Forsøg med Mælkesyre og Pyrodruesyre.

Der blev til disse Forsøg anvendt 4 pCt. Mælkesyre eller Pyrodruesyre (neutraliseret).

Resultatet af disse Undersøgelser er vist i Tabel 11. Det fremgaar heraf, at Injektionen af disse Stoffer ikke medførte nogen Ændring i Nyrefunktionen, saavel Inulin- som Hippodinclearance var af samme Størrelsesorden under og efter Injektionen, som før denne blev paa-begyndt.

Disse Undersøgelser viser, som tidligere fundet af *Pitts* (104), at intravenøs Injektion af Proteinhydrolysater kan foraarsage en Stigning i Nyrefunktionen, der ganske svarer til den Stigning, der ses i denne efter Proteinfodring. Hvorvidt denne Stigning i Nyrefunktionen kan udløses af alle Aminosyrer, eller det er en Egenskab ved enkelte af disse, er ikke afgjort. *Pitts* har vist, at Glycin (107) og Alanin (104) har denne Egenskab. Hvorvidt Stigningen i Nyrefunktionen skyldes en direkte Virkning af Aminosyrerne paa Nyren, eller der er et nervøst eller humoralt Mellemlid, vides ikke. Det Forhold, at den denerverede Nyre reagerer paa Aminosyrebelastning ganske som den normale (Side 77), tyder ikke paa nervøs Regulation. At Stigningen i Nyrefunktionen vedvarer nogen Tid efter, at Aminosyrekoncentrationen i Blodet er faldet, kunde tyde paa et humoralt Mellemlid.

Ved Forsøg med Injektion af Glycin fandt *Pitts* som tidligere nævnt en Forhøjelse af saavel den glomerulære Filtrations som den renale Plasmagennemstrømning, men saaledes at Gennemstrømningen steg

mere end Filtrationen, hvorfor Filtrationsfraktionen mindskes. Pitts antager, at dette skyldes en relativ stærkere Dilatation af Vas efferens end af Vas afferens. En Ændring af Nyrefunktionen, der meget minder om den af Pitts fundne, kan fremkaldes ved Injektion af pyrogen Inulin. Hos Mennesker fandt *Smith og Medarbejdere* (148), at Injektion af dette Stof medfører en øget Nyregennemblødning men praktisk taget ingen Ændring af den glomerulære Filtration, maalt ved Inulin-clearance. Hos Hunden fandt *Hiat* (57), at Injektion af pyrogen Inulin fremkaldte en Stigning i Nyrefunktionen med en samtidig Nedsættelse af Filtrationsfraktionen; han antager, at dette skyldes en nedsat Tonus i Vas efferens. Den Mulighed kan imidlertid ikke udelukkes, at der under Injektionen af pyrogen Inulin eller Glycin kan fremkaldes en Ændring (Kvælning) af Glomerulusmembranens Permeabilitet, hvorfor Inulin-clearance ikke længere vil være et Udtryk for den glomerulære Filtration.

Der synes saaledes at være en væsentlig Forskel paa den Ændring i Nyrefunktionen, der foraarsages af pyrogen Inulin eller Injektion af Aminosyren Glycin og den Ændring, der sker under Injektion af Proteinhydrolysat og efter Proteinfodring.

For Menneskers Vedkommende er en Nedsættelse af Filtrationsfraktionen, der muligvis skyldes Ændringer i Glomerulusmembranens Karakter, vist under Graviditets Toxikæmier. *Wellen, Welch og Taylor* (170).

KAPITEL VII.

Nyrefunktionen efter ensidig Nephrectomi.

Tidligere Undersøgelser.

Rhoads, Alving, Hiller og van Slyke (115) fandt Urinstofclearance hos normale Hunde til 49 cc pr. m² beregnet Overflade. En Transplantation af den ene Nyre til subcutant Leje i Flanken ændrede ikke Urinstofclearance Størrelse signifikant. Efter Nephrectomi af den ikke transplanterede Nyre faldt Urinstofclearance og var fra 1 Uge til 3 Maaneder efter Nephrectomien 31 cc pr. m² beregnet Overflade eller 64 pCt. af Værdien før Nephrectomiens Udførelse. 20—22 Maaneder efter Nephrectomien havde der endnu ikke fundet nogen paaviselig Forhøjelse Sted.

For enkelte af Hundene fandt *Rhoads* og Medarbejdere en gradvis Stigning i Urinstofclearance, uden at denne dog naaede op paa Værdierne før Nephrectomien. Samme Forskere (143) fandt ved Bestemmelse af Urinstofclearance og Urinstofekstraktionen paa Hunde, hvis ene Nyre var transplanteret, at Fjernelse af den anden Nyre medførte en Stigning i Blodgennemstrømningen i den transplanterede Nyre paa 68 pCt. af de præoperative Værdier. *Karsner, Hanzal og Moore* (171) har paa 4 Hunde undersøgt Urinstofclearance før og efter ensidig Nephrectomi. De fandt, at Urinstofclearance efter Nephrectomien faldt til ca. 60 pCt. af Værdien før Operationen. De meddeler kun det fuldstændige Materiale for en Hund. Efter dette var Urinstofclearance af normal Størrelse indtil 4 Dage efter Operationen, først da blev den nedsat. 6 Maaneder efter Nephrectomien var Urinstofclearance af samme Størrelse som før Nephrectomien. Der er imidlertid saa betydelige Svingninger i de fundne Clearanceværdier indenfor de enkelte Forsøg, at det er vanskeligt at vurdere Resultatet. Den kompensatoriske Hypertrofi af Nyrene fandt de varierede fra 0 til næsten 60 pCt.

Egne Undersøgelser.

Disse Undersøgelser blev udført paa Hundene A, B og D. Nephrectomien blev udført extraperitonealt gennem Lumbalsnit, og der blev til Narkose anvendt Citodan Natrium intravenøst, som supplerende Inhalationsnarkotikum anvendtes Æther.

Dyrene blev under disse Forsøg fodret med samme Foder som under de foran beskrevne Forsøg. Der blev foretaget Undersøgelser af Nyrefunktionen med og uden Proteinbelastning. Resultaterne af disse Undersøgelser er vist i Fig. 15 og 16 og Tabellerne 12 og 13.

Nephrectomien medførte for samtlige Hunde et betydeligt Fald i Nyrefunktionen, der 16—18 Timer efter Nephrectomien var faldet til 60—80 pCt. af det normale, Fig. 15 og 16 samt Tabel 12 og 13. Dette Fald efterfulgtes for alle Hundes Vedkommende af en Stigning, hvorunder Nyrefunktionen for Hundene A og B naaede op paa Middelværdierne for Operationen, medens den for Hund D steg til 80 pCt. af den præoperative Middelværdi. For sidstnævnte Hund faldt Clearance i Løbet af ca. 10 Dage til en konstant Værdi, der var ca. 65 pCt. af Normalværdien, før Nephrectomien blev udført. For Hundene A og B var Stigningen af længere Varighed, først ca. 1 Maaned efter Nephrectomien blev Clearanceværdierne konstante og ca. 70 pCt. af Normalværdierne.

Den første Tid efter Nephrectomiens Udførelse medførte Proteinbelastningen ingen eller kun en ringe Stigning af Clearance, denne var saavel under Faste som under Proteinbelastning af samme Størrelsesorden. Samtidig med at den postoperative Stigning i Hvilekapaciteten aftager, tiltager Maksimalkapaciteten, og i Løbet af en Maaned har den for alle Hunde naaet konstante Værdier, der udgør ca. 68 pCt. af Maksimalkapaciteten før Nephrectomien.

Ved Clearanceundersøgelser udført 11—16 Maaneder efter Nephrectomiens Udførelse var Nyrefunktionen for alle Hundes Vedkommende steget, Fig. 15, 16, Tabel 12 og 13, og var for Hvilekapaciteten fra 72—82 pCt. og for Maksimalkapaciteten fra 79—85 pCt. af de præoperative Værdier.

Den procentiske Nedsættelse i Clearanceværdierne er saaledes praktisk talt af samme Størrelse med og uden Proteinbelastning.

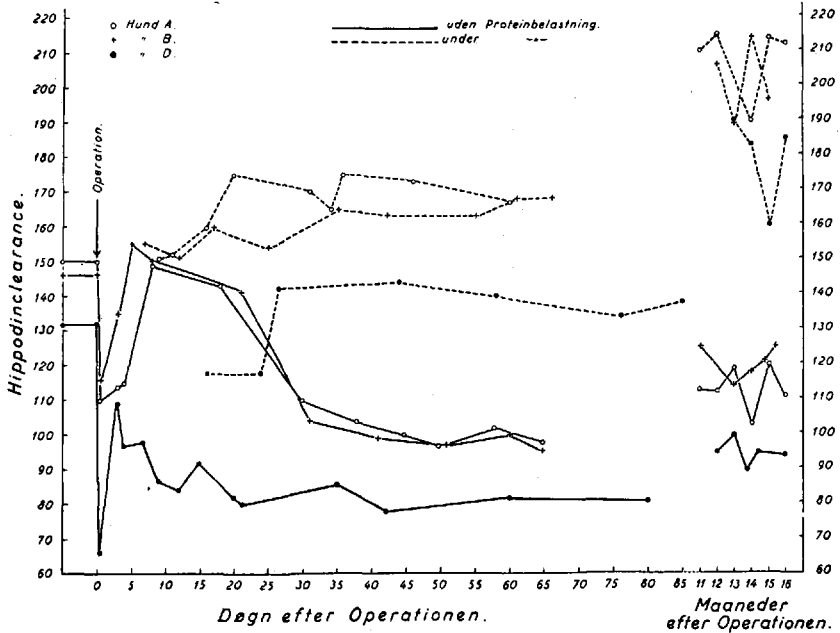


Fig. 16. Nephrectomiens Indflydelse paa Nyrefunktionen.
Hippodinclearance.

Da Nedsættelsen i Clearance for alle Hundenes Vedkommende saavel med som uden Proteinbelastning er noget stærkere udtalt for Hippodinclearance end for Inulinclearance, stiger Forholdet Inulinclearance/Hippodinclearance, hvilket formentligt vil sige, at Filtrationsfraktionen forhøjes. Tabel 14.

En Uge efter Forsøgenes Afslutning blev Hundene aflivet. Nyren blev udtaget, vejlet og undersøgt. For alle Hundenes Vedkommende har Nephrectomien medført en Hypertrofi af den blivende Nyre. Tabel 14. Ved makroskopisk Undersøgelse af Nyren fandtes intet unormalt for Hund A og B, medens Nyren for Hund D's Vedkommende ved den makroskopiske Undersøgelse fandtes stærkt svullen, oedematøs med stærkt vædskedrivende Snitflade og nedsat Tekstur. Den observerede Vægtforøgelse kan vel for Hundene A og B's Vedkommende betragtes som en virkelig Hypertrofi, medens dette ikke er Tilfældet for Hund D.

Den procentiske kompensatoriske Hyperfunktion, hvorved jeg forstaar den procentiske Forhøjelse af Nyrefunktionen udover Halvdelen af den præoperative Middelværdi, udviklet efter Nephrectomien, varierer meget betydeligt. Tabel 14. 1—3 Maaneder efter Operationen var denne for Hippodinclearance Vedkommende ca. 32 pCt. og for Inulinclearance ca. 41 pCt., saavel under Faste som under Proteinbelastning. Fra 11.—16. Maaned efter Nephrectomiens Udførelse var Stigningen 53 og 59 pCt. for henholdsvis Hippodin- og Inulinclearance under Faste. Under Proteinbelastningen var de tilsvarende Værdier 65 pCt. og 61 pCt.

KAPITEL VIII

Undersøgelse af Nyrefunktionen efter Denervering af Nyrerne og efter Thyreoidectomi.

Denervering.

Tidligere Undersøgelser.

Paa Hunde med den ene Nyre fjernet, den anden denerveret og transplanteret til subcutant Leje i Flanken fandt *Rhoads, van Slyke, Hiller og Alving* (116), at den denerverede Nyres Funktion fuldstændig svarede til den normale; Ændringer i Proteintilførslen medførte ogsaa for den denerverede Nyre en Stigning i Urinstofudskillelsen og den arterio-venøse Urinstofdifferens. Denerveringen var foretaget ca. 2 Aar før Forsøgenes Udførelse.

Ved Undersøgelser paa 2 Hunde med Ureterne transplanterede ud til Huden og den ene Nyre denerveret fandt *Hiat* (57), at Denervationen ikke medførte nogen Ændring af Nyrefunktionen udtrykt ved Kreatinin- og Diodrastclearance. Efter intravenøs Injektion af 100 mg pyrogent Inulin, der foraarsager en betydelig Nyrehyperæmi, steg Kreatinin- og Diodrastclearance, dog saaledes at Diodrastclearance steg stærkere end Kreatininclearance. Forholdet Kreatininclearance/Diodrastclearance, der før Behandlingen med pyrogent Inulin var 0,27 og 0,31 faldt efter Behandling med Inulin til henholdsvis 0,20 og 0,25. *Hiat* fandt ingen Forskel paa den normale og den denerverede Nyres Reaktion paa Behandlingen. Hvis Kreatininclearance og Diodrastclearance under disse Forhold er et Maal for den glomerulære Filtration og den renale Gennemstrømning, har Behandlingen med pyrogent Inulin bevirket en Nedsættelse af Filtrationsfraktionen.

Paa Grundlag af dette Forsøg antager *Hiat*, at det pyrogene Inulins Virkning paa Nyren sker ad humoral Vej, enten direkte eller ved Ud-

løsning af et vasodilaterende Stof. *Maluf* (88) fandt hos en Hund med transplanteret og denerveret Nyre, at denne havde samme Evne til at udskille Phenolrødt og Inulin, som den ikke denerverede og transplanterede Nyre. Forholdet Inulin-clearance/Phenolrødtclearance ændredes ikke ved Denervationen.

Hos Mennesker med essentiel Hypertension fandt *Goldring, Chasis, Ranges og Smith* (148) ikke nogen Ændring af Diodrastclearance eller af Filtrationsfraktionen efter unilateral renal sympadectomi. Under Behandling med pyrogen Inulin forholdt den denerverede Nyre sig ganske som den normale.

Egne Undersøgelser.

Denervationen blev udført i to Seancer med 5 Dages Mellemrum. Operationen blev udført under Citodan-Natrium-Narkose suppleret med Æther. Nyren blev trukket frem i Operationssaaret og Nyre og Nyrestilk blev dissekeret fri af det extraperitoneale Fedtvæv. Nyrearterie og Nyrevenen samt Ureter blev isoleret, og paa disse blev Adventitia fjernet ved stump Dissektion med tørre Gazestykker paa et 1,5 cm langt Stykke. Nyren blev anbragt i normalt Leje og Muskel- og Hudsaar sutureret. Saarhelingen forløb uden Komplikationer.

Funktionsprøver blev udført 16 Timer efter Operationen og derefter med forskellige Tidsintervaller indtil 1 Maaned efter Denerveringen. Udover en let Nedsættelse i Hippodinclearance ved Forsøget 18 Timer efter Operationen, en Nedsættelse, der formentlig er en direkte Følge af Manipulationer med Nyren, fremkom der ingen signifikante Ændringer af Nyrefunktionen. Baade med og uden Proteinbelastning forholdt denne sig som før Operationen. Tabel 15, Fig. 17.

Der er saaledes fuldstændig Overensstemmelse mellem dette Forsøg og de foran nævnte udenlandske Undersøgelser.

Thyreoidectomi.

Tidligere Undersøgelser over Gl. thyreoideas Betydning for Nyrefunktionen.

Ved Undersøgelser over Nyrefunktionen hos Hund fandt *Pitts* (104), at 10 mg Thyroxin pr. Dag i Løbet af 2 Dage fremkaldte en Stigning i Urinstof- og Xyloseclearance paa ca. 50 pCt. Pitts antager, at dette

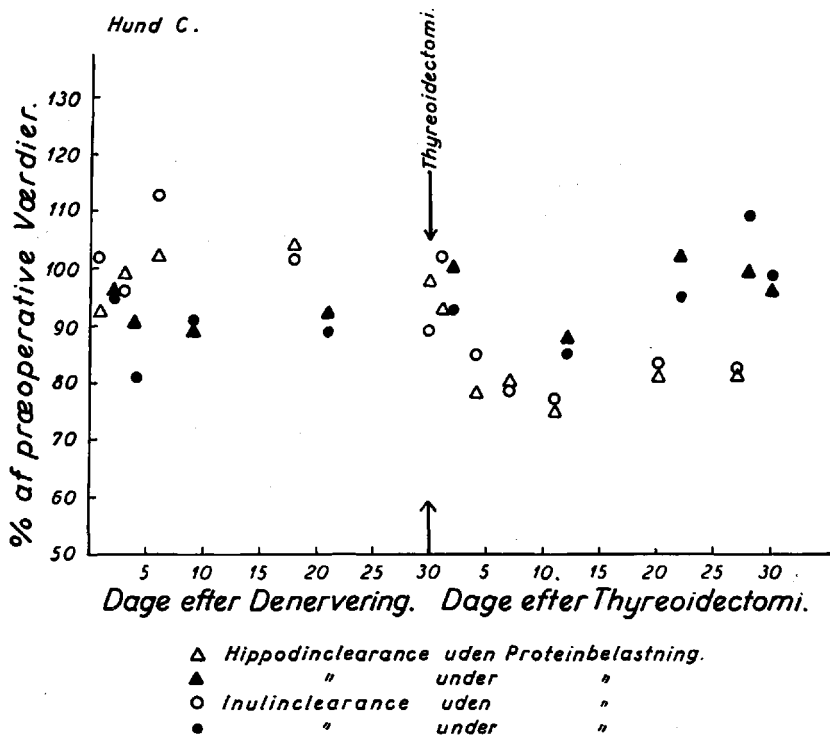


Fig. 17. Nyrefunktionen efter Denervering og efter Thyreoidectomi.

skyldes en Stigning af det endogene Proteinstofskifte. Denne Iagttagelse er senere understøttet af *Eiler, Althausen og Stockholm* (28), der fandt, at Thyroxin hos Hund fremkaldte en Stigning af Diodrast- og Kreatininclearance.

Paa hypofysectomeret Hund fandt *Heinbecher, Rolf og White* (53), at Inulin- og Diodrastclearance var nedsat til ca. Halvdelen af det normale. Ved Behandling af disse Hunde med Thyreoideaextrakt (0,1 g pr. kg Legemsvægt pr. Dag) steg Nyrefunktionen meget betydeligt uden dog at naa de præoperative Værdier. Ved Tilskud af Hypofyseforlap-extrakt steg Clearance til de præoperative Værdier.

Hos normale Hunde fremkaldte Behandlingen med Thyreoideaextrakt kun en yderst ringe og næppe signifikant Stigning af Diodrastclearan-

ce, medens Stigningen i Inulin-clearance var noget højere, ca. 10 pCt. af Normalværdien.

Disse Forsøg viser, at Gl. thyreoidea direkte eller indirekte har en betydelig Indflydelse paa Nyrefunktionen hos Hund. Det blev derfor besluttet at undersøge Nyrefunktionen med og uden Proteinbelastning hos den thyreoidectomerede Hund.

Egne Undersøgelser.

Undersøgelserne blev udført paa Hund C, hvis Nyrefunktion uden og med Proteinbelastning i Forvejen var bestemt. Tabel 10. Thyreoidectomien blev udført i Citodan-Natrium-Narkose, suppleret med Æther. Hunden blev anbragt i Rygleje paa Operationsbordet. Efter Anlæggelse af Hudsnittet blev Gl. thyreoidea præpareret fri ved stump Dissektion. Efter at Beliggenheden af Gl. parathyreoidea laterale i Thyreoideas Kapsel var bestemt, blev disse og en Del af Kapslen præpareret fri og efterladt intakt, medens Gl. thyreoidea og Gl. parathyreoidea mediale blev fjernet. Huden blev sutureret, der kom Heling per primam. Nyrefunktionen blev fulgt saavel med som uden Proteinbelastning i ca. 1 Maaned efter Thyreoidectomien. Resultatet af disse Undersøgelser er vist i Fig. 17 og Tabel 15. Allerede 4 Døgn efter Operationen var Nyrefunktionen uden Proteinbelastning, Hvilekapaciteten, nedsat 15—20 pCt., sammenlignet med de præoperative Værdier, og holdt sig paa dette Niveau Resten af Forsøgsperioden. Under Proteinbelastningen steg Nyrefunktionen til samme Værdier som før Operationens Udførelse. Maksimalkapaciteten er saaledes ikke paavirket af Thyreoidectomien.

Den nedsatte Hvilekapacitet er formentlig en Følge af et nedsat endogent Proteinstofskifte.

KAPITEL IX

Undersøgelser over Proteinbelastningens Indflydelse paa den tubulære Glukosereabsorption.

Tidligere Undersøgelser.

Gennem Undersøgelser af *Walker og Reisinger* (164) er det paa Frøer vist, at Glukose findes i samme Koncentration i det glomerulære Ultrafiltrat som i det deproteiniserede Plasma. *Walker og Hudson* (163) viste, at Glukosereabsorptionen hos Frøer finder Sted i den proksimale Del af Tubuli, senere har *Walker og Medarbejdere* (161) fundet, at dette ogsaa er Tilfældet hos Marsvin.

Ni og Rehberg (98) fandt, at den tubulære Glukosereabsorption i Procent af det filtrerede aftog med stigende Plasmaglukosekoncentration. De antog, at dette skyldtes, enten at Tubulicellerne kun er i Stand til at reabsorbere en bestemt Mængde Glukose fra Præurinen til det peritubulære Blod i Tidsenheden, eller at øgede Glukosekoncentrationsforskelle mellem peritubulært Blod og Præurinen virkede som en begrænsende Faktor for Reabsorptionen.

Da Kreatinin- og Inulin-clearance hos Hunden kan betragtes som et Udtryk for den glomerulære Filtration, vil den filtrerede Glukosemængde være Kreatinin-clearancen $\times$ Plasmaglukosekoncentrationen; dette Produkt udgør den tubulære Glukosebelastning (Glucose load). Den i Tubuli pr. Minut reabsorberede Glukosemængde (Glukose T.) vil være udtrykt ved Kreatinin-clearance $\times$ Plasmaglukosekoncentrationen $\div$ Urinudskillelsen pr. Minut $\times$ Uringlukosekoncentrationen.

Shannon og Fisher (136) og *Shannon, Farber og Troast* (135) viste hos Hund, at den i Tidsenheden reabsorberede Mængde Glukose var

konstant, Glukose Tm, naar Glukoseplasmakoncentrationen var over en vis Grænseværdi, der laa ved Plasmakoncentrationer fra 200 til 300 mg pCt. Glukose. Over denne Grænse var Glukosereabsorptionen uafhængig af Variationen i Filtrationens Størrelse og Plasmakoncentrationen. Ved disse Plasmaglukoseværdier maa det antages, at alle Nephroners maksimale reabsorptive Kapacitet er naaet. Da Glukoseudskillelsen i Urinen begynder allerede ved lavere Plasma-Glukosekoncentrationer, Nyrens »Tærskelværdi« for Glukose, maa det antages, at nogle Nephroners reabsorptive Kapacitet allerede er overkredet ved denne Plasmakoncentration. Havde alle Nephroner samme glomerulære og tubulære Kapacitet, og de alle samtidigt blev forsynet med Blod af samme Glukosekoncentration, skulde man vente, at Mætningsgrænsen var ens for alle Nephroner, og at Glukose reabsorberedes fuldstændigt under denne Grænse.

Som *Smith* (148) gør opmærksom paa, vil imidlertid baade Variationen i de enkelte Nephroners Filtrations Størrelse, forårsaget enten af Forskelle i Filtrationsarealet eller af Forskelle i Filtrationstrykket i Kapillærerne og Forskelle i Tubulis reabsorptive Afsnits Længde *Peters* (102) og dermed af den reabsorberende Overflade eller af disse Afsnits Funktionsevne, bevirke, at ikke alle Nephroner bliver mættede med Glukose ved samme Plasmakoncentration.

Nephroner med stor Filtrationskapacitet, stor tubulær Belastning, men med lav tubulær Kapacitet vil mættes ved lave, medens Nephroner, hvor Forholdet er omvendt, først vil mættes ved relativt høje Plasmakoncentrationer af Glukose.

Naar der hos Pattedyrene, som vist af *Harding og Medarbejdere* (49), altid udskilles smaa Mængder Glukose i Urinen ved normale Glukosekoncentrationer i Blodet, vil dette formentligt betyde, at der normalt findes Nephroner, hvor den tubulære Belastning overskrider den tubulære reabsorptive Kapacitet.

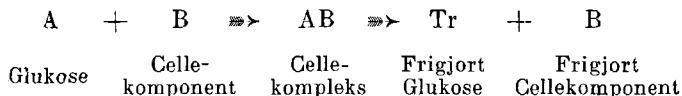
Ændres Nephronernes glomerulære Filtration, medens Plasmaglukosekoncentrationen holdes konstant, vil den tubulære Belastning ogsaa ændres. En Stigning i Filtrationen, med eller uden Ændring af Filtrationsfraktionen, vil medføre en Stigning af den tubulære Belastning, saaledes at baade Tærskelværdien og Mætningsgrænsen naas ved lavere Plasmakoncentrationer, medens Glukose Tm ikke ændres. Skyldes en øget Filtration (Kreatininclearance) derimod en Stigning i de fungerende Nephroners Antal (Aabning af inaktive Nephroner), skulde dette

ikke resultere i en Sænkning af de nævnte Grænseværdier, men maatte derimod forventes at give en større Værdi for Glukose Tm.

Smith (148) og *Chasis og Medarbejdere* (14) har hos Mennesket vist, at Adrenalin og Coffein nedsætter den renale Plasmagennemstrømning maalt ved Diodrastclearance; da Filtrationen maalt ved Inulin-clearance forbliver konstant eller forøges, og Glukose Tm samt Diodrast Tm ikke ændres, antager disse Forskere, at Adrenalin og Coffein direkte eller indirekte foraarsager en Stigning i Vas efferens' Tonus. Ved Anvendelse af pyrogen Inulin, der fremkaldte en Nyrehyperæmi med en Stigning af Diodrastclearance paa indtil 80 pCt. (148), ændredes Glukose Tm ikke, hvorfor det antages, at Stigninger i den renale Plasmagennemstrømning ikke er en Følge af Aabning af inaktive eller subaktive Nephroner, men skyldes en Dilatation af Vas afferens og Vas efferens hos allerede fungerende Nephroner.

Ved Behandling af Forsøgshunde med Thyreoideapreparater eller med Thyroxin fremkaldte *Eiler, Althausen og Stockholm* (28) en samtidig Stigning af Kreatininclearance, Glukose Tm og Diodrast Tm, nogen Korrelation mellem disse Stigninger viser deres Tal dog ikke. Disse Forskere antager, at Stigningen i den tubulære Aktivitet skyldes en øget Celleaktivitet, ikke et øget Celletal.

Til Forstaaelse af Glukose Tm antager *Shannon og Medarbejdere* (136, 135), at Reabsorptionen af Glukose kommer i Stand derved, at den i Ultrafiltratet værende Glukose forbinder sig reversibelt med en cellulær Komponent, der er til Stede i begrænset Mængde, til et Komplex, fra hvilket Glukosen fraspaltes og overføres til det peritubulære Blod, hvorefter Cellekomponenten atter bliver fri (jfr. Side 32).



Undersøgelser udført af *Lundsgaard* (83), *Kalckar* (70), *Colowick, Welsh og Cori* (16) har vist, at Glukosereabsorptionen i Nyrens Tubuli sker ved Hjælp af en Fosforyleringsproces, hvorunder der dannes Hexosefosfat, som derefter defosforyleres, og Sukkeret frigøres. Fosforyleringsprocessen finder efter *Wilmers* Undersøgelser (179) Sted i den lumenale Del af Hovedstykkeets Celler.

Den reabsorptive Mekanisme er ikke specifik, saaledes fandt *Forster* (36), at Xylose og Glukose hos Frøer reabsorberedes ved samme

Mekanisme. At dette ogsaa gælder for Pattedyrene, er af *Shannon* (133) vist paa Hunde. Glukose reabsorberes dog aabenbart lettere end Xylose; hæves Plasmaglukosekoncentrationen til ca. 300 mg pCt., blokeres Xylosereabsorptionen. Xyloseclearance bliver af samme Størrelsesorden som Kreatininclearance.

Egne Undersøgelser.

Der er paa 4 Hunde, hvoraf de tre var ensidig nephrectomerede (A, B og D), foretaget en Række Forsøg til Bestemmelse af Glukose Tm under normale Forhold og under Proteinbelastning af Dyrene. Filtrationens Størrelse blev bestemt ved Kreatininclearance. 1—1½ Time før Forsøgets Begyndelse fik Dyrene 0,15 g Kreatinin og 30 cc Vand pr. kg Legemsvægt givet med Mavesonde. Den kontinuerlige Glukoseinjektion blev foretaget med en elektrisk drevet Automatsprøjte, der blev indstillet til at injicere 3 cc pr. Minut. Der blev anvendt Glukoseopløsninger paa 20, 30 og 40 pCt. Det er nødvendigt, at Glukosekoncentrationen i Blodet under Forsøget ikke undergaar større Svingninger, da dette vil medføre betydelige Fejl paa Maalingerne, dels som Følge af unøjagtig Beregning af Plasmaglukosekoncentrationen i Clearanceperioden, og dels som Følge af Nyrens »skadelige Rum«. Injektionen blev foretaget i Vena saphena, og Blodprøverne blev taget af Vena cephalica. Første Clearanceperiode blev paabegyndt ca. 20 Minutter efter Injektionens Begyndelse. Clearanceperiodens Længde varierede fra 15 til 25 Minutter. Efter hver Periode blev Blæren skyllet med 3×20 cc fysiologisk Saltvand. Der blev taget Blodprøve ved Clearanceperiodens Begyndelse, Midte og Afslutning. Hundene stod op under Forsøget. Plasmaglukosekoncentrationen og Uringlukosekoncentrationen blev bestemt efter Hagedorn og Jensens Metode (se Analysemetoder).

Undersøgelsesernes Resultater er opført i Tabel 16 og Fig. 18 og 19.

Det fremgaar af Tabellen, at Proteinbelastningen har medført en Stigning i Filtrationen paa ca. 50 pCt., men kun en ubetydelig Forøgelse af Nyrens reabsorptive Kapacitet maalt ved Glukosereabsorptionen. Betragter vi Glukose Tm som et kvantitativt Udtryk for Antallet af aabne Glomeruli og fungerende glukose-reabsorberende Celler, kan den øgede Filtration ikke skyldes, at Antallet af aktive Nephroner er forøget, men maa være en Følge af et øget Filtrationstryk i Glomeruluskapillærerne eller et øget Filtrationsareal i allerede aktive Nephroner.

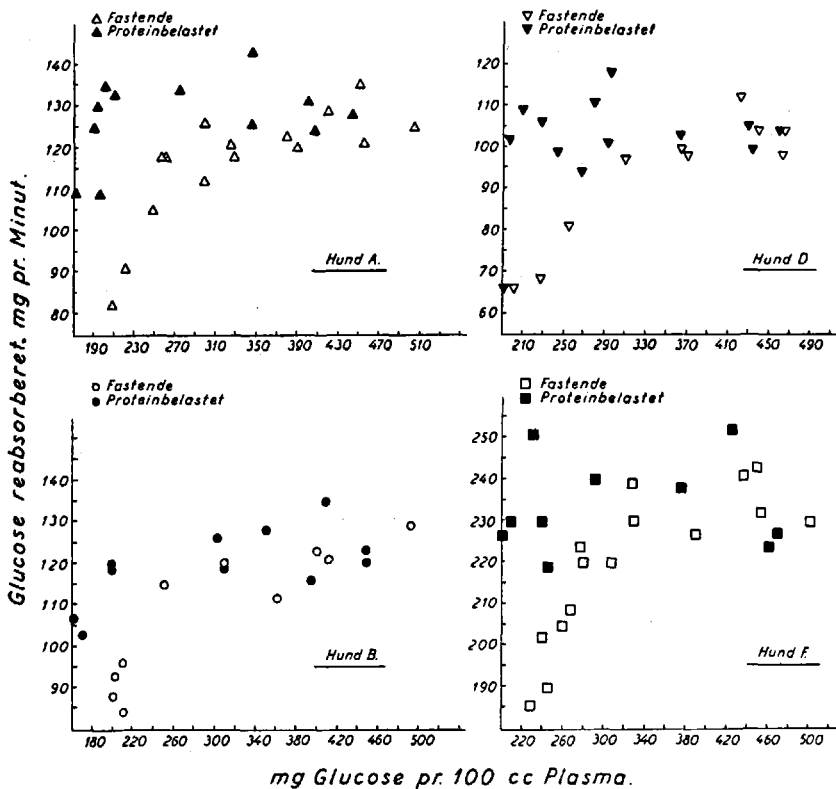


Fig. 18. Proteinbelastningens Indflydelse paa den maksimale Glukose-reabsorption. Hundene A, B og D ensidigt nephrectomerede. Hund F normal.

Disse Resultater viser saaledes god Overensstemmelse med *Shannon og Medarbejderes* (136, 135) Undersøgelser, idet disse Forskere fandt, at Glukose Tm hos Hunden var konstant trods betydelige Variationer i den glomerulære Filtration, og er tillige i Overensstemmelse med *Whites* (172) histologiske Undersøgelser af Hundenyren, der netop tyder paa, at der ikke hos dette Dyr er nogen intermitterende Funktion af Nephronerne, saadan som det er Tilfældet hos Frøen (7) og formentlig ogsaa hos Kaniner.

Før middelstore Hunde finder *Shannon og Medarbejdere* (135—136) Glukose Tm paa ca. 200—300 mg Glukose pr. Minut.

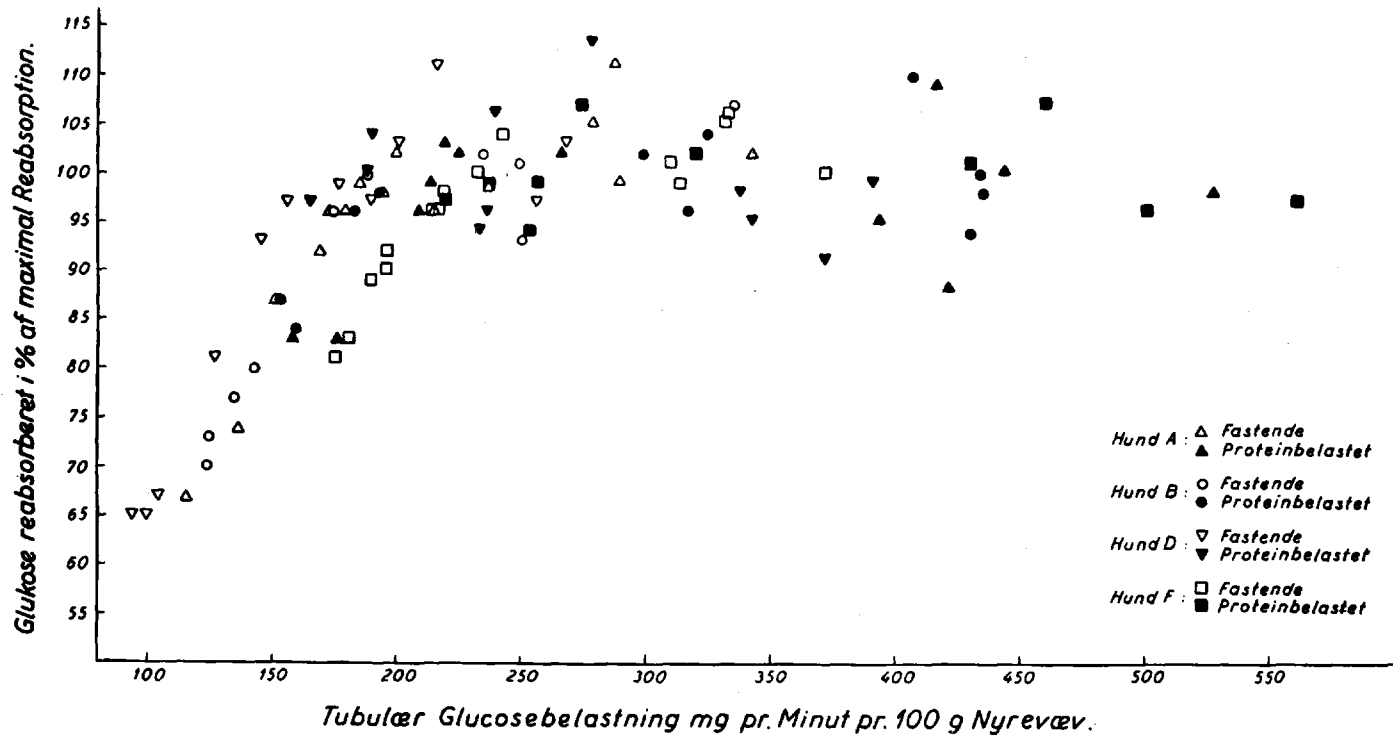


Fig. 19. Forholdet mellem Glukose Tm og den tubulære Glukosebelastning.

Den øgede Filtration og derved øgede tubulære Glukosebelastning forårsager en Forskydning af Mætningsgrænsen. Uden Proteinbelastning ligger Mætningsgrænsen ved ca. 250—270 mg pCt. Glukose. Under Proteinbelastningen nedsættes denne til ca. 200. Paa de her undersøgte Hunde vil en tubulær Belastning paa ca. 170—220 mg pr. 100 g Nyrævæv pr. Minut medføre, at Grænsen for Tubulicellernes maksimale reabsorptive Kapacitet naas. Denne Grænse synes at være lavest for de ensidigt nephrectomerede Hunde. Fig. 19.

Nyrens Tærskelværdi for Glukose er af *Hagedorn* (46) defineret som den Blodsukkerkoncentration, ved hvilken der netop med de klinisk anvendte Analysemetoder kan paavises Sukker i Urinen. Mere koncist udtrykt vil det sige den Plasmaglukosekoncentration, ved hvilken den tubulære Belastning overskrider Tubulicellernes glukosereabsorptive Kapacitet saa meget, at der udskilles paaviselige Mængder af Sukker i Urinen. Da den begrænsende Faktor for Glukosereabsorptionens Størrelse imidlertid ikke er Plasmakoncentrationen, men den til Tubulicellerne i Tidsenheden tilførte Glukosemængde, den tubulære Belastning, vil det med de Variationer i den glomerulære Filtration, der findes hos Hund, være inkonsekvent at tale om Nyrens Tærskelværdi for Glukose udtrykt ved Blodsukkerkoncentration, med mindre denne Tærskelværdi sættes i Relation til den samtidige glomerulære Filtrations Størrelse, hvilket igen vil sige en bestemt fysiologisk Tilstand hos Dyret, Faste eller Proteinbelastning.

Resumé.

Formaalet med de her refererede Undersøgelser var at bestemme, hvilken Indflydelse Proteinstofferne havde paa Hundens Nyrefunktion udtrykt ved Inulin-Kreatininclearance, Hippodinclearance og Glukose Tm.

1. Der gives en kortfattet Oversigt over Nyrefunktionsteoriernes Udvikling og over vor nuværende Opfattelse af Nyrefunktionens Væsen, idet den glomerulære Filtration, den tubulære Sekretion og den tubulære Reabsorption samt Regulationen af Nyrens Blodgennemstrømning beskrives nærmere.

2. Der redegøres for Anvendelsen af Inulin-Kreatininclearance, Hippodinclearance og Glukosebelastning til Bestemmelse af henholdsvis den glomerulære Filtration, den renale Plasmagennemstrømning og den tubulære reabsorptive Kapacitet.

3. Der gives en Formel til Bestemmelse af Nyrens Vægt, naar Dyrets Legemsvægt og Længde er kendt.

4. Udførelse af Clearanceforsøgene og nogle foreløbige Undersøgelser paa normale Hunde beskrives. Pr. beregnet 100 g Nyrevægt fandtes Inulinclearance at være $64 \text{ cc} \pm 12$, og Hippodinclearance til $191 \text{ cc} \pm 21$. Forholdet Inulin-/Hippodinclearance (den ukorrigerede Filtrationsfraktion) bliver saaledes 0,335. Resultatet af disse Undersøgelser ses i Tabel 3.

5. Der redegøres for de i dette Arbejde anvendte Analysemetoder.

6. Egne Undersøgelser over Proteinstoffernes Indflydelse paa Nyrefunktionen beskrives. Efter 24 Timers Faste er Hundenes Nyrefunktion, bestemt ved ovennævnte Funktionsprøver, konstant (Nyrens Hvilekapacitet). Fig. 10. Fodres Hundene med Protein, stiger Nyrefunktionen og er fra ca. 3—6 Timer efter Proteinfodringen steget til maksimale

Værdier. Fig. 11. I Løbet af 20—24 Timer efter Proteinbelastningen falder Nyrefunktionen langsomt ned til Værdien for Hvilekapaciteten.

Gentages Proteinbelastningerne med ca. 10—12 Timers Mellemrum, saaledes at Nyrefunktionen ikke falder til Hvilekapaciteten inden næste Belastning, sker der i nogen Grad en Opsummering af Proteinfordringens Virkning. Nyrefunktionen stiger da til højere Værdier, Fig. 12, end den gør efter en enkelt Proteinbelastning. Inulin-clearance, der betragtes som et Udtryk for den glomerulære Filtrations Størrelse, stiger stærkere end Hippodineclearance. Saaframt Nyrens Ekstraktion af Hippodin ikke ændres under Proteinbelastningen, vil det sige, at Filtrationsfraktionen øges, hvilket maa antages at være en Følge af øget Filtrationstryk i Glomeruluskapillærerne, forårsaget ved en stærkere Dilatation af Vas afferens end af Vas efferens, eller skyldes en Forøgelse af Nephronernes Filtrationsareal.

Efter gentagne Proteinbelastninger falder Nyrefunktionen ikke til Udgangsværdien, Hvilekapaciteten, i Løbet af et Døgn; men den holder sig forhøjet i nogle Dage. Fig. 12.

Hvor meget Nyrefunktionen stiger efter en enkelt Fodring med Protein, er afhængig af den tilførte Proteinmængdes Størrelse, saalænge denne ikke overstiger ca. 60 g Kød pr. kg Legemsvægt. Proteintilførsler derover medførte ikke nogen yderligere Stigning i Nyrefunktionen. Fig. 13.

Den maksimale Stigning i Nyrefunktionen efter en enkelt Proteinbelastning, Maksimalkapaciteten, udgør for Inulin-clearance ca. 80 pCt. og for Hippodineclearance Vedkommende ca. 70 pCt.

Injektion af hydrolyseret Kasein, 5 cc. 8 pCt. Opl. pr. Minut i 25 Minutter, medførte en Stigning i Nyrefunktionen paa ca. 50—60 pCt. Blodets Aminosyrekoncentration steg under Injektionen fra normalt 7—8 mg pCt. til 14—15 mg pCt. Efter Injektionens Ophør faldt Aminosyrekoncentrationen hurtigt til Normalværdien, medens Inulin og Hippodineclearance falder langsommere og først efter 3—4 Timer naar Udgangsværdien, Fig. 14. Nogen Ændring af Blodtrykket paavistes ikke.

Intravenøs Injektion af Mælkesyre eller Pyrodruesyre medførte ingen Ændringer i Clearance.

7. Ensidig Nephrectomi medførte, at Inulin- og Hippodineclearance 16—18 Timer efter var faldet til ca. 60—80 pCt. af den præoperative Middelværdi, Fig. 15 og 16. I de følgende Dage steg Nyrefunktionen

igen til praktisk taget samme Værdi som før Operationens Udførelse. Derefter falder Clearanceværdierne igen og naar i Løbet af 2—4 Uger ned til en konstant Værdi, der er ca. 65—75 pCt. af den præoperative Hvilekapacitet.

Den første Tid efter Operationen medfører Proteinbelastninger ingen Stigning i Nyrefunktionen, denne er maksimal. Samtidig med at Hvilekapaciteten begynder at falde, medfører Proteinbelastningerne en Stigning i Nyrefunktionen, Maksimalkapaciteten forhøjes, og er ca. 3 Uger efter Nephrectomien konstant og ca. 65—70 pCt. af den præoperative Maksimalkapacitet. I de følgende 6—8 Uger var Nyrefunktionen konstant. Ved Undersøgelser 11 Maaneder efter Operationen var Nyrefunktionen imidlertid steget og laa i Tiden fra 11—16 Maaneder efter Operationen med en Maksimalkapacitet paa 78—85 pCt. og en Hvilekapacitet paa 72—82 pCt. af de præoperative Middelværdier.

8. En dobbeltsidig Denervering af Nyrene medførte ikke nogen Ændring af Nyrefunktionen maalt ved Clearance, saavel Hvile- som Maksimalkapacitet var af samme Størrelsesorden som de præoperative Værdier. Fig. 17.

Thyreoidectomi medførte i Løbet af ca. 4 Døgn et Fald i Nyrens Hvilekapacitet paa 15—20 pCt. Noget yderligere Fald blev ikke observeret. Nyrens Maksimalkapacitet synes ikke paavirket af Thyreoidectomien. Fig. 17.

9. Nyrens maksimale reabsorptive Kapacitet for Glukose (Glukose Tm.) blev bestemt. Proteinbelastning medførte ikke nogen signifikant Stigning i Nyrens Evne til at reabsorbere Glukose, Fig. 18. Da Glukose Tm betragtes som et kvantitativt Udtryk for Antallet af glukosereabsorberende Celler, kan disses Antal ikke være væsentligt forøget som Følge af Proteinbelastningen, hvilket formentligt betyder, at Antallet af fungerende Nephroner er praktisk taget det samme saavel under Faste som under Proteinbelastning.

Den af Proteinbelastningen fremkaldte Stigning i den glomerulære Filtration medfører en Stigning i den tubulære Belastning, hvorfor Nyrens Mætningsgrænse, der er bestemt af Produktet: Den glomerulære Filtration $\times$ Plasmaglukosekoncentrationen, naas ved lavere Glukosekoncentrationer. Eller med andre Ord: Mætningsgrænsen er afhængig af den tilførte Proteinmængde. Mætningsgrænsen naas ved en tubulær Glukosebelastning paa 170—220 mg Glukose pr. Minut pr. 100 g Nyrevæv.

Litteratur.

1. *Allen, F. M. & O. M. Cope*: Influence of diet on blood pressure and kidney size in dogs. *J. urol.* 47. 751. 1942.
2. *Alpert, K. L. & J. J. Lilienthal*: Studies on exper. Hypertension. III The effect of dietary protein on the clearance of diodrast and inulin by the kidney in chronic hypertension. *Bull. of John Hopk. Hosp.* 72. 286. 1943.
3. *Alpert, K. L. & C. B. Thomas*: Studies in exper. Hypertension. II The effect of dietary protein on the urea clearance and art. Blood pressure in chronic hypertension. *Bull. J. Hopk. Hosp.* 72. 274. 1943.
4. *Alving, A. S., J. Rubin & B. F. Miller*: The renal excretion of inulin at low plasma concentrations of this compound, and its relationship to the glomerular filtration rate in normal nephretic and hypertensive individuals. *J. cl. Invest.* 19. 89. 1940.
5. *Bak, B., C. Brun & F. Raaschou*: On the determination of perabrodil (diodrast) in plasma and urine. *Acta med. Scand.* 64. 271. 1943.
6. *Benedict, S. R.*: The determination of blood sugar II. *J. biol. chem.* 76. 457. 1928.
7. *Bieter, R. N.*: The effect of the splanchnics upon glomerular blood flow in the frogs kidney. *Am. j. phys.* 91. 436. 1930.
8. *Bing, R. J.*: The effect of vitamin A on some renal functions of the dog. *Am. j. phys.* 140. 240. 1943.
9. *Bois du, E. F.*: Basal metabolism in health and disease. Lea and Fibiger. Philadelphia, 1927.
10. *Bowmann, W.*: On the structure and use of the malpighian bodies of the kidney, with observations on the circulation through that gland. *Phil. Tr. Lond.* 57. 80.
11. *Braun-Menendez, E., J. C. Faciola, L. F. Leloir & G. M. Munoz*: Sub-stance causing renal hypertension. *J. Physiol.* 98. 283. 1940.
12. *Braun-Menendez, E.*: Kidney. *Ann. rev. physiol.* 6. 265. 1944.
13. *Burgess, W. W., A. M. Harvey & E. K. Marshall*: The site of the anti-diuretic action of pituitary extract. *J. pharm.* 49. 237. 1933.
14. *Chasis, H., H. A. Ranges, W. Goldring & H. W. Smith*: The control of renal blood flow and glomerular filtration in normal man. *J. clin. investig.* 17. 683. 1938.

15. *Christensen, B. G.*: Mikrometode til Bestemmelse af organisk bundet Jod i Serum og Urin. Ugeskr. f. Læger. 105. 866. 1943.
16. *Colowick, S. P., M. S. Welch & C. F. Cori*: Phosphorylation of glucose in kidney extract. J. biol. chem. 133. 359. 1940.
17. *Cope, C. L.*: Effect of diet on urea clearance. J. clin. Invest. 12. 567. 1933.
18. *Corcoran, A. C. & I. H. Page*: The effect of renin, pitressin, pitressin and atropine on renal blood flow and clearance. Am. j. phys. 126. 354. 1939.
19. *Corcoran, A. C., H. W. Smith & I. H. Page*: The removal of diodrast from blood by the the dogs explanted kidney. Am. j. phys. 126. 357. 1939.
20. *Cowgill, R. G. & D. L. Drabkin*: Determination of a formula for the surface area of the dog together with a consideration of formular available for other species. Am. j. phys. 81. 36. 1927.
21. *Crevelde, S. van*: Die Quantitative Bestimmung der Lävulose in kleiner Blutmengen. Klin. Wochenschr. 6. 697. 1927.
22. *Cushny, A. R.*: The secretion of the urine. Longmans, Green and Co. 1917.
23. *Danielson, I. S.*: Amino acid nitrogen in blood and its determination. J. biol. chem. 101. 505. 1933.
24. *Dehoff, E.*: Die arteriellen zuflüsse des Capillarsystems in der Nierenrinde des Menschen. Virchows Arch. 228. 134. 1920.
25. *Dole, V. P.*: Back diffusion of urea in the mammalian kidney. Am. j. phys. 139. 504. 1943.
26. *Edwards, I. G. & E. K. Marshall*: Microscopic observations of the kidney after the injection of phenolsulphthalein. Am. j. phys. 70. 489. 1924.
27. *Ege, Rich.*: Über die Restreduktions des Blutes. Biochem. Z. 107. 229. 1920.
28. *Eiler, J., T. L. Althausen & M. Stockholm*: The effect of thyroxin on the maximum rate of transfer of glucose and diodrast by the renal tubules. Am. j. phys. 140. 699. 1944.
29. *Ekehorn, G.*: The normal excretion of urinary constituents of low tubular reabsorbability og glomerular filtration. Acta med. scand. 120. 227. 1945.
30. *Elsom, K. A., P. A. Bott & E. M. Landis*: Simultaneous excretion of creatinine and certain organic compounds of iodine. Proc. soc. exp. biol. med. 32. 77. 1934.
31. *Elsom, K. A., P. A. Bott & E. H. Shiels*: On excretion of skiodan, diodrast and hippuran by dog. Am. j. phys. 115. 548. 1936.
32. *Findley, T.*: The excretion of endogeneous »creatinine« by the human kidney. Am. j. phys. 123. 361. 1938.
33. *Finkelstein, N., L. M. Aliminosa & H. W. Smith*: The renal clearance of hippuric acid and pyridone derivates. Am. j. phys. 133. 276. 1941.
34. *Folin, O.*: On the determination of creatinine and creatine in blood, milk and tissue. J. biol. chem. 17. 475. 1914.

35. *Folin, O.*: A new colorimetric method for the determination of the amino-acid nitrogen in blood. *J. biol. chem.* 51. 377. 1922.
36. *Forster, R. P.*: The use of inulin and creatinine as glomerular filtrate measuring substances in the frog. *J. cell. and comp. phys.* 12. 213. 1938.
37. *Friedman, G. J., Sol. Sherry & E. P. Ralli*: The mechanism of the excretion of vitamin C by the human kidney at low and normal plasma levels of ascorbic acid. *J. clin. invest.* 19. 685. 1940.
38. *Gersh, J.*: The tubular elimination of phenol red in the rabbit kidney. *Am. j. phys.* 108. 355. 1935.
39. *Goldring, W. & H. Chasis*: Hypertension and hypertensive disease. The commonwealth fund. 1944. New York.
40. *Goldring, W., L. Razinsky, M. Grenblatt & S. Cohen*: The influence of protein intake on the urea clearance in normal man. *J. clin. investig.* 13. 743. 1934.
41. *Goluben, W. Z.*: Über die Blutgefäße d. Niere d. Säugetiere u. des Menschen. *Intern Mschr. f. Anat. u. Physiol.* 10. 541. 1893.
42. *Goormaghtigh, N.*: Les segments neuro-myo-artériels juxta-glomerulaires du rein. *Arch. de biol.* 43. 575. 1932.
43. *Goormaghtigh, N.*: L'appareil neuro-myo-artériel juxtaglomerulaire du rein; ses réactions en pathologie et ses rapports avec le tube urinaire. *Compt. rend. soc. de biol.* 124. 293. 1937.
44. *Goormaghtigh, N.*: Une glande endocrine dans la paroi des arterioles renales. *Bruxelles. medicine.* 19. 1541. 1939.
45. *Goormaghtigh, N.*: Existence of an endocrine gland in the media of renal arterioles. *Proc. soc. exper. biol. and med.* 42. 688. 1939.
46. *Hagedorn, H. C.*: Blodsukkerregulationen hos Mennesker. Disputats. København. 1921.
47. *Hagedorn-Jensens* Metode. Refereret i: Gram, H. C., P. Iversen, E. Meulengracht. *Klinisk Laboratorieteknik.* Aug. Bangs Forlag, København. 1937.
48. *Hagedorn, H. C. & B. Norman Jensen*: Om kvantitativ Bestemmelse af minimale Glukosemængder i Blod. *Ugeskrift f. Læger.* 31. 1918.
49. *Harding, H. J., F. F. Nicholson & R. M. Archibald*: Some properties of the reducing material in certain fractions of normal urines. *Biochem. J.* 30. 326. 1936.
50. *Harrison, H. E. & H. C. Harrison*: The renal excretion of inorganic phosphate in relation to the action of vitamin D. and parathyroid hormone. *J. clin. investig.* 20. 47. 1941.
51. *Hayman, J. M. & I. Starr*: Experiments on the glomerular distribution of blood in the mammalian kidney. *J. exper. med.* 42. 641. 1925.
52. *Heidenhain, R.*: Versuche über den Vorgang der Harnabsonderung. *Arch. f. d. gesamt. Physiol.* 9. 1—7. 1874.
53. *Heinbecker, P., D. Rolf & H. L. White*: Effects of extracts of the hypophysis, the thyroid and the adrenal cortex on some renal functions. *Am. j. phys.* 139. 543. 1943.

54. *Hendrix, J. P., B. B. Westfall & A. N. Richards*: Quantitative studies of the composition of glomerular urine. XIV. The glomerular excretion of inulin in frogs and necturi. *J. biol. chem.* 116. 735. 1936.
55. *Herbert, F. K.*: The determination of fructose in blood. *Biochem. J.* 32. 815. 1938. I.
56. *Herrin, R. C., A. Robin & R. N. Feinstein*: The influence of diet upon urea clearance in dogs. *Am. j. phys.* 119. 87. 1937.
57. *Hiat, E. P.*: The effect on the filtration rate and blood flow in dog kidneys rendered hyperemic by administration of pyrogen. *Am. j. phys.* 136. 38. 1942.
58. *Hiat, E. P. & R. B. Hiat*: The effect of food on the glomerular filtration rate and renal blood flow in the harbour seal. *J. cell. and comp. physiol.* 19. 221. 1942.
59. *Hilden, T.*: Per-abrodil-clearance. *Ugeskr. f. Læger.* 105. 863. 1943.
60. *Hilden, T.*: Om Udskillelse af Diodrast gennem Nyrerne. *Ugeskrift for Læger.* 106. 883. 1944.
61. *Hilden, T.*: Diodrasclearance ved essentiel Hypertension og Glomerulus-Nephritis. *Disputats. København.* 1946.
62. *Holten, C. & P. B. Rehberg*: Studier over patologiske Nyrefunktion ved Nyrelidelser, særlig Morbus Brightii. *Bibl. for Læger* 121. 375. 1929.
63. *Hou-Jensen, H. M.*: Die Veräsklung der Arteria renalis in der Niere des Menschen. *Diss. Jul. Springer. Berlin.* 1929.
64. *Höjer, J. A.*: Bemerkungen zu der Bestimmung kleiner Jodmengen nach Dupre-Winklers Methode. *Biochem. Zeitschr.* 205. 273. 1929.
65. *Isaacs, C. E.*: *Tr. N. V. Acad. Med.* 1. 377. og 437. 1857. Ref. Smith. *The Harv. Lect.* 1939. (ref. Bieter 1939).
66. *Jensen, E.*: Nyrefiltrationen bestemt ved Inulin-clearance. *Bibl. f. Læger.* 134. 175. 1942.
67. *Jensen, K. A., K. O. Møller & K. Overgaard*: Studies on the excretion of penicillin through the kidneys and the mechanism of this process. *Acta pharmacol. et toxicol.* 1. 184. 1945.
68. *Joliffe, N. & H. W. Smith*: The excretion of urine in the dog. II. *Am. j. phys.* 99. 101. 1932.
69. *Jolles, A.*: Zur Methodik der Eisenbestimmung im Blute. *Zentralblatt f. innere Medizin* 1916, Side 1.
70. *Kalchar, H.*: The significance of phosphorylation in kidney tissue. *Scand. Arch. f. Physiol.* 77. 46. 1937.
71. *Karsner, H. T., R. F. Hanzal & R. A. Moore*: Urea clearance after unilateral nephrectomy in dogs. *Arch. path.* 17. 46. 1934.
72. *Kendall, E. C.*: Determination of iodine in connection with studies in thyroid activity. *J. biol. chem.* 43. 149. 1920.
73. *Khanolkar, V. R.*: Partial activity of the kidney and the »all or nothing« principle. *J. path. and bact.* 25. 414. 1922.
74. *Kunkel, P. A.*: The number and size of the glomeruli in the kidney of several mammals. *John Hopk. Hosp. Bull.* 47. 285.

75. *Lampert, H.*: Formulae for afferent and efferent arteriolar resistance in the human kidney: An application to the effects of special anesthesia. *J. clin. invest.* 20. 535. 1941.
76. *Lampert, H.*: The effect on renal resistance to blood flow of renin, angiotonin, pitressin and atropine, hypertension and toxemia of pregnancy. *J. clin. investig.* 21. 685. 1942.
77. *Leipert, T.*: Die Bestimmung kleinster Jodmengen in organischen Material. *Biochem. Zeitschr.* 261. 436. 1933.
78. *Longley, L. P. & H. Miller*: The effect of diet and meals on the maximum urea clearance. *Am. j. med. science.* 203. 253. 1942.
79. *Loomis, D.*: Plastic studies in abnormal renal architecture IV vascular and parenchymal changes in arteriosclerotic Brights disease. *Arch. Path.* 22. 435. 1936.
80. *Loomis, D. & C. E. Jett-Jackson*: Plastic studies in abnormal renal architecture VI. An investigation of the circulation in infarcts of the kidney. *Arch. Path.* 33. 735. 1942.
81. *Ludwig, C.*: Nieren und Harnbereitung 1844. Ref. *Wagners Handwörterbuch der Physiol.*
82. *Lundquist, F.*: Renal tubular secretion of sulfonamides and p-aminobenzoic acid. *Acta pharmacol. et toxicol.* 1. 307. 1945.
83. *Lundsgaard, E.*: Die Wirkung von Phlorrhizin auf die Glukosereabsorption. *Biochem. Ztschr.* 264. 221. 1933.
84. *Lundsgaard, E.*: The effect of phloridzin on the isolated kidney and isolated liver. *Skand. Arch. f. physiol.* 72. 265. 1935.
85. *Mac Kay, E. M.*: A comparison of the relation between the rate of urea excretion and the amount of renal tissue in the dog and other mammals. *Am. j. phys.* 100. 402. 1932.
86. *Mac Kay, L. L., I. Addis & E. M. Mac Kay*: The degree of compensatory renal hypertrophy following unilateral nephrectomy. II. The influence of protein intake. *J. exper. med.* 67. 515. 1938.
87. *Mac Kay, E. M. & B. O. Roulston*: Factors which determine renal weight. *J. exp. med.* 53. 109. 1931.
88. *Matuf, R.*: Role of the renal innervation in renal tubular function. *Am. j. phys.* 139. 103. 1943.
89. *Marshall, E. K. & M. M. Crane*: The secretory function of the renal tubules. *Am. j. phys.* 70. 465. 1924.
90. *Marshall, E. K. & J. L. Vickers*: The mechanism of the elimination of phenolsulphonphthalein by the kidney — a proof of secretion by the convoluted tubulis. *Bull. John Hopk. Hosp.* 34. 1. 1923.
91. *Mc. Intosh, J. F., E. Møller & D. D. van Slyke*: Studies of urea excretion III. *J. clin. invest.* 6. 427. 1928.
92. *Miller, J.*: The influence of high protein diet on the kidneys. *Am. j. phys.* 42. 897. 1925.

93. *Miller, B. F., A. S. Alving & J. Rubin*: The renal excretion of inulin at low plasma concentration of the compound and its relationship to the glomerular filtration rate in normal, nephritis and hypertensive individuals. *J. clin. invest.* 19. 89. 1940.
94. *Milovidow, V. E.*: The fate of the remaining kidney in nephrectomy. *Ref.: Surg. Gyn. Obstetric.* 70. 368. 1940.
95. *Montgomery, H.*: Quantitative studies of the composition of glomerular urine. XII. The reaction of glomerular urine of frogs and necturi. *J. biol. chem.* 110. 749. 1935.
96. *Moore, R. A. & G. F. Lukianoff*: The effect of unilateral nephrectomy on the total number of open glomeruli in the rabbit. *J. exper. med.* 50. 227. 1929.
97. *Möllendorff, W. von*: *Der Excretionsapparat. Handb. mikroskop. Anat. d. Menschen. Bd. 7.* Jul. Springer, Berlin 1930.
98. *Ni, T. & P. B. Rehberg*: On the mechanism of sugar excretion. *Biochem. j.* 24. 1034. 1930.
99. *Oberling, C.*: L'existence d'une housse neuro-musculaire au niveau des artères glomérulaires de l'homme. *Compt. rend. acad. d. sc.* 184. 1200. 1927.
100. *Oppel, W. W.*: Schicksal der Fructose im tierischen Organismus. *Biochem. Zeitschr.* 228. 85. 1930.
101. *Osborne, T. B., L. B. Mendel, E. A. Park & M. C. Winternitz*. Physiological effects of diets unusually rich in protein or inorganic salts. *J. biol. chem.* 71. 317. 1927.
102. *Peters, K.*: Untersuchungen über Bau und Entwicklung der Niere. I. 1909. II. 1927. Gustav Fischer. Jena.
103. *Pierce, J. A. & H. Montgomery*: A microquinhydrone electrode: its application to the determination of the pH. of glomerular urine of *Necturus*. *J. biol. chem.* 110. 763. 1935.
104. *Pitts, R. F.*: The effect of protein and amino acid metabolism on the urea and xylose clearance. *J. nutrition* 9. 657. 1935.
105. *Pitts, R. F.*: A renal reabsorptive mechanism in the dog common to glycine and creatinine. *Am. j. phys.* 140. 156. 1943.
106. *Pitts, R. F.*: A comparison of the renal reabsorptive processes for several amino acids. *Am. j. phys.* 140. 535. 1944.
107. *Pitts, R. F.*: The effects of infusing glycine and of varying the dietary protein intake on renal hemodynamics in the dog. *Am. j. phys.* 142. 355. 1944.
108. *Pitts, R. F. & R. S. Alexander*: The renal reabsorption and p-aminohippuric acid tubular excretion on the simultaneous clearance of ascorbic acid. *Am. j. phys.* 142. 182. 1944.
109. *Pitts, R. F. & R. S. Alexander*: The renal reabsorptive mechanism for inorganic phosphate in normal and acidotic dog. *Am. j. phys.* 142. 648. 1944.

110. *Quick, A. J.*: The site of the synthesis of hippuric acid and phenylaceturic acid in the dog. *J. biol. chem.* 96. 73. 1932.
111. *Ralli, E. R., M. Brown & A. Pariente*: The urea clearance test in normal dogs. *Am. j. phys.* 97. 432. 1931.
112. *Ralli, E. P., G. J. Friedman & S. H. Rubin*: The mechanism of the excretion of vitamin C by the human kidney. *J. clin. invest.* 17. 765. 1938.
113. *Rammelkamp, C. H. & S. E. Bradley*: Excretion of penicillin in man. *Proc. soc. exp. biol. med.* 53. 30. 1943.
114. *Rehberg, P. B.*: Studies on kidney function. I. The rate of filtration and reabsorption in the human kidney. *Biochem. J.* 20. 447. 1926.
115. *Rhoads, C. P., A. S. Alving, A. Hiller & D. D. van Slyke*: Functionalt effect of explanting one kidney and removing the other. *Am. j. phys.* 109. 329. 1934.
116. *Rhoads, C. P., D. D. van Slyke, A. Hiller & A. S. Alving*: The effects of novocainization and total section of the nerves of the renal pedicle on renal blood flow and function. *Am. j. phys.* 110. 392. 1934—35.
117. *Richards, A. N. & C. F. Schmidt*: A description of the glomerular circulation in the frogs kidney and obervations concerning the action of adrenalin and various other substances upon it. *Am. j. phys.* 71. 178. 1924.
118. *Richards, A. N. & A. M. Walker*: The accessibility of the glomerular vessels to fluid perfused through the renal portal system of the frogs kidney. *Am. j. phys.* 79. 419. 1926.
119. *Richards, A. N., B. B. Westfall & P. A. Bott*: Inulin and creatinine clearances in dogs with note on some late effects of uranium poisoning. *J. biol. chem.* 116. 749. 1936.
120. *Richards, A. N., B. B. Westfall & P. A. Bott*: Experiments concerning possibility that inulin is secreted by the renal tubuli. *Am. j. phys.* 123. 281. 1938.
121. *Rubner, M. von*: Absolute und relative Grösse des Kraftwechsels grosser und kleiner Thiere. *Zeitschr. J. Biol.* 19. 536. 1883.
122. *Røjel, K.*: Undersøgelser over den tubulære Fenolrødtsekretion hos Kanner. Disputats. København. 1945.
123. *Røjel, K.*: Om Nyrens tubulære Sekretion. *Nord. Med.* 16. 2948. 1942.
124. *Sahyun, M.*: Outline of the amino acids and proteins. Reinhold. publ. corp. New York. 1944.
125. *Selkurt, E. E.*: The influence of glucose renal tubular reabsorption and p-amino-hippuric acid tubular excretion on the simultaneous clearance of ascorbic acid. *Am. j. phys.* 142. 182. 1944.
126. *Shannon, J. A.*: The excretion of inulin by the dogfish. *J. cell. comp. phys.* 5. 301. 1934.
127. *Shannon, J. A.*: The renal excretion of creatinine in man. *J. clin. investg.* 14. 403. 1935.
128. *Shannon, J. A.*: The excretion of inulin by the dog. *Am. j. phys.* 112. 405. 1935.

129. *Shannon, J. A.*: The excretion of phenol red by the dog. *Am. j. phys.* 113. 602. 1935.
130. *Shannon, J. A.*: The excretion of inulin and creatinine at low urine flows by normal dogs. *Am. j. physiol.* 114. 362. 1935.
131. *Shannon, J. A.*: Glomerular filtration and urea excretion in relation to urine flow in the dog. *Am. j. phys.* 117. 206. 1936 og 122. 782. 1938.
132. *Shannon, J. A.*: The excretion of uric acid by chicken. *J. cell. comp. phys.* 11. 135. 1938.
133. *Shannon, J. A.*: The tubular reabsorption of xylose in the normal dog. *Am. j. phys.* 122. 775. 1938.
134. *Shannon, J. A.*: Renal tubular excretion. *Phys. Review* 19. 63. 1939.
135. *Shannon, J. A., S. Farber & L. Troast*: The measurement of glucose Tm. in the normal dog. *Am. j. phys.* 133. 752. 1941.
136. *Shannon, J. A. & S. Fischer*: The renal tubular reabsorption of glucose in the normal dog. *Am. j. phys.* 122. 765. 1938.
137. *Shannon, J. A., N. Joliffe & H. W. Smith*: The excretion of urine in the dog IV. The effect of maintenance diet feeding etc. upon the quantity of glomerular filtrate. *Am. j. phys.* 101. 625. 1932.
138. *Shannon, J. A., N. Joliffe & H. W. Smith*: The excretion of urine in the dog. VI. The filtration of exogeneous creatinin. *Am. j. phys.* 102. 534. 1932.
139. *Shannon, J. A. & H. A. Ranges*: On the renal tubular excretion of creatinine in normal man. *J. clin. investig.* 20. 169. 1941.
140. *Shannon, J. A. & H. W. Smith*: The excretion of inulin, xylose and urea in normal and phlorinized man. *J. clin. investig.* 14. 393. 1935.
141. *van Slyke, D. D., A. Hiller & B. F. Miller*: The clearance, extration percentage and estimated filtration of sodium ferrocyanide in the mammalian kidney. Comparison with inulin, creatinine and urea. *Am. j. phys.* 113. 611. 1935.
142. *van Slyke, D. D., R. A. Philips, P. V. Hamilton, R. M. Archibald, P. H. Fitcher & A. Hiller*: Glutamine as a source material of urinary ammonia. *J. biol. chem.* 150. 481. 1943.
143. *van Slyke, D. D., C. P. Rhoads, A. Hiller & A. S. Alving*: Relationships between urea excretion, renal blood flow, renal oxygen consumption, and diuresis. The mechanism of urea excretion. *Am. j. phys.* 109. 336. 1934.
144. *Smith, H. W.*: The physiology of the kidney: *Oxf. univ. press.* New York 1937.
145. *Smith, H. W., H. Chasis, W. Goldring & H. A. Ranges*: Glomerular dynamics in the normal human kidney. *J. clin. investig.* 19. 751. 1940.
146. *Smith, H. W., W. Goldring & H. Chasis*: Measurement of tubular excretory mass effective blood flow and filtration rate in normal human kidney. *J. clin. investig.* 17. 263. 1938.
147. *Smith, A. H. & T. S. Moise*: The rate of compensatory renal enlargment after unilateral nephrectomy in the white rat. *J. exper. med.* 45. 263. 1927.

148. *Smith, H. W.*: Lectures on the kidney. Univ. of Kansas. Kansas 1943.
149. *Smith, W. W. & H. W. Smith*: Protein binding of phenolred, diodrast and other substances in plasma. *J. biol. chem.* 124. 107. 1938.
150. *Somogyi, M.*: The distribution of sugar in normal human blood. *J. biol. chem.* 78. 117. 1928.
151. *Somogyi, M. & P. A. Shaffer*: Copper-iodometric reagents for sugar determination. *J. biol. chem.* 100. 695. 1933.
152. *Spanner, R.*: Über Gefäßkurzschlüsse in der Niere. *Anat. Anzieger Ergänzungsheft* 85. *Verh. anat. Ges. Jena* 45. 81. 1937.
153. *Sperber, Ivar*: The mechanism of renal excretion of some »detoxication products« in the chicken. XVII intern. physiol. congress. Abstracts of communications. 217. Oxford 1947.
154. *Stewart, G. W.*: Possible relations of the weight of the lungs and other organs to body-weight and surface area. (in dogs). *Am. j. phys.* 58. 45. 1921—22.
155. *Steinitz, K. & H. Türkand*: The determination of the glomerular filtration by endogeneous creatinine clearance. *J. clin. investig.* 19. 285. 1946.
156. *Summerville, W. W., R. F. Hanzal & H. Goldblatt*: Urea clearance in normal dog. *Am. j. phys.* 102. 1. 1932.
157. *Taylor, F. B., D. R. Drury & T. Addis*: The regulation of renal activity. *Am. j. phys.* 65. 55. 1923.
158. *Trueta, J., A. E. Barclay, P. M. Daniel, K. J. Franklin & M. L. Prichard*: Studies of the renal circulation. Blackwell scient. publ. Oxford. 1947.
159. *Walker, A. M.*: Quantitative studies of the composition of glomerular urine. X. The concentration of inorganic phosphate in glomerular urine from frogs and Necturi, determined by an ultramicromodification of the Bell-Doisy method. *J. biol. chem.* 101. 239. 1933.
160. *Walker, A. M., P. A. Bott, J. Oliver & M. C. Mac Dowell*: The collection and analysis of fluid from single nephron of the mammalian kidney. *J. clin. investig.* 20. 454. 1941.
161. *Walker, A. M., P. A. Bott, J. Oliver & M. C. Mac Dowell*: The collection and analysis of fluid from single nephron of the mammalian kidney. *Am. j. phys.* 134. 580. 1944.
162. *Walker, A. M. & K. A. Elsom*: A quantitative study of the glomerular elimination of urea in frogs. *J. biol. chem.* 91. 593. 1930.
163. *Walker, A. M. & C. L. Hudson*: The reabsorption of glucose from the renale tubules in amphibia and the action of phlorizin upon it. *Am. j. phys.* 118. 130. 1937.
164. *Walker, A. M. & J. A. Reisenger*: Quantitative studies of the composition of glomerular urine. IX. The concentration of reducing substances in glomerular urine from frogs and Necturi determined by an ultramicroadaptation of the method of Summer. Observations on the action of phlorizin. *J. biol. chem.* 101. 223. 1933.
165. *Watzadze, G.*: Über die Harnbildung in der Froschniere. Bedeutung der Aminosäuren für die Nierentätigkeit. *Arch. f. des gesamt. Physiol.* 219. 694. 1928.

166. *Wayne, G., A. S. Alving, N. R. Kretschmar & L. Alpert*: Variations in the extractions of urea by the kidney and their relation to the amount of urea reabsorbed. *Am. j. phys.* 119. 483. 1937.
167. *Wearn, J. T. & A. N. Richards*: Observations on the composition of glomerular urine, with particular reference to the problem of reabsorption in the renal tubules. *Am. j. phys.* 71. 209. 1924.
168. *Wearn, J. T. & A. N. Richards*: The concentration of chlorides in the glomerular urine of frogs. *J. biol. chem.* 66. 247. 1925.
169. *Weis, C. H. & J. P. Peters*: The osmotic pressure of proteins in whole serum. *J. clin. investig.* 16. 93. 1937.
170. *Wellen, I., C. A. Welsh & H. C. Taylor*: The filtration rate effective renal blood flow, tubular excretory mass and phenol red clearance in specific toxemia of pregnancy. *J. clin. investig.* 21. 63. 1942.
171. *White, H. L.*: Some observations on circulatory changes in a renal glomerulus. *Proc. soc. exper. biol. and med.* 27. 613. 1930.
172. *White, H. L.*: Observations indicating absence of glomerular intermittence in normal dog and rabbits. *Am. j. phys.* 128. 159. 1939.
173. *White, H. L.*: Observations on the behavior of diodrast in the dog. *Am. j. phys.* 130. 454. 1940.
174. *White, H. L. & P. Heinbecher*: Observations on inulin and diodrast clearances and on renal plasma flow in normal and hypophysectomized dogs. *Am. j. phys.* 130. 464. 1940.
175. *White, H. L. & B. Monaghan*: A comparison of the clearances of various urinary constituents. *Am. j. phys.* 104. 412. 1933.
176. *White, H. L. & D. Rolf*: A. Rapid micro method for determining diodrast and inorganic iodine in blood and urine. *Proc. Soc. exp. biol. and Med.* 43. I. 1940.
177. *White, H. L. & F. O. Schmitt*: The site of reabsorption in the kidney tubule of *Necturus*. *Am. j. phys.* 76. 483. 1926.
178. *Willaman*: Ref.: The sources of the rare sugars. *Sugar* 1923. page. 636.
179. *Wilmer, J. A.*: Renal phosphatase. The correlation between the functional activity of the renal tubule and its phosphatase content. *Arch. path.* 37. 227. 1944.
180. *Wilson, H. E. C.*: An investigation of the cause of renal hypertrophy in rats fed on a high protein diet. *Biochem. j.* 27. II. 1348. 1933.
181. *Winter, C. A., W. R. Ingram & R. C. Eaton*: Effect of dietary changes upon urine volume and renal function in experimental diabetes insipidus. *Am. j. phys.* 139. 700. 1943.
182. *Winton, F. R.*: The glomerular pressure in the isolated kidney (mammalian). *Journ. Physiol.* 72. 361. 1931.
183. *Winton, F. R.*: Physical factors involved in the activities of the mammalian kidney. *Physiol. Review* 17. 408. 1937.
184. *Zimmermann, K. W.*: Über den Bau des Glomerulus der Säugerniere. *Ztschr. f. mikr. anat. Forsch.* 32. 176. 1933.

TABELLER

Tabel 1. Hund B. — Fastende.

Injiceret 5 cc 25 pCt. Hippodinopløsning subcutant. 1 Time senere paabegyndt 1. Clearanceperiode. Efter 2. Clearanceperiodes Afslutning kontinuerlig Infusion af en 2,5 pCt. Hippodinopløsning, 1,7 cc pr. Minut. 11 Minutter efter den kontinuerlige Injektions Begyndelse blev 3. Clearance paabegyndt.

Cl. Nr.	Clearance Længde Min.	Laveste Plasma kone. mg% J.	Højeste Plasma kone. mg% J.	Middel Plasma kone. mg% J.	Clearance cc/Min.	Clearance % af konstante Værdiers Middeltal
1	20	1,96	2,0	2,0	123*)	102
2	17	1,91	1,96	1,95	129*)	107
3	17	4,2	5,6	4,8	120*)	99
4	15	5,6	6,6	6,1	119*)	98
5	13	6,6	7,4	7,0	121*)	100
6	13	7,5	8,4	7,9	101	84
7	24	8,4	9,7	9,0	92	76
8	22	10,8	11,4	11,1	78	64

Injiceret 4 cc 25 pCt. Hippodinopløsning subcutant. 50 Minutter senere paabegyndtes 1. Clearanceperiode. Efter 2. Clearanceperiodes Afslutning injiceret 1,7 cc 2,5 pCt. Hippodinopløsning pr. Min. intravenøst. 13 Minutter efter Injektionens Begyndelse paabegyndtes 3. Clearanceperiode.

1	13	1,9	2,1	2,0	118*)	98
2	15	2,1	2,5	2,3	124*)	103
3	11	4,8	7,5	6,2	116*)	96
4	12	7,9	10,5	9,3	90	74
5	14	10,5	12,9	11,8	84	69
6	13	13,8	14,7	14,3	67	55

*) Konstante Værdier benyttet til Middeltalberegning.

Tabel 1 (fortsat). Hund B. — Proteinbelastet.

Fodret med 60 g Kød pr. kg Legemsvægt 4 Timer før Forsøgets Begyndelse. 1 Time før Forsøgets Begyndelse blev givet 40 cc Vand pr. kg Legemsvægt. Injiceret 6 cc 25 pCt. Hippodinopløsning subcutant. 1 Time senere paabegyndtes 1. Clearance. Efter 2. Clearance Afslutning kontinuerlig Infusion af en 2,5 pCt. Hippodinopløsning intravenøst, 1,7 cc pr. Minut. 12 Minutter efter Injektionens Begyndelse blev 3. Clearanceperiode paabegyndt.

Cl. Nr.	Clearance Længde Min.	Laveste Plasma konc. mg% J.	Højeste Plasma konc. mg% J.	Middel Plasma konc. mg% J.	Clearance cc/Min.	Clearance % af konstante Værdiers Middeltal
1	13	1,78	1,82	1,8	225*)	101
2	14	1,78	1,78	1,8	218*)	98
3	9	3,0	4,9	4,0	222*)	100
4	12	4,9	6,7	5,8	202	91
5	15	6,7	8,1	7,4	173	78
6	14	8,1	8,7	8,4	179	80
7	14	8,7	8,85	8,8	175	79

Injiceret 5 cc 25 pCt. Hippodinopløsning subcutant. 50 Minutter senere paabegyndtes 1. Clearance. Efter 2. Clearance Afslutning kontinuerlig Infusion af en 2,5 pCt. Hippodinopløsning intravenøst, 1,7 cc pr. Minut. 12 Minutter efter Injektionens Begyndelse blev 3. Clearanceperiode paabegyndt.

1	15	1,5	1,9	1,7	218*)	98
2	16	1,9	2,0	2,0	230*)	103
3	10	3,0	3,8	3,4	221*)	99
4	11	3,8	4,9	4,4	205	92
5	15	5,2	6,8	6,0	195	87
6	18	6,8	8,3	7,6	167	74

*) Konstante Værdier benyttet til Middeltalberegning.

Tabel 1 (fortsat). Hund F. — Fastende.

Injiceret 10 cc 25 pCt. Hippodinopløsning subcutant og 45 Minutter senere 8 cc 50 pCt. Hippodinopløsning intravenøst. 1. Clearance begynder 1 Time efter første Injektion.

Cl. Nr.	Clearance Længde Min.	Laveste Plasma konc. mg% J.	Højeste Plasma konc. mg% J.	Middel Plasma konc. mg% J.	Clearance cc/Min.	Clearance % af konstante Værdiers Middeltal
1	19	24,5	15,2	19,5	110	50
2	21	15,2	11,5	13,2	148	68
3	19	11,2	8,7	10,0	169	78
4	24	8,7	5,8	7,2	184	84
5	17	5,8	4,5	5,2	210*)	96
6	14	4,5	3,4	4,0	227*)	104
7	16	3,4	2,0	2,7	224*)	103
8	25	1,5	1,0	1,3	216*)	99

Injiceret 10 cc 25 pCt. Hippodin subcutant og 45 Minutter senere 8 cc intra-venøst. 1. Clearance begyndt 1 Time efter første Injektion.

1	32	19,3	12,8	15,8	126	58
2	19	12,8	9,9	11,5	146	67
3	23	9,9	7,4	8,8	183	84
4	30	7,4	5,0	6,2	200	92
5	25	5,0	3,2	4,1	216*)	99
6	13	3,2	2,7	3,0	216*)	99

*) Konstante Værdier benyttet til Middeltalberegning.

Tabel 1 (fortsat). Hund F. — Proteinbelastet.

Hunden fodret med 60 g Kød pr. kg Legemsvægt 4 Timer før Forsøgets Begyndelse.

Injiceret 8 cc 25 pCt. Hippodinopløsning subcutant og 45 Minutter senere 7 cc 50 pCt. Hippodinopløsning intravenøst. 1. Clearanceperiode begyndt 1 Time efter 1. Injektion.

Cl. Nr.	Clearance Længde Min.	Laveste Plasma konc. mg% J.	Højeste Plasma konc. mg% J.	Middel Plasma konc. mg% J.	Clearance cc/Min.	Clearance % af konstante Værdiers Middeltal
1	18	14,9	9,5	12,0	201	63
2	20	9,5	5,3	7,3	245	77
3	28	5,3	2,6	3,9	265	83
4	17	2,6	1,7	2,2	312*)	98
5	21	1,7	1,1	1,4	314*)	98
6	20	1,1	0,9	1,0	318*)	100
7	27	0,9	0,5	0,7	312*)	98

Fodret med 60 g Kød pr. kg Legemsvægt 4 Timer før Forsøgets Begyndelse.

Injiceret 5 cc 25 pCt. Hippodinopløsning subcutant. 45 Minutter senere injiceret 8 cc 50 pCt. Hippodinopløsning intravenøst. 1. Clearance paabegyndt 1 Time efter 1. Injektion.

1	19	17,9	11,1	14,7	206	65
2	21	11,1	7,1	9,1	233	73
3	18	7,1	4,9	5,4	245	77
4	13	4,3	2,9	3,4	310*)	97
5	17	2,6	1,6	2,1	320*)	101
6	19	1,6	1,0	1,2	339*)	106
7	19	1,0	0,7	0,85	318*)	100

*) Konstante Værdier benyttet til Middeltalberegning.

Tabel 2.

Hund	Alder	Vægt kg	log. Vægt	Længde cm	log. Længde	Nyrevægt g	log. Nyrevægt
1	4 Aar	14,95	1,1747	80	1,9031	56	1,7482
2	2 »	9,1	9590	69	1,8388	48,2	1,6830
3	2 »	6,7	8261	59	1,7709	31,3	1,4955
5	1½ »	9,0	9542	72	1,8573	45,3	1,6561
8	2 »	15,0	1,1761	79	1,8976	50,7	1,7050
9	1 »	9,5	9777	77	1,8865	36,4	1,5611
10	5 »	13,0	1,1139	66	1,8195	65,0	1,8129
11	5 »	23,7	1,3747	96	1,9823	97,5	1,9890
13	6 »	11,0	1,0414	76	1,8808	46,0	1,6628
15	1 »	18,5	1,2672	89	1,9494	77,5	1,8893
16	1 »	5,2	7160	62	1,7924	22,4	1,3502
17	11 »	6,2	7924	55	1,7482	27,7	1,4425
18	12 »	12,0	1,0792	68	1,8325	44,8	1,6513
20	9 »	10,4	1,0170	64	1,8062	52,1	1,7168
21	7 »	15,25	1,1832	70	1,8451	45,7	1,6599
22	6 »	7,4	8692	59	1,7709	32,9	1,5172
23	6 »	7,5	8751	65	1,8129	37,5	1,5740
24	7 »	18,3	1,2625	76	1,8808	85,0	1,9294
25	2 »	22,25	1,3474	102	2,0086	102,0	2,0086
26	7 »	18,0	1,2553	96	1,9823	88,4	1,9465
28	1 »	9,25	9661	66	1,8195	50,6	1,7042
29	1½ »	10,0	1,0000	62	1,7924	32,7	1,5145
31	6 »	7,8	8921	65	1,8129	33,9	1,5302
32	6 »	19,2	1,2833	92	1,9638	104,0	2,0170
33	2 »	22,0	1,3424	94	1,9731	95,0	1,9777
34	2 »	9,6	9823	70	1,8451	48,6	1,6866
35	10 »	6,8	8325	58	1,7634	26,0	1,4150
36	2 »	8,2	9138	62	1,7924	27,1	1,4330
37	4 »	12,0	1,0792	73	1,8633	62,7	1,7973
40	1½ »	17,75	1,2492	94	1,9731	66,0	1,8195
41	9 »	14,0	1,1461	82	1,9138	83,0	1,9191
45	1 »	9,0	9542	72	1,8573	49,7	1,6964
46	11 »	26,5	1,4232	105	2,0212	126,0	2,1004
49	2 »	7,0	8451	64	1,8062	31,6	1,4997
50	12 »	10,0	1,0000	71	1,8513	57,0	1,7559
51	5 »	27,0	1,4314	98	1,9912	109,5	2,0394
53	5 »	21,1	1,3243	94	1,9731	98,7	1,9943
54	1 »	7,6	8808	66	1,8195	31,0	1,4914
55	12 »	31,5	1,4983	103	2,0128	128,0	2,1072
56	11 »	8,5	9294	72	1,8573	42,5	1,6284
57	1 »	9,25	9661	76	1,8808	48,5	1,6857
59	3 »	7,9	8976	66	1,8195	36,0	1,5563
60	6 »	7,2	8573	64	1,8062	36,0	1,5563
61	6 »	20,1	1,3032	92	1,9638	83,0	1,9191
62	6 »	22,0	1,3424	90	1,9542	109,5	2,0394

Tabel 2 (fortsat).

Hund	Alder	Vægt kg	log. Vægt	Længde cm	log. Længde	Nyrevægt g	log. Nyrevægt
63	1 »	13,0	1,1139	84	1,9243	65,0	1,8129
67	10 »	13,0	1,1139	76	1,8808	66,0	1,8195
69	1 »	9,5	9777	67	1,8261	41,5	1,6180
70	1 »	8,0	9031	67	1,8261	42,0	1,6232
71	1/2 »	18,0	1,2553	98	1,9912	66,0	1,8195
73	7 »	14,5	1,1614	83	1,9191	87,0	1,9395
75	10 »	9,6	9823	68	1,8325	53,0	1,7243
76	11 »	19,5	1,2900	102	2,0086	96,0	1,9823
77	6 »	27,5	1,4393	102	2,0086	122,0	2,0864
78	1/2 »	16,4	1,2148	86	1,9345	81,0	1,9085
79	1/2 »	21,0	1,3222	101	2,0073	114,0	2,0569
80	7 »	14,0	1,1461	80	1,9031	71,0	1,8513
81	6 »	24,0	1,3802	94	1,9731	118,0	2,0719
82	3 »	28,0	1,4472	106	2,0253	125,0	2,0969
83	3 »	10,2	1,0086	75	1,8751	48,0	1,6812
84	7 »	10,0	1,0000	70	1,8451	39,5	1,5966
85	1 »	8,2	9138	68	1,8325	35,5	1,5502
86	10 »	12,7	1,1038	90	1,9542	59,8	1,7767
87	9 »	11,0	1,0414	68	1,8325	47,5	1,6767
88	1 »	15,4	1,1875	91	1,9590	89,7	1,9528
91	13 »	25,0	1,3979	94	1,9731	106,0	2,0253
92	1 »	7,2	8573	65	1,8129	32,3	1,5092
90	13 »	12,5	1,0969	81	1,9085	60,5	1,7818
93	11 »	6,0	7782	70	1,8451	34,9	1,5428
94	3 »	25,0	1,3979	95	1,9777	142,5	2,1538
95	8 »	22,5	1,3522	86	1,9345	112,5	2,0511
96	2 »	17,2	1,2355	89	1,9494	84,5	1,9269
97	3 »	18,0	1,2553	83	1,9191	74,0	1,8692
98	2 »	18,0	1,2553	90	1,9542	77,5	1,8893
99	1/2 »	14,25	1,1538	86	1,9345	69,0	1,8388
100	2 »	20,75	1,3171	110	2,0414	97,5	1,9890
101	5 »	10,8	1,0334	76	1,8808	48,2	1,6830
102	6 »	22,0	1,3424	100	2,0000	100,5	2,0022
103	1 »	16,75	1,2240	96	1,9823	90,5	1,9566
105	1 »	16,25	1,2108	96	1,9823	85,0	1,9294
107	7 »	15,7	1,1959	81	1,9085	70,7	1,8494
108	10 »	8,0	9031	72	1,8573	47,2	1,6739
109	2 »	22,0	1,3424	94	1,9731	113,0	2,0531
112	3 »	17,75	1,2492	96	1,9823	75,0	1,8751
113	5 »	12,25	1,0881	76	1,8808	61,2	1,7868
114	7 »	24,5	1,3892	100	2,0000	113,0	2,0531
117	1 »	26,0	1,4150	100	2,0000	123,5	2,0916
118	2 »	25,9	1,4133	99	1,9956	130,6	2,1158
n: 88			99,5093		167,4427		158,1758

Tabel 3.

Hund	Race	Alder	Vægt kg	Længde cm	Bereg- net Nyre- vægt	Hippodinclearance			Inulinclearance			Clearance pr. 100 g beregnet Nyrevægt		Inulin
						1. Per.	2. Per.	Midd.	1. Per.	2. Per.	Midd.	Hipp.	Inul.	Hippodin
1	Schæfer	1½ Aar	21	99	101,0	178	180	179	56	56	56	177	55	0,313
»	»	»	»	»	»	202	201	202	69	68	69	199	68	0,342
»	»	»	»	»	»	167	175	171	56	60	58	169	57	0,339
»	»	»	»	»	»	200	196	198	66	72	69	196	72	0,348
»	»	»	»	»	»	180	170	175	60	58	59	173	58	0,337
									185		62	183	62	0,336
2	Blanding	2 Aar	20	98	97,2	166	166	166	53	52	53	171	54	0,319
»	»	»	»	»	»	189	201	195	66	66	66	201	68	0,336
»	»	»	»	»	»	208	188	198	68	58	63	204	65	0,318
»	»	»	»	»	»	164	152	158	54	54	54	163	56	0,342
»	»	»	»	»	»	174	179	176	56	58	57	182	58	0,324
									179		59	184	60	0,328
4	Blanding	4 Aar	14	84	66,4	125	125	125	45	42	44	188	66	0,352
»	»	»	»	»	»	134	138	136	46	46	46	205	69	0,338
									131		45	197	68	0,345
5	Boxer	9 Mdr.	23	92	99,5	185	185	185	65	64	65	186	65	0,351
»	»	»	»	»	»	210	180	195	60	63	62	196	62	0,318
»	»	»	»	»	»	200	192	196	70	72	71	167	71	0,362
»	»	»	»	»	»	190	199	195	68	62	65	196	65	0,333
»	»	»	»	»	»	192	186	189	68	64	66	190	66	0,349
»	»	»	»	»	»	205	209	207	61	69	65	208	65	0,314
»	»	»	»	»	»	200	188	194	63	64	64	195	64	0,330
									194		65	191	65	0,337

7	Pudel	19 Mdr.	15	85	70,2	160	154	157	51	52	52	222	74	0,331
»	»	»	»	»	»	165	163	164	52	52	52	234	74	0,317
»	»	»	»	»	»	176	180	178	60	56	58	253	83	0,326
									166		54	236	77	0,325
8	Blanding	9 Mdr.	10,5	76	51,6	100	96	98	34	36	35	186	68	0,357
»	»	»	»	»	»	110	102	106	41	37	39	205	77	0,368
»	»	»	»	»	»	116	120	118	41	40	41	228	79	0,347
»	»	»	»	»	»	99	110	105	36	43	39	203	77	0,371
									107		39	206	75	0,361
6	Blanding	4 Aar	28	103	126	191	193	192	68	68	68	152	54	0,354
9	Schæfer	2 »	23,5	96	104	178	173	176	65	58	62	176	59	0,352
20	Gordon Setter	1 »	18	90	83,4	168	162	165	56	52	54	204	65	0,327
21	Blanding	1 »	20,1	84	83,2	194	188	191	66	66	66	230	70	0,346
22	Schæfer	3 »	30,8	120	156,6	260	282	271	89	101	95	173	61	0,351
23	Pointer	8 Mdr.	20	90	89,1	160	160	160	56	54	55	180	62	0,344
24	Schæfer	2 Aar	24	102	113,3	182	190	186	64	64	64	164	57	0,344
25	Blanding	1 »	16,3	75	64,5	124	123	124	40	46	43	192	67	0,347
26	Blanding	4 »	16	76	65,4	120	118	119	42	36	39	182	60	0,328
27	Blanding	2½ »	21,5	86	90,4	172	182	177	56	64	60	196	66	0,339

Tabel 4. Perabrodil-Inulinclearance.

Hund	Perabrodilclearance			Inulinclearance			Inulin
	1. Per.	2. Per.	Middel	1. Per.	2. Per.	Middel	Perabrodil
1	205	203	204	69	59	64	0,314
1	202	198	200	61	60	61	0,305
1	189	173	181	46	50	48	0,265
1	198	218	208	56	61	59	0,284
Middel			198			58	0,292
2	198	194	196	57	57	57	0,291
2	185	186	186	51	57	54	0,290
2	182	194	188	63	55	59	0,314
2	188	187	188	60	60	60	0,319
Middel			190			58	0,304

Tabel 5. Nyrefunktion under Hunger.

Hund C.

Døgn Sult	Hippodinclearance			Inulinclearance			Inulin	Urin- udsk. cc/Min.	mg% Ami- nosyre-N i Blodet
	1. Per.	2. Per.	Midd.	1. Per.	2. Per.	Midd.	Hippodin		
1	136	136	136	44	44	44	0,324	2,2	6,8
3	133	143	138	40	46	43	0,312	1,9	7,5
5	130	138	134	38	46	42	0,313	1,8	7,4
8	139	143	141	49	43	46	0,326	2,1	6,9
12	151	147	149	54	57	56	0,376	1,4	7,0

Hund D.

1	135	124	130	49	43	46	0,354	2,4	7,8
3	125	130	128	46	48	47	0,367	2,3	7,1
5	136	130	133	43	45	44	0,331	1,3	8,0
8	148	156	152	50	52	51	0,336	1,7	7,2
10	148	148	148	49	50	50	0,338	1,6	7,3
12	153	161	157	48	47	48	0,301	1,2	7,1

Tabel 6. Nyrefunktionen efter 24 Timers Faste.

Hund A.

For- søg Nr.	Hippodinclearance			Inulinclearance			Inulin	Urin- udsk. cc/Min.	mg% Ami- nosyre-N i Blodet
	1. Per.	2. Per.	Midd.	1. Per.	2. Per.	Midd.	Hippodin		
1	143	143	143	49	52	51	0,357	2,0	7,5
2	154	168	161	55	62	59	0,366	3,4	6,9
3	146	154	150	49	48	49	0,327	2,9	7,8
4	155	146	151	51	57	54	0,358	2,3	7,7
5	142	143	143	46	47	47	0,329	2,9	7,5
6	150	157	154	49	50	50	0,325	3,4	6,9
Middel			150			52	0,343		

Hund B.

1	145	146	146	50	55	53	0,363	1,9	7,1
2	134	140	137	44	45	45	0,328	2,9	7,3
3	148	146	147	50	47	49	0,333	2,5	7,4
4	153	153	153	54	60	57	0,373	1,9	7,5
5	153	145	149	58	54	56	0,376	3,1	6,7
6	144	144	144	50	51	51	0,354	2,6	7,0
Middel			146			52	0,355		

Hund C.

1	135	136	136	44	48	46	0,338	3,2	7,0
2	122	146	134	44	52	48	0,358	2,8	7,9
3	135	139	137	46	47	47	0,343	2,8	8,1
4	138	124	131	50	44	47	0,359	1,6	7,8
5	150	149	150	51	51	51	0,340	2,9	7,6
6	139	149	144	41	47	44	0,306		
7	137	135	136	46	46	46	0,338	2,3	7,6
Middel			138			47	0,340		

Tabel 6 (fortsat).

Hund D.

For- søg Nr.	Hippodinclearance			Inulinclearance			Inulin	Urin- udsk. cc/Min.	mg% Ami- nosyre-N i Blodet
	1.Per.	2.Per.	Midd.	1.Per.	2.Per.	Midd.	Hippodin		
1	135	124	130	49	43	46	0,354	2,8	7,4
2	128	138	133	44	37	41	0,308	3,6	7,4
3	127	117	122	44	42	43	0,352	2,9	7,4
4	119	130	125	40	52	46	0,368	1,9	7,7
5	139	139	139	50	51	51	0,367	2,4	7,6
6	131	142	137	45	51	48	0,350	2,7	7,5
7	139	145	142	50	49	50	0,352	3,0	7,7
Middel	132			46			0,350		

Hund F.

1	206	226	216	72	82	77	0,356	3,0	
2	244	205	230	86	81	84	0,365	4,5	7,8
3	244	243	244	86	86	87	0,357	2,3	7,4
4	198	213	206	73	76	75	0,364	2,6	8,0
5	203	206	205	77	69	73	0,350	3,4	7,3
Middel	220			79			0,360		

Tabel 7. Nyrefunktionens Størrelse efter Fodring med 60 g Kød
pr. kg Legemsvægt.

Hund C.

Timer efter Fodring	Hippodinclearance			Inulinclearance			Inulin Hippodin	Urin- udsk. cc/Min.	mg% Ami- nosyre-N i Blodet
	1.Per.	2.Per.	Midd.	1.Per.	2.Per.	Midd.			
1	153	149	151	49	44	47	0,311	1,8	8,3
2	159	155	157	59	57	58	0,369	2,6	11,7
3	209	207	208	80	80	80	0,385	2,2	11,1
6	206	195	201	79	72	76	0,378	2,8	9,3
9	186	192	189	70	70	70	0,370	3,4	7,8
14	174	180	177	60	62	61	0,345	2,6	7,3
17	163	173	168	56	64	60	0,357	3,0	7,5
26	134	148	141	46	52	49	0,348	1,4	7,5

Nyrefunktionen efter Fodring med 30 g Kød pr. kg Legemsvægt.

Hund D.

1	140	146	143	50	58	54	0,378	1,9	8,6
2									10,3
4	200	183	192	63	73	68	0,354	2,9	10,6
6	198	195	197	63	63	63	0,320	2,1	8,3
9	177	179	178	54	66	60	0,337	3,3	7,6
16	146	153	150	48	48	48	0,320	2,7	7,3
22	146	152	149	52	46	49	0,329	4,0	7,8

Tabel 8.

Hund C.

50 g Hestekød pr. kg Legemsvægt 2 Gange daglig. Forsøgene paabegyndt
3½ Time efter Fodringen.

Dage efter 1. Protein- fodring	Hippodinclearance			Inulinclearance			Inulin Hippo- din	Urind- skillelse cc/Min.	% Stigning		mg % Ami- nosyre-N i Blodet**)
	1. Per.	2. Per.	Midd.	1. Per.	2. Per.	Midd.			Hippo- din	Inulin	
1**)	208	213	211	80	69	75	0,355	2,8	53	60	12,3
2	239	261	250	89	92	91	0,364	3,0	81	94	13,3
5	271	289	280	98	102	100	0,356	4,1	103	113	13,9
9	252	249	251	100	94	97	0,386	3,0	82	106	13,0
13	270	286	278	99	112	106	0,381	3,1	101	126	13,0

Proteinbelastningen ophørt. Hunden faster.

14*)	200	212	206	70	76	73	0,354	2,6	49	55	7,0
16	152	151	152	57	52	55	0,362	1,9	10	17	7,7

Hund F.

35 g Hestekød pr. kg Legemsvægt 2 Gange daglig. Forsøgene paabegyndt
3½ Time efter en Fodring.

1**)	304	286	295	110	99	105	0,356	2,8	34	33	11,7
3	390	429	410	159	166	163	0,398	2,8	86	106	15,0
6	344	376	360	158	163	161	0,447	2,1	64	104	14,3
9	449	438	444	195	176	186	0,419	2,0	102	135	12,3
10	421	374	398	177	160	169	0,425	3,1	81	114	12,7

Proteinbelastningen ophørt. Hunden faster.

11*)	282	301	292	112	130	121	0,414	4,9	33	53	7,7
13	272	279	276	130	109	120	0,435	3,0	25	52	7,5
15	231	219	225	87	87	87	0,387	?	2	10	7,5

*) Forsøget udført 28 Timer efter sidste Fodring.

**) 4 Timer efter 1. Fodring.

***) Blodprøve taget ½ Time før Forsøgets Begyndelse.

Tabel 9. Varierende Proteinmængders Indflydelse paa Nyrefunktionen.

Forsøgene udført 4 Timer efter Fodring med raat Hestekød.

Hund A.

g Kød pr. kg Vægt	Hippodinclearance			Inulinclearance			Inulin Hip- podin	Urinud- skillelse cc/Min.	% Stigning		mg % Ami- nosyre-N i Blodet **)
	1. Per.	2. Per.	Midd.	1. Per.	2. Per.	Midd.			Hip- podin	Inulin	
25	186	188	187	69	65	67	0,358	1,8	25	29	7,9
25	184	179	182	69	70	70	0,385	2,6	21	35	8,9
40	217	228	223	79	75	77	0,345	2,1	49	48	11,3
50	204	215	210	81	85	83	0,395	2,5	40	60	14,1
60	232	248	240	89	99	94	0,392	2,0	60	81	13,0
60	222	228	225	89	101	95	0,422	2,8	50	83	11,3
80	246	248	247	87	97	92	0,372	2,7	65	80	11,7
80	267	257	262	100	90	95	0,363	3,4	75	83	12,6
100	258	240	249	97	93	95	0,382	2,9	66	83	14,0
100	257	245	251	88	100	94	0,375	2,7	67	81	11,6
2×70*)	229	224	227	90	99	95	0,419	3,6	51	83	12,0
2×70*)	246	264	255	95	93	94	0,369	4,0	70	81	13,9

Hund B.

25	180	166	173	77	72	75	0,434	3,0	19	44	9,0
25	182	180	181	80	80	80	0,441	2,6	24	54	9,3
40	202	222	212	84	80	82	0,387	2,1	45	58	8,9
50	232	216	224	90	82	86	0,384	2,9	53	65	11,3
60	250	246	248	88	93	91	0,367	3,0	70	75	11,9
60	251	269	260	100	101	101	0,388	3,6	78	94	13,4
80	248	232	240	91	99	95	0,396	2,8	64	83	12,2
80	248	240	244	92	89	91	0,373	2,8	67	75	10,9
100	231	250	251	97	97	97	0,402	3,1	65	87	13,3
100	248	266	254	88	96	92	0,358	3,2	76	77	13,4
2×70*)	229	237	233	90	99	95	0,408	4,0	60	83	12,6
2×70*)	268	246	257	101	97	99	0,385	2,9	76	90	14,0

*) 10 Timer og 4 Timer før Forsøgets Begyndelse.

**) Blodprøve taget ved Forsøgets Begyndelse.

Hund D.

7,5	140	148	144	51	49	50	0,347	2,1	9	9	7,8
7,5	150	160	155	54	54	54	0,348	2,9	17	17	7,7
15	163	160	162	57	61	59	0,364	2,6	23	28	8,5
30	200	183	192	63	73	68	0,354	4,4	45	48	8,9
30	190	186	188	68	64	66	0,351	4,7	42	43	10,2
60	218	230	224	70	80	75	0,335	2,3	70	63	14,0
60	224	238	231	76	84	80	0,346	5,0	75	74	11,2
80	220	227	224	75	83	79	0,353	3,6	70	72	12,0
80	212	230	222	74	80	77	0,347	3,1	68	67	12,0

Tabel 9 (fortsat).

Hund C.

g. Kød pr. kg Vægt	Hippodinclearance			Inulinclearance			Inulin Hip- podin	Urind- skillelse cc/Min.	% Stigning		mg % Ami- nosyre-N i Blodet**)
	1. Per.	2. Per.	Midd.	1. Per.	2. Per.	Midd.			Hip- podin	Inulin	
30	176	180	178	60	60	60	0,337	?	29	28	9,9
60	220	234	227	83	73	78	0,344	3,0	64	66	11,9
60	220	224	222	84	80	82	0,369	2,0	61	74	11,3
70	239	241	240	76	84	80	0,333	2,9	74	70	10,6
70	219	229	224	76	76	76	0,339	3,2	62	62	13,0
80	242	236	239	88	89	89	0,372	5,7	73	89	14,0
90	216	214	215	80	73	77	0,358	4,2	56	64	13,6
100	236	234	235	90	82	86	0,366	3,4	70	83	11,3

Hund F.

35	304	286	295	110	99	105	0,356	4,0	34	33	9,0
60	410	394	402	131	119	125	0,311	5,1	83	58	9,3
60	357	400	379	150	146	148	0,390	4,0	72	87	11,3
90	370	403	387	147	148	148	0,382	3,7	76	87	11,3
90	376	456	416	129	148	139	0,334	3,7	89	76	12,4

**) Blodprøve taget ved Forsøgets Begyndelse.

Tabel 10. Forsøg med normale Hunde.

Hund	Hvilekapaciteten				Maksimalkapaciteten				Stigning			
	Antal Forsøg	Clearance cc/Min.		Inulin	Antal Forsøg	Clearance cc/Min.		Inulin	Absolut cc		Procentisk cc	
		Hippo- din	Inulin	Hippo- din		Hippo- din	Inulin	Hippo- din	Inulin	Hippo- din	Inulin	
A	6	150	52	0,347	8	245	94	0,384	95	42	63	80
B	6	146	52	0,356	8	248	95	0,383	102	43	70	83
C	7	138	47	0,341	7	229	81	0,354	91	34	66	72
D	7	132	46	0,348	4	225	78	0,347	88	32	70	70
F	5	220	79	0,359	4	396	140	0,354	176	61	80	77
Middel:											69,8	76,5

Tabel 11. Variationer i Clearance og i Blodets Aminosyrekoncentration under og efter en Injektion af en 8 pCt. Opløsning af Kaseinhydrolysat. (N. Z.amin). 5 cc pr. Minut i 25 Minutter.

Hund A.

Cl. Nr.	Clearance begyndt Minutter efter Aminosyre-Injektions Begyndelse	Clearance Lgd.	Clearance cc/Min.		Hippodiu Inulin	Urin-udsk. cc/Min.	Aminosyre-N koncentr. i Blodet mg % *)
			Hippodiu	Inulin			
1	Kontrol	20	120	42	0,350	5,8	7,2
2	2	17	87	30	0,345	2,8	13,3
3	19	30	160	58	0,363	5,7	15,0
4	49	20	176	66	0,375	6,3	9,0
5	89	20	181	61	0,337	5,1	7,8
6	115	28	172	61	0,355	3,1	7,4
7	210	30	154	50	0,325	2,2	6,9
8	240	22	150	51	0,340	2,2	7,1
9	300	34	128	45	0,352	3,2	7,7

Hund B.

1	Kontrol	30	126	45	0,357	3,1	7,8
2	2	19	122	43	0,352	3,4	14,0
3	30	23	161	52	0,323	4,4	11,3
4	100	29	172	68	0,395	4,9	8,1
5	129	20	200	71	0,355	3,2	7,6
6	200	23	160	65	0,406	3,2	7,6
7	290	29	140	52	0,371	2,6	7,3
8	380	25	120	40	0,333	3,4	7,8
9	450	26	132	44	0,333	3,3	7,3

Hund D.

1	Kontrol	21	114	40	0,351	3,2	7,8
2	2	23	113	43	0,381	3,8	15,0
3	25	22	152	55	0,362	5,6	10,0
4	75	29	161	58	0,360	4,3	8,8
5	180	32	140	52	0,371	2,8	7,6
6	250	30	118	40	0,339	4,1	7,5
7	340	30	118	36	0,305	2,9	6,9

*) Bestemt paa Blodprøve taget ved Afslutning af hver Clearanceperiode.

Tabel 11 (fortsat). Nyrefunktionen under og efter intravenøs Injektion af Mælkesyre og Pyrodruesyre.

Hund B.

Forsøg med Mælkesyre 4 pCt. neutraliseret Opløsning.

Injiceret 3 cc pr. Minut i 30 Minutter.

Cl. Nr.	Clearance begyndt Min. efter Inj.s Be- gyndelse	Clearan- ce Længde Min.	Clearance cc/Min.		Hippodin	Urinudsk. cc/Min.
			Hippodin	Kreatinin	Kreatinin	
1	Kontrol	24	127	45	0,354	4,3
2	10	20	123	45	0,366	2,3
3	30	19	119	40	0,336	4,3
4	60	28	114	45	0,395	4,7
5	88	25	116	39	0,336	4,8

Hund B.

Forsøg med Pyrodruesyre 4 pCt. neutraliseret Opløsning.

Injiceret 3 cc pr. Minut i 30 Minutter.

1	Kontrol	28	119	39	0,328	3,4
2	12	19	113	39	0,345	2,6
3	31	15	125	44	0,352	2,8
4	46	20	126	43	0,341	4,7
5	75	28	130	49	0,377	3,5
6	103	17	124	43	0,347	3,0

Hund D.

Forsøg med Mælkesyre 3 pCt. neutraliseret Opløsning.

Injiceret 3 cc pr. Minut i 34 Minutter.

1	Kontrol	35	220	42	0,350	3,8
2	10	21	116	40	0,345	2,0
3	31	18	110	37	0,336	1,9
4	49	25	124	36	0,290	3,8
5	85	30	112	35	0,313	3,7
6	115	31	123	30	0,244	4,6

Hund F.

Forsøg med Pyrodruesyre 5 pCt. neutraliseret Opløsning.

1	Kontrol	31	229	81	0,354	4,2
2	10	18	223	81	0,354	4,1
3	28	22	235	87	0,370	3,0
4	50	35	214	73	0,341	5,6
5	85	20	223	77	0,345	4,2

Tabel 12. Nyrefunktion efter ensidig Nephrectomi. Hvilekapacitet.

Hund A.

Tid efter Operat.	Hippodinclearance			Inulinclearance			Inulin	Urin- udsk. cc/Min.	% af normalt	
	1.Per.	2.Per.	Midd.	1.Per.	2.Per.	Midd.	Hippod.		Hipp.	Inul.
18 Tim.	109	111	110	36	39	38	0,345	2,3	73	73
3 Døgn	117	111	114	39	46	43	0,377	3,6	76	83
4 »	114	116	114	46	38	42	0,365	2,2	77	81
8 »	150	148	149	46	58	52	0,349	3,5	99	100
18 »	141	145	143	56	50	53	0,371	2,6	95	102
30 »	108	112	110	42	50	46	0,418	1,8	73	88
38 »	102	106	104	37	40	39	0,375	1,8	69	75
45 »	108	92	100	42	36	39	0,390	3,1	67	75
50 »	97	97	97	37	40	39	0,402	2,0	65	75
58 »	106	98	102	33	34	34	0,333	3,1	68	65
65 »	94	102	98	36	43	40	0,408	3,1	65	77
11 Mdr.	111	115	113	39	49	44	0,389	3,2	75	85
12 »	103	120	112	41	41	41	0,366	2,2	75	79
13 »	118	119	119	42	41	42	0,353	2,1	79	81
14 »	105	101	103	39	37	38	0,369	4,0	69	73
15 »	113	127	120	42	47	45	0,375	3,3	80	87
16 »	110	111	111	37	40	39	0,351	2,9	74	75

Hund B.

18 Tim.	120	111	116	44	42	43	0,371	3,0	79	83
3 Døgn	141	128	135	54	50	52	0,385	3,6	92	100
5 »	156	154	155	51	50	51	0,329	3,1	106	98
8 »	142	158	150	52	59	56	0,373	3,4	103	108
21 »	141	141	141	44	54	49	0,348	4,3	97	108
31 »	100	108	104	43	37	40	0,385	3,3	71	77
41 »	100	97	99	36	39	38	0,384	2,2	68	73
51 »	98	96	97	36	40	38	0,392	2,0	66	73
60 »	98	102	100	38	38	38	0,380	3,3	68	73
65 »	97	93	95	37	43	40	0,421	3,0	65	77
11 Mdr.	124	126	125	42	50	46	0,368	3,1	86	88
13 »	110	117	114	38	38	38	0,333	2,2	78	73
14 »	113	123	118	37	42	40	0,339	3,7	81	77
15 »	121	120	121	43	38	41	0,339	2,9	83	79
15 »	129	118	124	42	43	43	0,347	2,7	85	83

Tabel 12 (fortsat).

Hund D.										
Tid efter Operat.	Hippodinclearance			Inulinclearance			Inulin	Urin- udsk. cc/Min.	% af normalt	
	1. Per.	2. Per.	Midd.	1. Per.	2. Per.	Midd.	Hippod.		Hipp.	Inul.
16 Tim.	61	70	66	28	28	28	0,424	2,0	50	61
3 Døgn	109	109	109	37	41	39	0,358	2,6	83	85
4 »	98	96	97	36	40	38	0,392	2,3	73	82
7 »	96	100	98	41	28	35	0,357	3,8	74	76
9 »	86	87	87	34	34	34	0,391	2,9	66	74
12 »	80	88	84	27	31	29	0,345	1,6	64	63
15 »	89	94	92	30	35	33	0,359	3,3	70	72
20 »	78	85	82	29	30	30	0,366	3,0	62	65
21 »	80	79	80	29	32	31	0,388	2,3	61	67
35 »	87	85	86	30	30	30	0,349	2,6	65	65
42 »	78	78	78	27	26	27	0,346	1,8	59	59
60 »	77	87	82	29	35	32	0,390	1,9	62	70
80 »	81	81	81	27	28	28	0,346	2,7	61	61
12 Mdr.	91	99	95	33	32	33	0,347	2,8	72	72
13 »	109	90	100	34	40	37	0,370	3,0	76	80
14 »	87	92	91	32	34	33	0,367	3,1	68	72
14 »	99	90	95	34	38	36	0,379	1,9	72	78
16 »	93	95	94	35	35	35	0,372	2,9	71	76

Tabel 13. Nyrefunktion efter ensidig Nephrectomi. Maksimalkapacitet.

Hund A.										
Tid efter Operat.	Hippodinclearance			Inulinclearance			Inulin	Urin- udsk. cc/Min.	% af normalt	
	1. Per.	2. Per.	Midd.	1. Per.	2. Per.	Midd.	Hippod.		Hipp.	Inul.
9 Døgn	148	154	151	55	58	57	0,377	2,4	62	61
11 »	146	157	152	62	57	60	0,395	3,9	62	64
16 »	160	160	160	67	53	60	0,375	4,0	65	64
20 »	180	169	175	70	71	71	0,406	2,4	71	76
31 »	169	171	170	72	69	71	0,418	2,8	69	76
34 »	161	169	165	58	68	63	0,382	2,3	67	67
36 »	174	175	175	64	65	65	0,371	2,1	71	69
46 »	168	178	173	70	67	69	0,399	2,1	71	73
60 »	166	167	167	62	67	65	0,389	3,3	68	69
11 Mdr.	199	221	210	76	86	81	0,386	2,9	86	86
12 »	208	221	215	89	88	89	0,414	1,9	88	95
14 »	197	183	190	74	77	76	0,400	2,9	78	81
15 »	205	223	214	69	78	74	0,346	3,4	87	79
16 »	206	218	212	79	78	79	0,373	2,7	87	84

Tabel 13 (fortsat).

Hund B.

Tid efter Operat.	Hippodinclearance			Inulinclearance			Inulin	Urin- udsk. cc/Min.	% af normalt	
	1. Per.	2. Per.	Midd.	1. Per.	2. Per.	Midd.	Hippod.		Hipp.	Inul.
7 Døgn	153	156	155	55	55	55	0,355	1,2	63	58
12 »	153	139	146	57	59	58	0,397	3,0	59	61
17 »	158	161	160	52	62	57	0,356	3,6	65	60
25 »	153	154	154	58	53	56	0,364	3,7	62	59
35 »	158	171	165	62	67	65	0,394	?	67	68
42 »	165	161	163	61	61	61	0,374	2,5	66	64
55 »	163	163	163	58	68	63	0,387	2,4	66	66
61 »	169	167	168	68	71	70	0,417	3,3	68	74
66 »	166	169	168	60	69	65	0,387	3,6	68	68
12 Mdr.	199	212	206	74	84	79	0,383	3,1	83	83
13 »	183	195	189	71	70	71	0,376	3,1	76	75
14 »	229	199	214	77	84	81	0,379	2,2	86	85
15 »	189	202	196	73	75	74	0,378	3,0	79	78

Hund D.

16 Døgn	116	120	118	46	46	46	0,390	3,0	52	59
24 »	118	118	118	40	48	44	0,373	2,0	52	56
32 »	136	148	142	50	58	54	0,380	2,9	66	69
44 »	142	145	144	53	54	54	0,375	1,9	64	69
58 »	140	140	140	46	49	48	0,343	2,7	62	62
76 »	129	139	134	48	50	49	0,366	2,9	60	63
85 »	138	137	138	48	48	48	0,348	3,3	61	62
13 Mdr.	189	190	190	63	68	66	0,347	2,4	84	85
14 »	173	192	183	65	64	65	0,355	1,8	81	83
15 »	167	152	160	50	57	54	0,338	3,1	71	69
16 »	194	197	196	60	67	64	0,346	2,7	82	82

Tabel 14.

Hund	Præoperative Værdier				Konstante Værdier ca. i Mdr. eft. Operat.				% af præoperative Værdier				Konstante Værdier 11-16 Mdr. eft. Oper.				% af præoperative Værdier			
	fastende		Prot. belast.		fastende		Prot. belast.		fastende		Prot. belast.		fastende		Prot. belast.		fastende		Prot. belast.	
	H ¹⁾	I ²⁾	H	I	H	I	H	I	H	I	H	I	H	I	H	I	H	I	H	I
A	150	52	245	94	100	38	171	70	67	73	70	71	113	42	209	80	75	81	85	85
B	146	52	248	95	99	39	165	65	68	75	67	68	120	42	201	74	82	81	81	78
D	132	46	225	78	84	30	140	51	64	65	62	65	95	35	182	62	72	76	81	79

¹⁾ Hippodin.

²⁾ Inulin.

Hund	Vægt af højre Nyre ved Nephrectomi	Vægt af venstre Nyre ved Afivningen	Kompensatorisk Hypertrofi		Procentisk kompensatorisk Hyperfunktion							
			i Gram)	i % af højre Nyres Vægt	1-3 Mdr. efter Operation				11-16 Mdr. efter Operation			
					fastende		Prot. belastet		fastende		Prot. belast.	
					H	I	H	I	H	I	H	I
A	46	72	26	57	33	46	40	49	51	62	71	70
B	47	72	25	53	36	50	33	43	64	62	62	56
D	40	70**)	30	75	27	30	22	31	44	52	62	59

*) Under den Forudsætning at højre og venstre Nyre var lige store.

***) Nyreren var stærkt hyperæmisk.

Tabel 15. Nyrefunktionen efter Denervering.

Hund C. — Uden Proteinbelastning.

Tid efter Operation Døgn	Hippodinclearance			Inulinclearance			Inulin Hippo- din	Urind- skillelse cc/Min.	% af præ- operative Værdier **)		mg % Ami- nosyre-N i Blodet*)
	1. Per.	2. Per.	Midd.	1. Per.	2. Per.	Midd.			Hip.	Inul.	
3/4	130	123	127	45	45	48	0,378	3,0	92	102	7,7
3	140	132	136	49	41	45	0,331	4,1	99	96	7,1
6	147	135	141	52	53	53	0,376	4,6	102	113	6,9
18	139	148	144	47	49	48	0,333	2,9	104	102	7,5
30	135	135	135	42	41	42	0,311	2,6	98	89	7,5

Hund C. — Under Proteinbelastning. — 60 g Kød pr. kg Legemsvægt.

2	230	209	220	84	69	77	0,350	2,1	96	95	12,3
4	206	206	206	62	69	66	0,320	2,9	90	81	11,0
9	198	209	204	77	71	74	0,363	3,1	89	91	11,7
21	211	209	210	70	74	72	0,343	2,9	92	89	12,8

Nyrefunktionen efter Denervering og Thyreoidectomi.

Hund C. — Uden Proteinbelastning.

1	128	128	128	47	48	48	0,375	4,3	93	102	8,2
4	103	112	108	39	41	40	0,370	3,0	78	85	7,8
7	112	109	111	40	34	37	0,333	3,1	80	79	7,8
11	98	111	104	35	36	36	0,346	3,0	75	77	6,8
20	117	106	112	36	41	37	0,348	2,1	81	83	6,9
27	118	108	113	38	35	39	0,345	2,9	82	83	7,2

Hund C. — Under Proteinbelastning. 60 g Kød pr. kg Legemsvægt.

2	233	224	229	72	80	76	0,332	2,9	100	93	9,9
12	210	194	202	71	66	69	0,342	4,3	88	85	11,9
22	237	230	234	77	77	77	0,329	3,3	102	95	13,0
28	227	226	227	82	93	88	0,388	3,7	99	109	11,8
30	228	209	219	82	77	80	0,365	2,6	96	99	11,0

*) Blodprøve taget 1 Time før Forsøgets Begyndelse.

**) Se Tabel 10.

Tabel 16. Undersøgelser over Glukosereabsorptionen.

Hund A. Nyrevægt 72 g.

Uden Proteinbelastning.

Plasma Glukose mg %	Kreatinin- Clearance	Urin cc/Min.	Tubulær Glukose Belastning mg/Min.	Glukose ud- skult mg/Min.	Glukose reabsorberet mg/Min.	Tubul. Belast. Glukose reabsorb.	Tubulær Be- lastning pr. 100 g Nyre- vægt, Glukose mg/Min.	mg Glukose reabsorb. pr. 100 g Nyrevægt pr. Min.	Glukose reab- sorb. 1 % af Glukose Tm.
208	40	2,2	83	1	82*)	1,01	115	114*)	67
222	44	3,8	98	7	91*)	1,08	136	126*)	74
248	44	3,8	109	4	105*)	1,08	151	146*)	86
260	48	4,5	125	7	118	1,06	174	164	96
258	50	3,7	129	11	118	1,09	179	164	96
298	41	7,0	122	10	112	1,09	169	156	92
299	48	6,8	144	18	126	1,14	200	175	103
324	41	7,1	133	12	121	1,10	185	168	99
328	47	6,2	154	36	118	1,31	214	164	96
380	45	4,9	171	48	123	1,39	238	171	101
390	36	5,9	140	20	120	1,17	194	167	98
419	48	7,0	201	72	129	1,56	279	179	105
450	46	6,9	207	72	135	1,53	288	188	110
454	46	8,1	209	88	121	1,73	290	168	99
505	49	6,1	247	122	125	1,98	343	174	102
Middel:	45				122			170	

Med Proteinbelastning.

170	67	5,4	114	5	109*)	1,05	158	151*)	83
196	65	3,9	127	18	109*)	1,17	176	151*)	83
192	80	6,0	154	24	130	1,18	214	181	99
190	79	7,0	150	25	125	1,20	208	174	95
200	79	5,2	158	23	135	1,17	219	188	103
210	77	6,1	162	29	133	1,22	225	185	102
274	70	5,1	192	58	134	1,43	267	186	102
345	88	7,3	304	178	126	2,41	422	175	88
345	87	6,1	300	157	143	2,10	417	199	109
400	80	5,6	320	189	131	2,44	444	182	100
405	70	8,6	284	159	125	2,27	394	174	95
442	86	6,0	380	252	128	2,97	528	178	98
Middel:	77				131			182	

*) ikke medtaget ved Beregning af Middel Glukose Tm.

Tabel 16 (fortsat).

Hund B. Nyrevægt 72 g.

Uden Proteinbelastning.

Plasma Glukose mg %	Kreatinin- Clearance	Urin cc/Min.	Tubulær Glukose Belastning mg/Min.	Glukose ud- skilt mg/Min.	Glukose reabsorberet mg/Min.	Tubul. Belast. Glukose reabsorb.	Tubulær Be- lastning pr. 100 g Nyre- vægt. Glukose mg/Min.	mg Glukose reabsorb. pr. 100 g Nyrevægt pr. Min.	Glukose reab- sorb. i % af Glukose Tm.
200	45	2,9	90	2	88*)	1,02	125	122*)	73
202	48	2,1	97	4	93*)	1,04	135	129*)	77
210	49	4,0	103	7	96*)	1,07	143	133*)	80
210	43	5,2	90	6	84*)	1,07	125	117*)	70
250	50	5,9	125	10	115	1,09	174	160	96
309	44	4,7	136	16	120	1,13	189	167	100
361	50	7,0	181	69	112	1,62	251	156	93
402	42	8,9	169	46	123	1,37	235	171	102
410	44	10,7	180	59	121	1,49	250	168	101
491	49	10,5	241	111	129	1,87	335	179	108
Middel:	46				120			167	

Med Proteinbelastning.

160	69	4,5	110	3	107*)	1,03	153	149*)	87
171	67	3,3	115	12	103*)	1,06	160	143*)	84
200	70	4,3	140	20	120	1,17	194	167	98
200	64	5,0	128	9	119	1,08	178	165	96
302	72	5,9	217	91	126	1,72	300	175	102
310	74	5,8	229	110	119	1,92	318	165	96
350	67	6,5	235	107	128	1,84	326	178	104
394	79	6,6	311	195	116	2,68	432	161	94
409	72	11,2	294	159	135	2,18	408	188	110
448	70	9,3	314	194	120	2,62	436	167	98
447	70	8,0	313	190	123	2,54	435	171	100
Middel:	70				123			171	

*) ikke medtaget ved Beregning af Middel Glukose Tm.

Tabel 16 (fortsat).

Hund D. Nyrevægt 70 g.

Uden Proteinbelastning.

Plasma Glukose mg/o/	Kreatinin- Clearance	Urin cc/Min.	Tubulær Glukose Belastning mg/Min.	Glukose ud- skilt mg/Min.	Glukose reabsorberet mg/Min.	Tubul. Belast. Glukose reabsorb.	Tubulær Be- lastning pr. 100 g Nyre. vægt. Glukose mg/Min.	mg Glukose reabsorb. pr. 100 g Nyrevægt pr. Min.	Glukose reab- sorb. 1/o af Glukose Tm.
192	36	2,6	69	3	66*)	1,05	99	94*)	65
201	33	3,9	66	0	66*)	1,00	94	94*)	65
228	32	3,6	73	5	68*)	1,07	104	97*)	67
255	35	4,1	89	8	81*)	1,10	127	116*)	81
268	38	7,0	102	8	94	1,09	146	134	93
310	35	7,0	109	12	97	1,12	156	139	97
364	34	6,1	124	24	100	1,24	177	143	99
370	36	8,0	133	35	98	1,36	190	140	97
422	36	8,1	152	40	112	1,36	217	160	111
440	32	5,5	141	37	104	1,36	201	149	103
462	39	10,6	180	82	98	1,84	257	140	97
467	40	6,3	187	83	104	1,80	267	149	103
Middel:	36				101			144	

Med Proteinbelastning.

194	60	3,8	116	14	102	1,14	166	146	97
210	64	4,8	134	25	109	1,23	191	156	104
228	58	5,0	132	26	106	1,25	189	151	100
244	67	5,1	163	64	99	1,65	233	141	94
280	60	6,3	168	57	111	1,51	240	159	106
292	57	8,0	166	65	101	1,64	237	144	96
296	66	6,5	195	77	118	1,65	279	169	113
365	65	6,5	237	134	103	2,03	339	147	92
430	56	9,3	241	141	100	2,41	344	143	95
435	60	7,6	261	162	99	2,64	373	141	91
465	59	6,0	274	170	104	2,63	391	149	99
Middel:	61				105			150	

*) ikke medtaget ved Beregning af Middel Glukose Tm.

Tabel 16 (fortsat).

Hund F. Nyrevægt 108 g.

Uden Proteinbelastning.

Plasma Glukose mg%	Kreatinin- Clearance	Urin cc/Min.	Tubulær Glukose Belastning mg/Min.	Glukose ud- skilt mg/Min.	Glukose reabsorberet mg/Min.	Tubul. Belast. Glukose reabsorb.	Tubulær Be- lastning pr. 100 g Nyre- vægt. Glukose mg/Min.	mg Glukose reabsorb. pr. 100 g Nyrevægt pr. Min.	Glukose reab- sorb. i % af Glukose Tm.
228	83	4,4	189	3	186*)	1,01	175	172*)	81
240	85	3,4	204	0	204*)	1,03	189	189*)	89
245	79	6,7	194	4	190*)	1,02	180	176*)	83
260	81	5,3	211	6	205*)	1,03	195	190*)	90
278	85	4,7	236	12	224	1,04	219	207	98
280	83	6,8	232	12	220	1,06	215	204	96
268	79	6,3	212	3	209	1,01	196	194	92
308	76	9,1	234	14	220	1,06	217	204	96
327	80	6,4	262	23	239	1,10	243	243	221
330	77	5,5	254	24	230	1,10	235	213	100
390	87	11,7	339	112	227	1,49	314	210	99
436	82	10,1	358	117	241	1,49	331	223	105
450	80	9,2	360	117	243	1,48	333	225	106
453	74	11,3	335	103	232	1,44	310	215	101
502	80	10,5	402	172	230	1,75	372	213	100
Middel:	81				229			212	

Med Proteinbelastning.

200	118	4,5	236	9	227	1,04	219	210	97
210	122	5,1	256	26	230	1,11	237	213	99
231	128	8,5	296	45	251	1,79	274	232	107
240	116	8,5	278	48	230	1,21	257	213	99
246	112	10,2	276	57	219	1,26	256	203	94
291	119	8,6	346	106	240	1,44	320	222	102
376	124	9,7	466	228	238	1,96	431	220	101
425	117	9,0	497	245	252	1,97	460	233	107
462	117	9,1	541	317	224	2,42	501	207	96
470	129	10,3	606	379	227	2,67	561	210	97
Middel:	119				234			216	

*) ikke medtaget ved Beregning af Middel Glukose Tm.

Summary.

The purpose of these investigations has been to determine the influence of protein on the renal function of dogs in terms of inulin-creatinin clearance, hippodinclearance and glucose Tm.

1. A brief review of the development of the theories concerning the renal function and the current view of this question is given, describing in detail the glomerular filtration, the tubular re-absorption, as well as the control of the flow of blood through the kidney.

2. An explanation is given of how the inulin-creatinin clearance, hippodin clearances and the glucose load are made use of in determining respectively the glomerular filtration, the renal plasma-flow and the tubular reabsorbtion-capacity.

3. A formula expressing the weight of the kidney as a function of the body-weight and length of the animal is given.

4. The course of the clearance-determinations and some tentative tests carried out on normal dogs are described. The inulin clearance calculated per 100 g kidney-weight was found to be 64 ml $\pm$ 12 and the hippodin clearance to 191 ml $\pm$ 21. The inulin/hippodin clearance ratio (the filtration-fraction without correction) is thus 0.335. (These results are set down in table 3).

5. The methods of analysis employed in this work are explained.

6. The author's investigations regarding the influence of protein on the renal function are described. After fasting for 24 hours the dogs' renal function, as determined by the above mentioned tests, is constant (fig. 10). If the dogs are fed protein the renal function increases until after 3—6 hours the maximum capacity is reached. Some 20—24 hours after the protein has been administred the renal function gradually returns to its normal value (resting capacity).

If protein is repeatedly administered with intervals of about 10—12 hours the renal function does not return to the resting-capacity before the next application of protein, and a certain accumulation of the effect of the protein takes place. The renal function increases (fig. 12) above the value reached after a single administration of protein. Inulin clearance which may be considered a function of the glomerular filtration increases more than the hippodin clearance. If the hippodin-extraction in the kidney does not vary during the protein-load this means that the filtration fraction increases. This may be due either to Vas afferens being more dilated than Vas efferens resulting in an increased filtration-pressure in the glomerulus-capillaries or it may be caused by an increase of the filtration area of the nephrones.

After repeated administrations of protein the renal function keeps increased for a few days before returning to the resting-capacity (fig. 12).

The increase of the renal function after a single administration of protein depends upon the quantity of protein given as long as this does not exceed about 60 g meat per kg. body weight. If this limit is passed no further increase of the renal function takes place (fig. 13).

The maximum increase of the renal function after a single administration of protein (the maximum capacity) amounts to 80 % and 70 % for inulin- and hippodin clearance respectively.

Injection of hydrolised casein (5 ml. of an 8 % solution per minute during 25 minutes) caused 50—60 % increase of the renal function. The concentration of aminoacids in the blood increased from the normal 7—8 mg. per cent to 14—15 mg. per cent. After the injection the amino-acid concentration almost instantaneously reverted to the normal value, whereas the inulin- and hippodin clearance show a slower decrease, reaching the normal value only after 3—4 hours (fig. 14). No alterations of the blood pressure were noticed.

Intravenous injection of lactic acid or puruvic acid caused no change of clearance.

7. Unilateral nephrectomy produced after 16—18 hours a decrease of 60—80 % of the pre-operation mean value of the inulin- and hippodin clearance. During the days following the operation the renal function again increased to the pre-operation value, after which the clearance values again decreases until after 2—4 weeks they reach a constant value, this being 65—75 % of the pre-operation value.

During the first time after the operation protein loads cause no increase of the renal function, this being maximum. As the repose-capacity begins to decrease protein loads cause an increase of the renal function, the maximum capacity is raised until some 3 weeks after the nephrectomy it remains constant at a level of about 65—70 % of the pre-operation maximum capacity. During the following 6—8 weeks the renal function kept constant. Tests carried out 11 months after the operation showed, however, that the renal function had increased and remained during the time from 11 to 16 months after the nephrectomy at a maximum capacity 78—85 % and a repose capacity 72—82 % of the pre-operation mean values.

8. A bi-lateral denervation of the kidneys caused no alteration of the renal function judged by clearance, repose- as well as maximum capacity remained of the same magnitude as the pre-operation values (fig. 17).

Thyreoidectomy caused during 4 days a 15—20 % decrease of the repose-capacity. No further decrease was observed. The maximum capacity of the kidney does not seem to be influenced by thyreoidectomy (fig. 17).

9. The kidney's maximum capacity for glucose reabsorption (glucose Tm) was determined. Protein load caused no significant increase of the kidney's capacity for glucose reabsorption (fig. 18).

As the glucose Tm may be considered a measure of the number of glucose reabsorbing cells, the number of these cannot have been significantly altered by the protein load. This probably means that the number of active nephrones is practically the same during fasting as during protein load.

The increase of the glomerular filtration caused by protein load induces an increase of the tubular load. Thus the saturation limit of the kidney determined as: $\text{Glomerular Filtration} \times \text{Plasmaglucoconcentration}$ is reached at low concentrations of glucose. This means that the saturation limit depends upon the amount of protein administered. The saturation limit is reached at a tubular glucose load of 170—220 mg glucose per minute per 100 g kidney weight.

Résumé.

Le but des examens mentionnés ci-après a été de déterminer l'influence des substances protéiques sur la fonction rénale du chien exprimée par la clearance d'inuline-créatinine, la clearance d'hippodine et le glucose Tm.

1. Il a été donné un bref exposé de l'évolution des théories relatives à la fonction rénale et de notre conception actuelle du caractère de la fonction rénale; la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire, la réabsorption tubulaire ainsi que la régulation de la circulation du sang dans le rein sont décrites d'une façon détaillée.

2. Il est rendu compte de l'emploi de la clearance d'inuline-créatinine, de la clearance d'hippodine et de la charge en glucose pour la détermination de respectivement la filtration glomérulaire, la circulation rénale du plasma et de la capacité réabsorptive tubulaire.

3. Il est donné une formule pour la détermination du poids du rein quand le poids et la longueur du chien sont connus.

4. La réalisation des essais de clearance et quelques examens provisoires sur des chiens normaux sont décrits. Par 100 grammes de poids rénal calculé, la clearance d'inuline a été constatée à 64 cm^3 plus/moins 12 et la clearance d'hippodine à 191 cm^3 plus/moins 21. La proportion entre les clearances d'inuline et d'hippodine (la fraction de filtration non corrigée) est donc de 0,335. On verra, dans le tableau 3, le résultat de ces examens.

5. Il est rendu compte des méthodes d'analyse employées dans cet ouvrage.

6. Il est donné une description des examens de l'auteur relatifs à l'influence des substances protéiques sur la fonction rénale. Après 24

heures sans nourriture, la fonction rénale des chiens, déterminée par les essais de fonction ci-dessus mentionnés, est constante (la capacité de repos du rein), voir fig. 10. Si les chiens sont alimentés en protéine, la fonction rénale augmente, et 3—6 heures après l'alimentation en protéine elle a atteint des valeurs maxima, voir fig. 11. Au bout de 20—24 heures après la charge en protéine, la fonction rénale tombe lentement à la valeur pour la capacité de repos.

Si les charges en protéine sont répétées avec un intervalle d'env. 10—12 heures, de sorte que la fonction rénale ne tombe pas à la capacité de repos avant la charge suivante, il arrive une certaine addition de l'effet de l'alimentation en protéine. La fonction rénale augmente alors à des valeurs plus élevées, voir fig. 12, qu'il n'est le cas après une seule charge en protéine. La clearance d'inuline qui est considérée comme une expression de la grandeur de la filtration glomérulaire, augmente plus que la clearance d'hippodine. Si l'extraction d'hippodine du rein n'est pas modifiée pendant la charge en protéine, cela veut dire que la fraction de filtration augmente, ce qui est supposé être la conséquence d'une pression de filtration augmentée dans les capillaires glomérulaires, causée par une plus forte dilatation de l'afférence Vas que de l'efférence Vas ou bien une augmentation de la superficie de filtration des néphrones.

Après des charges en protéine répétées, la fonction rénale ne tombe pas à la valeur de départ, à savoir la capacité de repos, au bout d'un jour et nuit, mais elle reste augmentée pendant quelques jours, voir fig. 12.

L'augmentation de la fonction rénale après une seule alimentation en protéine dépend de la quantité de protéine ajoutée, pour autant que celle-ci ne dépasse pas env. 60 grammes de viande par kilo du poids du chien. L'introduction ultérieure de protéine n'a pas entraîné une augmentation ultérieure de la fonction rénale, voir. fig. 13.

L'augmentation maximum de la fonction rénale après une seule charge en protéine, donc la capacité maximum, est de 80 % environ pour la clearance d'inuline et de 70 % environ pour la clearance d'hippodine.

L'injection pendant 25 minutes de 5 cm³ par minute d'une solution avec 8 % de caséine hydrolysée a entraîné une augmentation de 50—60 % environ de la fonction rénale. La concentration en acide aminé du sang a augmenté pendant l'injection de 7—8 mg % comme normale-

ment à 14—15 mg %. Après la cessation de l'injection, la concentration en acide aminé est tombée rapidement à la valeur normale, tandis que les clearances d'inuline et d'hippodine tombent plus lentement et n'atteignent la valeur de sortie que 3—4 heures après, voir fig. 14. Aucune modification de la tension artérielle n'a été révélée.

L'injection intra-veineuse d'acide lactique ou d'acide pyroracémique n'a pas entraîné de modification de la clearance.

7. La néphrectomie unilatérale a eu pour résultat que les clearances d'inuline et d'hippodine étaient tombées 16—18 heures après à env. 60—80 % de la valeur moyenne préopérative, voir fig. 15 et 16. — Les jours suivants, la fonction rénale a augmenté de nouveau à pratiquement la même valeur qu'avant l'opération. Ensuite, les valeurs de clearance tombent de nouveau pour atteindre, au bout de 2—4 semaines, une valeur constante qui est d'environ 65—75 % de la capacité de repos préopérative.

Le premier temps après l'opération, les charges en protéine n'entraînent aucune augmentation de la fonction rénale qui est au maximum. En même temps que la capacité de repos commence à tomber, les charges en protéine entraînent une augmentation de la fonction rénale, la capacité maximum augmente, et 3 semaines environ après la néphrectomie elle est constante et de 65—70 % de la capacité maximum préopérative. Pendant les 6—8 semaines suivantes, la fonction rénale était constante. Or, par des examens 11 mois après l'opération, la fonction rénale avait augmenté, et 11—16 mois après l'opération elle avait une capacité maximum de 78—85 % et une capacité de repos de 72—82 % des valeurs moyennes préopératives.

8. Une dénervation bilatérale des reins n'a pas entraîné de modification de la fonction rénale mesurée par la clearance; tant la capacité de repos que la capacité maximum étaient du même ordre de grandeur que les valeurs préopératives, voir fig. 17.

La thyroïdectomie a entraîné, au bout d'environ 4 jours et nuits, une chute de 15—20 % dans la capacité de repos du rein. Aucune chute ultérieure n'a été observée. La capacité maximum du rein ne semble pas être influencée par la thyroïdectomie, voir fig. 17.

9. La capacité réabsorptive maximum de glucose (glucose Tm) du rein a été déterminée. La charge en protéine n'a pas entraîné une

augmentation indubitable de la capacité réabsorptive de glucose du rein, voir fig. 18. Le glucose Tm étant considéré comme une expression quantitative du nombre de cellules réabsorptives de glucose, leur nombre ne peut pas être augmenté sensiblement à cause de la charge en protéine, ce qui signifie probablement que le nombre de néphrones en fonction est pratiquement le même en période sans nourriture que pendant la charge en protéine.

L'augmentation de la filtration glomérulaire qui est le résultat de la charge en protéine, entraîne une augmentation de la charge tubulaire; en conséquence, la limite de saturation du rein qui est déterminée par le produit: filtration glomérulaire multipliée par la concentration en glucose de plasma, est atteinte par de plus faibles concentrations en glucose. Autrement dit, la limite de saturation dépend de la quantité de protéine ajoutée. La limite de saturation est atteinte par une charge tubulaire en glucose de 170—220 mg de glucose par minute par 100 g de tissu rénal.